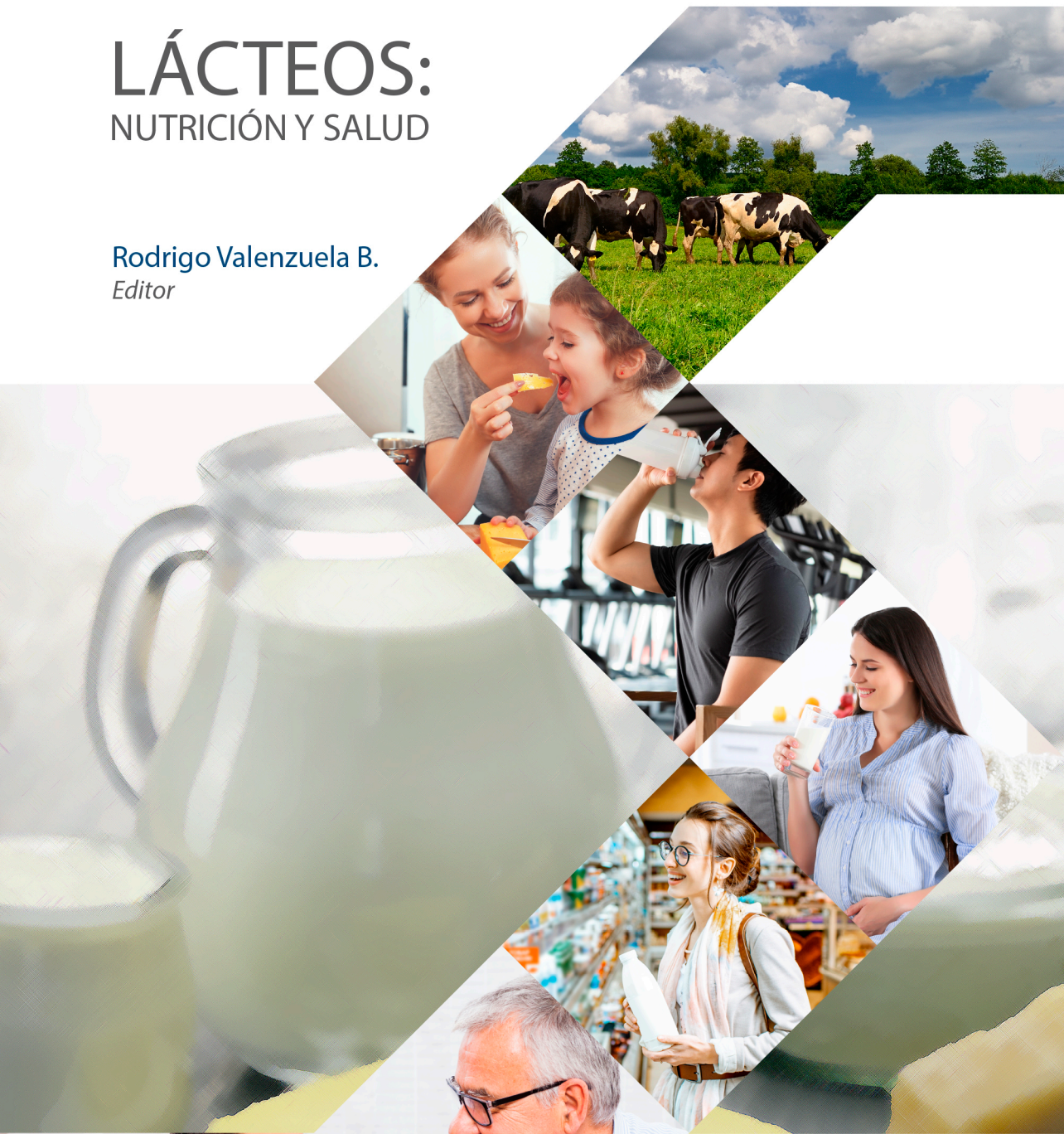


# LÁCTEOS: NUTRICIÓN Y SALUD

Rodrigo Valenzuela B.  
*Editor*



*Gracias a la Leche*

Un programa de

 **Consorcio  
Lechero**





# LÁCTEOS:

NUTRICIÓN Y SALUD



# LÁCTEOS:

NUTRICIÓN Y SALUD

RODRIGO VALENZUELA B.  
EDITOR

*Gracias a la Leche*

Un programa de



Esta publicación surge en el marco del programa Gracias a la Leche de  
Corporación Consorcio Lechero

©2020 Chile.

Inscripción N°: 2020-A-9667

ISBN: 978-956-8765-11-8



Todos los derechos reservados. Se autoriza la reproducción y difusión del material contenido en este producto informativo con fines educativos u otros fines no comerciales sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor, siempre que se especifique claramente la fuente.

Se prohíbe la reproducción y difusión total o parcial del material contenido en este producto informativo con fines comerciales o lucrativos sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor.

PRIMERA EDICIÓN

3000 ejemplares, Diciembre 2020.

AUTOR PRINCIPAL

Rodrigo Valenzuela B.

EQUIPO DE APOYO EN EDICIÓN

Consuelo Fuentes B.

Hardy Avilés A.

Roberto Koch V.

DISEÑO

Camila Atria Á.

IMPRESIÓN

Imprenta América Ltda.

# ÍNDICE

---

PRESENTACIÓN CADENA LÁCTEA.....	9
PRÓLOGO.....	11
SECCIÓN 1: Origen del consumo de lácteos	
CAPÍTULO 1: Origen del consumo de leche en humanos: Una visión evolutiva sobre la digestión de la lactosa.....	14
SECCIÓN 2: Principales aspectos alimentarios y nutricionales de los lácteos	
CAPÍTULO 2: Proteínas y péptidos lácteos.....	24
CAPÍTULO 3: Hidratos de carbono presentes en la leche.....	49
CAPÍTULO 4: Grasa láctea: Una mirada nutricional y tecnológica.....	58
CAPÍTULO 5: Inocuidad microbiológica de los productos lácteos.....	70
SECCIÓN 3: Lácteos: Avances en alimentación y nutrición lácteos	
CAPÍTULO 6: Fórmulas lácteas artificiales: importancia y desafíos.....	83
CAPÍTULO 7: Probióticos y prebióticos en lácteos y su relación con la salud.....	96
CAPÍTULO 8: Avances en lácteos funcionales.....	111
CAPÍTULO 9: Fortificación de leche e importancia en nutrición.....	125
SECCIÓN 4: Importancia de los lácteos en el ciclo vital y patologías específicas	
CAPÍTULO 10: Lácteos en embarazo y lactancia materna.....	137
CAPÍTULO 11: Los lácteos y crecimiento en niños y adolescentes.....	148
CAPÍTULO 12: Alergia a las proteínas de la leche y enfermedad inflamatoria intestinal.....	162
CAPÍTULO 13: Lácteos y obesidad.....	177



CAPÍTULO 14: Lácteos y salud cardiovascular.....	191
CAPÍTULO 15: Lácteos e hipertensión arterial.....	201
CAPÍTULO 16: Lácteos y diabetes.....	211
CAPÍTULO 17: Lácteos y enfermedad renal.....	223
CAPÍTULO 18: Lácteos y salud hepática.....	234
CAPÍTULO 19: Lácteos y trastornos del sistema nervioso central.....	246
CAPÍTULO 20: Lácteos y enfermedades inflamatorias.....	259
CAPÍTULO 21: Lácteos y cáncer.....	268
CAPÍTULO 22: Quesos y salud cardiovascular: una mirada actualizada.....	286
CAPÍTULO 23: Lácteos: Regeneración y cicatrización de heridas.....	291

## SECCIÓN 5. Lácteos: Salud muscular y ósea

CAPÍTULO 24: Lácteos y lactancia materna: Efecto en la fisiología del músculo esquelético....	300
CAPÍTULO 25: Lácteos, actividad física y su efecto sinérgico sobre la salud ósea muscular.....	309
CAPÍTULO 26: Beneficios de la ingesta de lácteos en el ejercicio y el deporte.....	320

## Sección 6. Los Lácteos y su impacto en salud pública

CAPÍTULO 27: Recomendaciones de consumo de lácteos en el mundo ¿Qué dicen las guías alimentarias?.....	329
CAPÍTULO 28: Impacto de los programas escolares que incluyen lácteos.....	354
CAPÍTULO 29: Lácteos y su importancia para combatir la desnutrición infantil.....	365
CAPÍTULO 30: Chile y la experiencia de Leche Purita.....	383

## PRESENTACIÓN CADENA LÁCTEA

---

El Consorcio Lechero articula a productores de leche, a la industria procesadora, centros de investigación y a las empresas de servicios. A través del trabajo colaborativo, emprendemos el camino hacia la sustentabilidad del sector, convencidos que los pilares económico, social y ambiental deben ser considerados en todo momento.

Gracias a La Leche es un programa del Consorcio Lechero donde nos propusimos comunicar el valor y los beneficios del consumo de lácteos en todas las etapas de la vida. Por eso, apoyamos la edición y publicación de “Lácteos: Nutrición y Salud”, cuyos contenidos son una prueba del respaldo científico a las interrogantes y consultas que surgen desde el área de la salud y de la nutrición.

Valoramos y agradecemos el trabajo pionero del Dr. Rodrigo Valenzuela, quien ha logrado congregado la visión de 54 académicos quienes, en 30 capítulos, nos entregan argumentos que reafirma nuestra convicción del aporte de los lácteos dentro de una dieta sustentable.

La senda fijada por el Dr. Fernando Monckeberg hace más de 50 años nos llevó a salir de la desnutrición en Chile, en que la leche fue y es protagonista en este logro. Este libro es un reconocimiento y un impulso a seguir investigando y compartiendo cada uno de estos avances.

Afectuosamente,



Claudio Saráh Agar,  
Presidente Consorcio Lechero.



## PRÓLOGO

---

Una alimentación suficiente, adecuada, balanceada, variada e inocua es fundamental para una buena nutrición y salud. La alimentación es una herramienta relevante para promover el crecimiento, desarrollo y normal funcionamiento de nuestro organismo. En este contexto, la humanidad ha experimentado cambios significativos en su forma de alimentarse, como consecuencia del desarrollo científico y tecnológico que ha ocurrido desde la revolución industrial en adelante. Son cambios alimentarios que han contribuido a la reducción de enfermedades carenciales como la desnutrición calórico-proteica o patologías relacionadas con el déficit de vitaminas tales como el escorbuto o beriberi. Sin embargo, estos cambios han favorecido el aumento de enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad y las enfermedades cardiovasculares.

En relación a la alimentación, y específicamente la leche, el ser humano comenzó a consumirla en etapas muy preliminares al desarrollo de la agricultura e incluso antes, como una excelente fuente de energía, nutrientes y agua. Además significó un paso fundamental en el desarrollo de los primeros asentamientos humanos que dieron origen a las civilizaciones más antiguas en África y Asia.

La leche y sus derivados, tales como yogurt o queso, se han transformado en alimentos importantes para la nutrición, salud y bienestar del ser humano, considerando los diferentes nutrientes que aportan los lácteos y los efectos de su ingesta durante las diferentes etapas del ciclo vital. Por tal motivo, durante el siglo XX y las primeras décadas de este siglo, la leche y sus derivados han sido probablemente de los alimentos más estudiados por la comunidad científica, tanto por la composición química y nutricional de estos, como por los beneficios que generan en la población.

En este contexto, la leche es un alimento que aporta energía y diversos nutrientes entre los que destacan proteínas de alto valor biológico; minerales como calcio, fósforo, magnesio, potasio, zinc, selenio; y, vitaminas como la A, D, B1, B2, B3, B6 y B12. Además, la leche es un alimento en el cual se puede agregar nutrientes o compuestos bioactivos beneficiosos para la salud, entre los que destacan los ácidos grasos omega-3, hierro, fitoesteroles, etc.

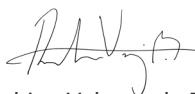
La leche y sus derivados han demostrado tener efectos beneficiosos para la salud del ser humano desde el embarazo, infancia, adolescencia, vida adulta y hasta las edades más avanzadas; en la prevención y/o tratamiento de diversas enfermedades crónicas como la obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión arterial, determinados tipos de cáncer y enfermedades neurodegenerativas, así como en condiciones más exigentes para el organismo como es el ejercicio.

Un aspecto relevante sobre el consumo de leche es el impacto que tiene en los programas de alimentación destinados a las mujeres durante el embarazo y lactancia materna, niños, escolares,

donde el consumo de leche ha sido una estrategia fundamental para reducir la desnutrición materno infantil, anemia ferropriva, junto con disminuir la deserción escolar.

El presente libro presenta evidencia científica actualizada sobre la importancia de los lácteos para el ser humano, evidencia que se divide en seis secciones en las cuales se detallan los antecedentes relacionados con *i)* el origen del consumo de lácteos, *ii)* principales aspectos alimentarios y nutricionales de los lácteos, *iii)* avances en alimentación y nutrición relacionados con lácteos, *iv)* importancia de los lácteos en el ciclo vital y patologías específicas, *v)* lácteos en la salud muscular y ósea y *vi)* el impacto de los lácteos en la salud pública.

Confío que este libro será un excelente material de estudio y de formación, para todos los profesionales del área de la Nutrición, Salud y Alimentos, y que la información científica disponible en él, será de gran ayuda para contribuir a la nutrición y salud de nuestra población.



Rodrigo Valenzuela Báez.

Editor.



## SECCIÓN 1

Origen del consumo de lácteos

# ORIGEN DEL CONSUMO DE LECHE EN HUMANOS: UNA VISIÓN EVOLUTIVA SOBRE LA DIGESTIÓN DE LA LACTOSA

Gabriela Aguilera O<sup>1</sup>, Emmanuelle Gotteland S<sup>1</sup>, y Martin Gotteland<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA),  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

## Resumen

Análisis de restos zooarqueológicos en asentamientos humanos del Neolítico indican que en este periodo comenzó la domesticación de animales y el consumo de leche. Estos eventos nacieron en Anatolia para luego expandirse a Europa, África y Asia. El ser humano se adaptó a la presencia de lactosa en este nuevo alimento. Este disacárido es digerido por la lactasa intestinal, una enzima mayormente expresada en el recién nacido y que, a partir del destete, disminuye hasta alcanzar niveles residuales en el adulto. Este descenso genéticamente programado se debe a eventos epigenéticos que inhiben progresivamente su síntesis. La “deficiencia primaria de lactasa” está presente en alrededor del 70% de la población mundial, mientras que el 30% restante es “lactasa-persistente” (LP). El fenotipo LP se debe a mutaciones puntuales en zonas del ADN cercanas al gen de la lactasa, que previenen el descenso de la enzima. Estas mutaciones aparecieron simultáneamente en poblaciones que vivían en zonas geográficas alejadas entre sí, pero practicaban el pastoreo y consumían leche, y condujeron al mismo cambio fenotípico, constituyendo un ejemplo de convergencia evolutiva. Los individuos LP portadores de mutación habrían presentado una fuerte ventaja selectiva frente a los demás, lo cual explica por qué la frecuencia de LP se estuvo expandiendo tan rápidamente en el mundo. Estos hallazgos apoyan el consumo de leche como alimento saludable.

### Palabras claves:

Neolítico, convergencia evolutiva, lactosa, lactasa-persistente, evolución gen-cultura.

## 1. Introducción

La leche y los productos lácteos fermentados constituyen un grupo importante de alimentos cuyo consumo está asociado con múltiples beneficios para salud, particularmente en los niños.

Este capítulo describe cómo se desarrolló el consumo de leche durante el Neolítico y cómo el ser humano se ha ido adaptando genéticamente a este alimento para poder aprovechar mejor los macro y micronutrientes que aporta sin sufrir efectos adversos.

## 2. El origen del ganado lechero y del consumo de leche

El Neolítico es una época de la prehistoria que se extiende entre 9.000 y 4.000 años antes de Cristo (AC) aproximadamente, que es considerada como un período crucial en la evolución del ser humano [1]. Durante este periodo nuestros ancestros, que habían vivido como cazadores recolectores durante todo el Paleolítico y el Mesolítico, se sedentarizan poco a poco mientras inician la domesticación de los cereales y otros vegetales, y la de varios animales incluyendo mamíferos rumiantes [2]. Se trata, por lo tanto, de cambios profundos que entrenan una verdadera mutación técnica, económica y social en estas poblaciones. Se ha propuesto que la domesticación de los animales, en un primer tiempo, se realizó para facilitar el acceso a carne, huesos y pieles. Más tardíamente, probablemente en el periodo Chalcolítico que corresponde a la Edad de Bronce, ocurrió la “revolución de los productos secundarios” correspondiente al uso de estos animales para la producción de leche y lana y su capacidad de tracción y transporte de carga [3]. Se estima que la domesticación de animales lecheros debuta en Anatolia (la parte asiática de Turquía), región donde se encontraron numerosos restos de cabras, ovejas y vacas en asentamientos humanos de alrededor de 8.500 años AC. Luego se expande a Europa (7.000 AC) y más tardíamente a África (5.000 AC). En el valle del Indo, la domesticación del cebú data de 6.000 AC, mientras la del búfalo de agua en esta misma región y del yak en el Tíbet, es más reciente (2.500 AC) [2]. Además de estos rumiantes, otros animales inicialmente utilizados para el transporte de carga también fueron empleados para producir leche, en forma esporádica o regular. Es el caso del burro en Arabia y África Oriental (domesticado en 4.000 AC), el camello en Asia Central (3.000 AC), el dromedario en Arabia (1.000 AC), el caballo en Kazajstán (3.500 AC) y el reno en Escandinavia (500 AC) (**Figura 1**). Aunque la domesticación

de la llama y del guanaco en la zona andina sea bastante antigua (4.000 AC), curiosamente no se han encontrado trazas de consumo regular de leche o productos fermentados por parte de los habitantes de esta región. Las razones de esta ausencia de consumo, sin embargo, no están claramente establecidas [4].

La presencia de animales lecheros en los asentamientos humanos del Neolítico no es, *per se*, una prueba del consumo de leche por parte de estas poblaciones, dado que estos animales podrían haber sido domesticados solo para el abastecimiento de carne y/o de fibra textil. Es, por lo tanto, importante demostrar la existencia de una producción de leche en este periodo y/o su eventual transformación a través de la fermentación. Los datos arqueológicos y antropológicos que apoyan tales hechos se basan principalmente en el análisis de vasijas de cerámicas encontradas en sitios prehistóricos y que, en un momento determinado, contuvieron estos productos. En efecto, durante el almacenamiento, transformación o cocción de la leche, parte de la grasa y eventualmente de las proteínas, penetra las paredes porosas de estos recipientes donde puede permanecer almacenada durante miles de años [5-7]. Una vez limpiados y molidos los restos de cerámicas, los arqueólogos pueden extraer los residuos de grasa presentes con solventes orgánicos y analizarlos mediante métodos cromatográficos, espectro-fotométricos e/o isotópicos. Aún si estos análisis son dificultados por el hecho que los triglicéridos pueden haberse degradado y los ácidos grasos insaturados pueden haberse oxidado con el tiempo, han aportado información sobre la composición de estas grasas y su origen animal o vegetal. En particular, los ácidos grasos saturados como el palmítico y el esteárico son más resistentes a la degradación y están apareciendo como marcadores del origen lácteo o cárnico de la grasa. Esto se debe a que las vías de biosíntesis de estos ácidos grasos privilegian en forma diferencial la incorporación de  $^{13}\text{C}$ , un isótopo estable del carbono, dependiendo del tejido donde ocurre este proceso de síntesis.

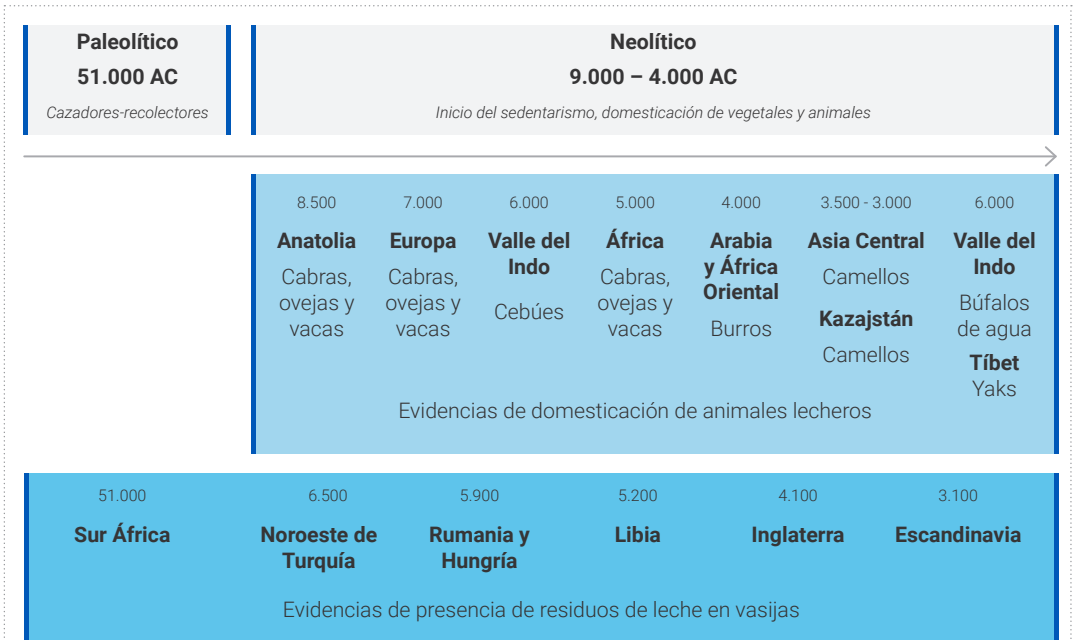


Por lo tanto, el enriquecimiento en <sup>13</sup>C respecto al <sup>12</sup>C de la molécula de ácido palmítico o esteárico indica si proviene de leche o de carne, o de leche de rumiante o no-rumiante. Por otra parte, otra evidencia más directa del consumo de leche o de productos lácteos en estas épocas remotas se basa en la detección de proteínas de leche (caseína, β-lactoglobulina) en cálculos dentales [8]. En este caso, la presencia de β-lactoglobulina parece ser un buen reflejo del consumo de leche ya que, en caso de la elaboración de queso, esta proteína es eliminada con el lactosuero.

En término general, tanto los análisis de residuos de grasas presentes en vasijas de cerámicas como aquellos de proteínas en cálculos dentales confirman la producción y consumo de leche durante el Neolítico, tanto por poblaciones de Europa como de África y Asia. Más específicamente, residuos de leche en vasijas, junto con restos de ganado, fueron encontrados en sitios arqueológicos del noroeste de Turquía a partir de 6.500 años AC, y también en Rumania y Hungría (5.900 AC), Libia (5.200 AC), Inglaterra (4.100

AC) y Escandinavia (3.100 AC) [5] (**Figura 1**). El descubrimiento en Polonia de asentamientos humanos del Neolítico inferior (entre 5.200 y 4.800 AC) con restos de tamices o vasijas perforadas similares a aquellos utilizados en la actualidad para separar la cuajada del suero durante la fabricación de queso, sugiere que los procesos de fermentación de la leche aparecieron rápidamente después del inicio de la ganadería lechera [9].

A pesar de estas múltiples evidencias, no se puede descartar que haya existido un consumo esporádico de leche en periodos anteriores al Neolítico. Así lo sugiere el descubrimiento reciente de pigmentos elaborados en base a ocre y leche en un asentamiento humano de Sur-África viejo de 51.000 años, es decir del Paleolítico medio [10]. Es probable que la leche utilizada haya sido obtenida de bóvidos (búfalos, impalas) hembras que fueron cazadas mientras estaban amamantando. Además de su uso para la elaboración de pigmentos, es probable que esta leche también haya sido consumida por estos cazadores/recolectores de la edad de piedra.



**Figura 1.** Evidencias arqueológicas de domesticación de animales y de presencia de residuos de leche en vasijas, sugerentes de los orígenes del consumo de leche en el ser humano.

### 3. La lactosa como determinante del consumo de leche

Si bien el estudio de los sitios arqueológicos atestiguan de la producción y consumo de leche y/o de productos lácteos fermentados por las poblaciones del Neolítico, no nos informa sobre su capacidad de digerir la leche y, más particularmente, la lactosa, el azúcar de la leche. La lactosa es un disacárido formado por una unidad de galactosa unida a otra de glucosa por una unión

glicosídica  $\beta$ 1-4 [11]. La concentración de lactosa en la leche varía entre 2,8 y 6,2 g/100ml en los diferentes mamíferos (**Tabla 1**) y, en general, correlaciona con el contenido de agua: a mayor contenido de lactosa, más acuosa es la leche. Contrariamente a la leche, la gran mayoría de los quesos tienen solo trazas de lactosa debido a que esta se elimina con el lactosuero durante el proceso de fabricación (cuajada y filtración) y que la lactosa remanente es fermentada por las bacterias lácticas.

Origen de la leche	Lactosa (g/100ml)
<i>H. sapiens</i>	6,4
<i>B. primigenius</i>	4,9
<i>C. aegagrus</i>	4,6
<i>O. orientalis</i>	4,2
<i>B. bubalis</i>	4,8
<i>C. ferus</i>	5,4
<i>L. glama</i>	5,6
<i>E. africanus</i>	6,2
<i>E. ferus</i>	5,9
<i>R. tarandus</i>	2,8
<i>B. mutus</i>	4,6

**Tabla 1.** Concentración de lactosa en la leche de diversas especies de mamíferos.

La lactosa es digerida en el intestino por la lactasa, una enzima del ribete estriado de los enterocitos, generando glucosa y galactosa que luego son absorbidos gracias al transportador activo SGLT-1 y/o el transportador facilitado GLUT2 [11] (**Figura 2**). La actividad lactasa es elevada en el intestino del recién nacido y es genéticamente programada para disminuir a partir del destete. Este fenotipo, llamado “hipolactasia primaria del adulto” corresponde a un fenómeno natural en los mamíferos. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los individuos adultos en el mundo son “lactasa-persistente” (LP), es decir, que mantienen una actividad lactasa elevada a lo largo de su vida [11,12]. La determinación de la actividad de la lactasa en biopsias intestinales de sujetos adultos *post-mortem* [13] indica una distribución trimodal atribuible a los tres genotipos: homocigoto persistente, heterocigoto, y homocigoto

no persistente, correspondiente a la presencia de un alelo de persistencia y/o otro de no persistencia, con una frecuencia alélica estimada de 0,747 para el alelo persistente. La hipolactasia se transmite como un rasgo recesivo, mientras que la persistencia de la enzima es una característica dominante [14]. La distribución geográfica del fenotipo LP correlaciona generalmente con la práctica ancestral del pastoreo y ordeño. Una proporción elevada (>70%) de sujetos LP se encuentra en Europa del norte y en países de migraciones europeas como América del Norte y Australia, así como en zonas de África donde el pastoreo es frecuente. Esta proporción es menor, 30 a 70%, en países de la región Mediterránea, Medio Oriente y Asia Central y Meridional, mientras es inferior al 30% en el resto de África, el Este y Sureste Asiático y los pueblos originarios de América y Oceanía.

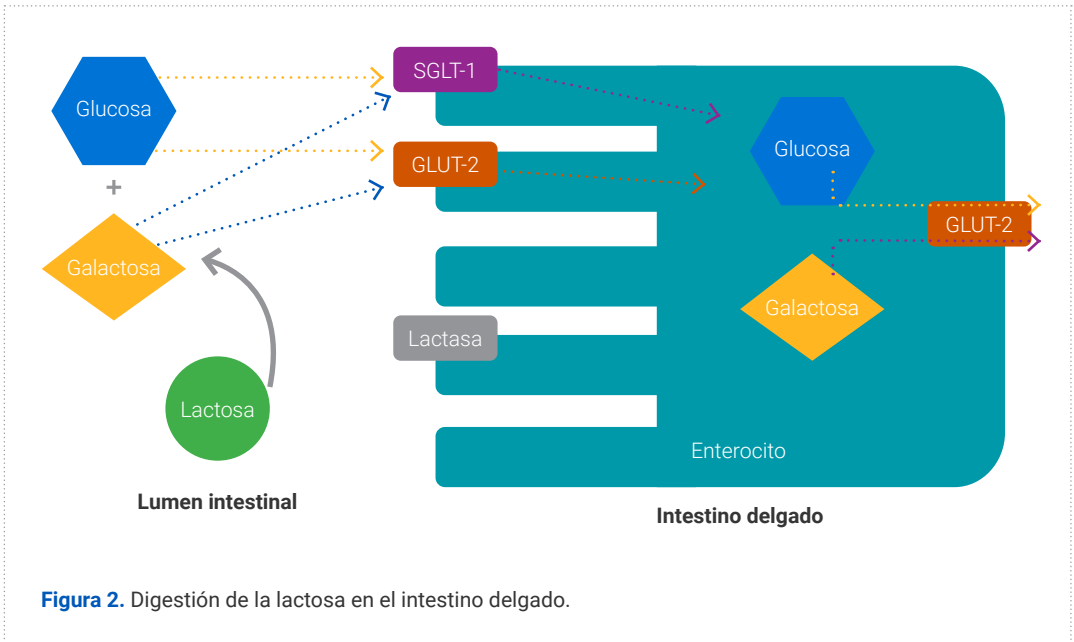


Figura 2. Digestión de la lactosa en el intestino delgado.

#### 4. Hipótesis que explican el fenotipo lactasa-persistente

Varias hipótesis explican la persistencia de la lactasa y la capacidad de digerir la lactosa en la edad adulta en ciertas poblaciones. La primera, conocida como teoría histórico-cultural, propone que la persistencia de la lactasa se debería a una adaptación a miles de años de pastoreo y consumo de leche [15,16]. Como corolario de esta teoría, aquellos individuos provenientes de regiones donde no se consumía leche tienen, en su mayoría, una baja capacidad de digerir lactosa. Esta teoría se basa en el hecho que la selección de un rasgo genético está influenciada por el entorno cultural, en este caso, el pastoreo y el consumo de leche. La capacidad de digerir la lactosa representaría una ventaja selectiva para estos individuos ya que obtendrían un beneficio nutricional del consumo de leche (proteínas de buena calidad nutricional, calcio altamente biodisponible, vitaminas, energía), comparado con aquellos con baja capacidad de digestión que tienden a evitar la leche por los síntomas digestivos (diarrea, distensión y dolor abdominal)

que esta puede inducir. De acuerdo con esta hipótesis, poblaciones que crían ganado, pero no lo ordeñan, como ciertas poblaciones de China, del sudeste asiático, África subsahariana y de los Andes, no evolucionaron con un alto nivel de lactasa en adultos [16,17]. Por otra parte, el carácter LP se relaciona probablemente más con el consumo de leche fresca que de quesos que, como se vio anteriormente, casi no contienen lactosa. La fermentación de la leche y la elaboración de queso responden a la necesidad de conservar este alimento sin que se deteriore, esto más particularmente en los países calurosos, y/o a la mayor facilidad de transporte del queso comparado con la leche líquida. Esto explica que poblaciones nómadas de Asia (mongoles) que consumían queso o leche fermentada espesa como el Koumys (en base a leche de yegua o de camella) y no leche, no hayan tenido una capacidad elevada de digerirla lactosa en la edad adulta [12]. Al contrario, las poblaciones norteamericanas que consumían más leche que queso (tal vez porque el clima es más frío y no se necesitaba fermentar la leche para conservarla) son principalmente lactasa persistente. Existen, sin embargo, excepciones como los lapones del nor-

te de Escandinavia que crían renos y consumen su leche, pero que tienen una baja prevalencia de LP. Es posible que este hallazgo se deba al hecho que la leche de este animal es pobre en lactosa (2,9 g/100ml).

Otra hipótesis sugiere que, en los individuos que viven en latitudes donde la radiación solar es limitada gran parte del año (como Escandinavia) y tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D y raquitismo, la lactosa y la vitamina D de la leche promueven la absorción de calcio [18], reduciendo el riesgo de esta patología.

Finalmente, la tercera hipótesis afirma que, en ambientes calurosos y áridos como el Medio-Oriente y África, los individuos capaces de digerir la lactosa tienen mayor capacidad de rehidratación cuando toman leche [19]. Esto se debería a que la glucosa y galactosa liberados por la lactasa desde la lactosa, estimulan la re-

absorción intestinal de sodio y de agua mediante el co-transportador glucosa sodio, SGLT-1. Los grupos de pastores LP que habitan estas zonas como los beduinos y los tuaregs tendrían por lo tanto un menor riesgo de deshidratación respecto a los individuos hipolactásicos.

Para determinar cuál de estas 3 hipótesis corresponde mejor a la realidad, se estudiaron 62 poblaciones para las cuales había datos disponibles sobre práctica de pastoreo, niveles de exposición a radiación solar y aridez del ambiente, y controlando además por factores contundentes como la existencia de relaciones filogenéticas entre dichas poblaciones [12]. De acuerdo con los resultados obtenidos, la hipótesis histórico-cultural sería la más adecuada para explicar la persistencia de la lactasa en la edad adulta. La persistencia de la lactasa es considerada como un ejemplo tipo de la co-evolución gen-cultura.

Hipótesis		Ventaja
Teoría histórico-cultural	→ Adaptación a miles de años de pastoreo y consumo de leche.	Individuos capaces de digerir la lactosa se ven beneficiados de la proteína de alta calidad, calcio altamente disponible, vitaminas y energía presente en la leche.
<i>Hipótesis más adecuada para explicar la persistencia de la lactasa</i>		
Teoría radiación solar limitada	→ En Escandinavia, por la limitada radiación solar, la población tiene mayor riesgo de sufrir déficit de vitamina D y raquitismo.	La lactosa y la vitamina D promueven la absorción de calcio. Los individuos capaces de digerir la lactosa tienen menor riesgo de raquitismo.
Teoría ambientes calurosos	→ La glucosa y galactosa estimulan la reabsorción intestinal de sodio y agua a través de SGLT-1	Los individuos capaces de digerir la lactosa tienen menor riesgo de deshidratación en lugares como Medio Oriente y África.

Figura 3. Hipótesis que explican la persistencia de la lactasa en la edad adulta.

## 5. La persistencia de la lactasa como un ejemplo de convergencia evolutiva

En 2002 fue identificada en una familia finlandesa la primera mutación asociada con el

fenotipo LP [20]. Esta mutación puntual (polimorfismo de base única) -13.910:C>T no afecta directamente el gen de la lactasa sino que está ubicada 14kb río arriba del gen de la lactasa, en el intrón 13 del gen MCM6. A esta zona se une

el factor de transcripción Oct-8 que determina la transcripción del gen de la lactasa. En los sujetos hipolactásicos ocurre una acumulación de cambios epigenéticos que resultan en la metilación de los residuos citosina de esta zona del ADN y en la inhibición progresiva de la unión de Oct-8 y la transcripción de la lactasa [21]. En los sujetos LP, la presencia de la mutación previene los cambios epigenéticos, permitiendo que la lactasa se siga produciendo en la edad adulta. Además de su predominancia en la población europea, esta mutación ha sido observada en poblaciones de Rusia, Pakistán, Irán, Asia Central, India y en ciertas poblaciones de África del Norte, Central y del Este. Cabe destacar que las mutaciones son más heterogéneas en África de Este (Sudán, Etiopía, Kenia, Tanzania) y Medio Oriente (-13.907:C>G; -13.915:T>G; -14.009:T>G; y -14.010:G>C), pero están todas presentes en la misma zona del ADN y resultando en la misma persistencia de la lactasa) [22]. La persistencia de la lactasa es, por lo tanto, un ejemplo de convergencia evolutiva: distintas variantes genéticas que producen el mismo cambio fenotípico surgen en forma concomitante en múltiples poblaciones que adoptaron prácticas de ordeño y de consumo de leche en distintas zonas geográficas del mundo. Algunas poblaciones de África como los Hazdas de Tanzania y los Wolofs de Senegal presentan una alta prevalencia de LP, aunque no se haya podido encontrar (aún) mutaciones asociadas.

## 6. Factores determinantes de presión selectiva

En genética de las poblaciones, se entiende como “adecuación biológica” o fitness ( $W$ ) el éxito reproductivo relativo de un genotipo comparado con otros genotipos en una población determinada ( $W$  varía entre 0 a 1) y como “coeficiente de selección” ( $s$ ) la intensidad relativa de selección contra un genotipo (con  $s=1-W$ ). Basándose en la prevalencia del carácter LP en

el Neolítico ( $\sim 0,001\%$ ), se ha estimado que un coeficiente de selección  $>4\%$  podía explicar el aumento de esta prevalencia a su nivel actual en la población europea ( $\sim 0,5$ ) en un periodo de 7 a 9.000 años correspondiente a  $\sim 290$  generaciones [23]. La intensidad de la selección natural de los sujetos LP es una de las más elevadas conocidas en el genoma humano. Significa un aumento  $>4\%$  de la progenie de los individuos portadores del rasgo genético de persistencia de la lactasa. Estos resultados están apoyados por un estudio reciente en criadores de cabras de la Región de Coquimbo en Chile, una zona de pastoreo reciente (400-500 años). Se reporta que 40% de estos criadores eran lactasa persistente, pero que todos consumían leche en cantidades similares, independiente de su estado LP/hipolactásico [24]. Sin embargo, el consumo de leche era significativamente asociado con el índice de masa corporal (IMC) solo en los individuos LP de sexo masculino, sugiriendo que estos obtendrían más beneficios nutricionales de la leche que aquellos hipolactásicos. Cabe destacar que, en este estudio, los individuos con mayor IMC eran más fértiles (es decir, con mayor progenie). Del punto de vista evolutivo, este efecto del consumo de leche sobre el IMC es considerado como protector, pues los individuos con mayor IMC son más resistentes al impacto de episodios de hambruna y tienen menor mortalidad.

## 7. La adaptación de la microbiota en los sujetos hipolactásicos

A pesar de que el consumo de leche puede inducir efectos digestivos adversos en el individuo hipolactásico, la mayoría de ellos tolera una cierta cantidad de leche diaria sin presentar síntomas. En estas personas, la lactosa puede ser considerada como una fibra dietaria que no es digestible en el intestino delgado y es fermentada por la microbiota en el colon. La microbiota de los hipolactásicos es diferente de la de los LP, en

particular por su mayor abundancia de *Bifidobacterium* spp., que son considerados como beneficiosas para la salud (efecto prebiótico). Se ha reportado, además, que la lactosa estimula la inmunidad innata en las células del colon. Como la lactasa intestinal no es inducible por su sustrato en el ser humano, se ha propuesto que la tolerancia que desarrollan los sujetos hipolactásicos frente a este azúcar se debe a la adaptación de la microbiota a la llegada de este disacárido, que se traduce en una menor producción de gases responsables del dolor y distensión abdominal [25].

## 8. El fenotipo LP como una adaptación al menor consumo de polifenoles dietarios

Se sabe que nuestros ancestros cazadores recolectores, antes del Neolítico, consumían una cantidad y variedad de vegetales 5 a 10 veces mayor a la consumida por el hombre moderno, con aportes también considerablemente mayores de fibras y polifenoles dietarios [26]. A partir del Neolítico, la sedentarización y la domesticación de las plantas se traduce en una reducción paulatina de la variedad y cantidad de plantas consumidas, así como de las fibras y polifenoles dietarios. Los polifenoles son metabolitos secundarios de las plantas que se encuentran principalmente en formas glicosiladas, lo cual disminuye su absorción intestinal. Considerando que la lactasa intestinal también tiene la capacidad de hidrolizar los polifenoles, las personas LP tienen por lo tanto mayor absorción intestinal de polifenoles. Este fenómeno podría traducir una adaptación de los individuos LP al menor consumo de polifenoles a partir del Neolítico. Los sujetos hipolactásicos, por lo tanto, podrían ser más sensibles al bajo consumo de frutas y verduras que actualmente prevalece en la población.

## 9. Conclusión

El origen del consumo humano de leche se remonta al Neolítico, con la domesticación de mamíferos y el desarrollo del pastoreo y prácticas de ordeño que nacieron en el Medio Oriente y luego se expandieron al resto del mundo. La aparición de mutaciones puntuales en el ADN de los individuos consumidores de leche en esta época les permitió mantener una alta capacidad de digestión de la lactosa en la edad adulta. Estas mutaciones dominantes se transmitieron en forma eficiente a través de las generaciones de tal forma que en la actualidad un tercio de la población mundial es lactasa persistente. La eficiencia en la transmisión de este fenotipo ilustra la presión selectiva positiva que ejerce el consumo de leche, mediante su excelente aporte de macro- y micronutrientes, que favorecieron a los consumidores (mayor IMC y resistencia a las hambrunas, mayor fertilidad), frente a los no consumidores.

## Referencias

1. Lazaridis I. The evolutionary history of human populations in Europe. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2018;53:21-27.
2. MacHugh D.E. y cols. Taming the past: ancient DNA and the study of animal domestication. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2017;5:329-51.
3. Greenfield H.J. The Secondary Products Revolution: the past, the present and the future. *World Archaeol.* 2010;42:29-54.
4. Gade DW. The Andes as a dairyless civilization: llamas and alpacas as un milked animals. In "Nature and culture in the Andes". The University of Wisconsin Press 1999 Ch. 5, p 102-117.
5. Gerbault P. y cols. How long have adult humans been consuming milk? *IUBMB Life* 2013;65:983-90.
6. Craig O. y cols. Detecting milk proteins in ancient pots. *Nature* 2000;408,312.
7. Dudd S.N. y Evershed R.P. Direct demonstration of milk as an element of archaeological economies. *Science.* 1998;282:1478-1481.

8. Warinner C. y cols. Direct evidence of milk consumption from ancient human dental calculus. *Sci. Rep.* 2014;4:7104.
9. Salque M. y cols. Earliest evidence for cheese making in the sixth millennium BC in northern Europe. *Nature.* 2013;493:522-5.
10. Villa P. y cols. A Milk and ochre paint mixture used 49,000 years ago at Sibudu, South Africa. *PLoS One.* 2015;10:e0131273.
11. Misselwitz B. y cols. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut* 2019;68:2080-91.
12. Holden C. y Mace R. Phylogenetic analysis of the evolution of lactose digestion in adults. *Hum. Biol.* 1997;69:605-28.
13. Ho M.W. y cols. Lactase polymorphism in adult British natives: estimating allele frequencies by enzyme assays in autopsy samples. *Am. J. Hum. Genet.* 1982;34:650-7.
14. Flatz G. Genetics of lactose digestion in humans. *Adv. Hum. Genet.* 1987;16:1-77.
15. McCracken R.D. Lactase deficiency: An example of dietary evolution. *Curr. Anthropol.* 1971;12:479-500.
16. Simoons F.J. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: A problem in biological and cultural interrelations. II. A culture historical hypothesis. *Am. J. Dig. Dis.* 1970;15:695-710.
17. Simoons F.J. The geographic hypothesis and lactose malabsorption. A weighing of the evidence. *Am. J. Dig. Dis.* 1978;23:963-80.
18. Flatz G. y Rotthauwe H.W. Lactose nutrition and natural selection. *Lancet* 1973;2:76-7.
19. Cook G.C. y Al-Torki M.T. High intestinal lactase concentrations in adult Arabs in Saudi Arabia. *Br. Med. J.* 1975;3:135-6.
20. Enattah N.S. y cols. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat. Genet.* 2002;30:233-7
21. Labrie V. y cols. Lactase nonpersistence is directed by DNA-variation-dependent epigenetic aging. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2016;23:566-73.
22. Ségurel L. y Bon C. On the Evolution of Lactase Persistence in Humans. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2017;18:297-319.
23. Bodmer WF, Cavalli-Sforza LL. *Genetics, Evolution, and Man.* 1976. San Francisco, CA: WH Freeman.
24. Montalva N. y cols. Adaptation to milking agropastoralism in Chilean goat herders and nutritional benefit of lactase persistence. *Ann. Hum. Genet.* 2019;83:11-22.
25. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;110:273-9.
26. Eaton SB. The ancestral human diet: what was it and should it be a paradigm for contemporary nutrition? *Proc. Nutr. Soc.* 2006;65:1-6.



## SECCIÓN 2

Principales aspectos alimentarios y nutricionales de los lácteos



## PROTEÍNAS Y PÉPTIDOS LÁCTEOS

Rogelio Sánchez-Vega<sup>1</sup> y David R. Sepúlveda-Ahumada<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Chihuahua, Facultad de Zootecnia y Ecología, Chihuahua, Chihuahua, México.

<sup>2</sup>Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, Unidad Cuauhtémoc, Cuauhtémoc, Chihuahua, México.

### Resumen

Las proteínas de la leche, que representan alrededor del 3,5% del peso total, se dividen en dos grupos: caseínas, insolubles a pH 4,6 y constituidas de cuatro cadenas polipeptídicas ( $\alpha_0$ ,  $\alpha_{S1}$ ,  $\beta$ , y  $\kappa$ -caseínas); y, proteínas del suero que incluyen la  $\beta$ -lactoglobulina,  $\alpha$ -lactoalbúmina, albúmina sérica e inmunoglobulinas. Además, en la leche existen enzimas de naturaleza proteica y de importancia tecnológica como la fosfatasa alcalina (indicador de la eficiencia de la pasteurización de la leche). Por otra parte, el consumo frecuente de leche asegura el aporte de aminoácidos esenciales en la dieta, mejora el rendimiento físico y, en el caso de las inmunoglobulinas tienen un efecto inmunoprotector y otros péptidos poseen actividad antitrombótica, antimicrobiana, antioxidante y antihipertensiva (a través de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina). A través de técnicas electroforéticas en gel se han observado proteínas homólogas en varias especies. Existen siete variantes genéticas de caseína  $\alpha_{S1}$ , designadas como A, D, B, G, C, F y E. A esto se le llama polimorfismo genético, debido a variaciones en la secuencia de aminoácidos; útil en la clasificación filogenética del ganado y otras especies. La proteína de la leche de vaca es uno de los alérgenos alimentarios más comunes en muchos países desarrollados. Sin embargo, el desarrollo de formulas lácteas hidrolizadas ha permitido enfrentar este problema.

#### Palabras claves:

Proteínas del suero, caseínas, leche de vaca.

### 1. Introducción

Las proteínas de la leche son polímeros formados a partir de 20 aminoácidos diferentes. La

secuencia de aminoácidos determinará las propiedades y funciones de cada proteína [1]. En la (**Tabla 1**) se muestra la composición de aminoácidos de las proteínas de la leche.

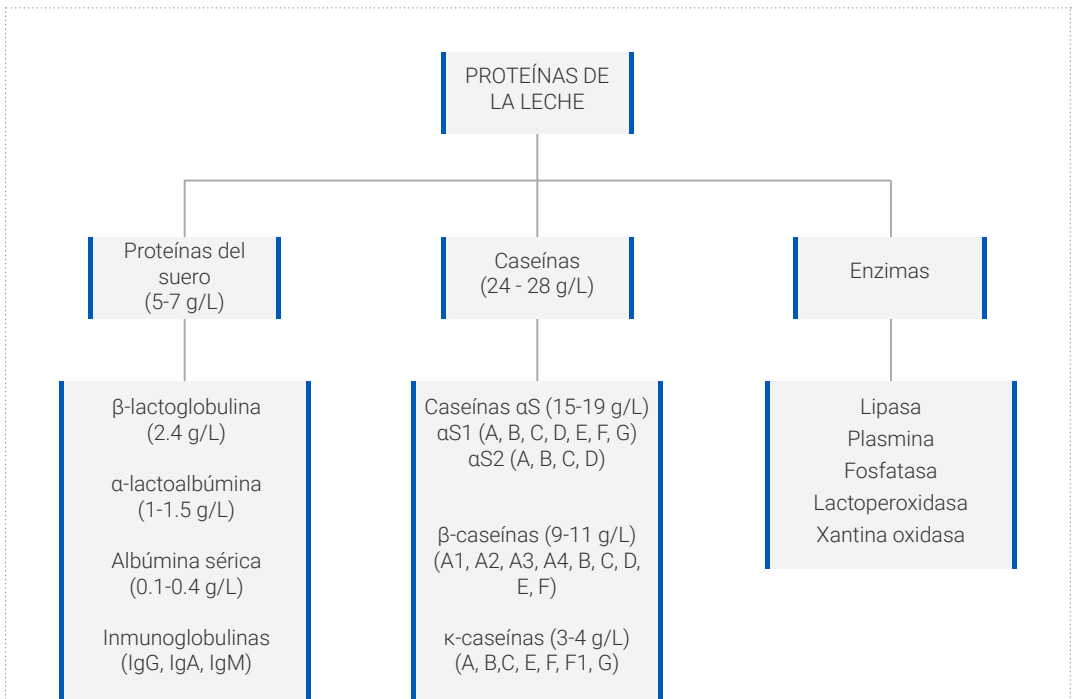
Aminoácido	Caseína (%)	Proteínas del suero (%)
Ácido aspártico/Asparagina	7,1	10,5
Treonina	4,9	7,0
Serina	6,3	4,8
Ácido glutámico/Glutamina	22,4	17,6
Prolina	11,3	5,9
Glicina	2,7	1,8
Alanina	3,0	4,9
Cisteína	0,34	2,3
Metionina	2,8	1,7
Valina	7,2	5,7
Isoleucina	6,1	6,4
Leucina	9,2	10,3
Tirosina	6,3	2,9
Fenilalanina	5,0	3,1
Triptófano	1,7	2,4
Lisina	8,2	8,7
Histidina	3,1	1,7
Arginina	4,1	2,3

Fuente: Pellegrino, Masotti, Cattaneo, Hogenboom, & Noni, (2013)

**Tabla 1.** Composición de aminoácidos de las proteínas de la leche.

Como se muestra en la (Figura 1), las proteínas de la leche se dividen en tres grupos: caseínas, las cuales son insolubles a pH 4,6 y representan el 80% del total de las proteínas, y las proteínas del suero, que son proteínas globulares con un punto isoeléctrico de aproximadamente

5,0 y representan el 20% restante. Así, en la leche a pH 4,6 las caseínas precipitan; mientras que las proteínas del suero permanecen solubles [2-4]. Un tercer grupo está representado por las enzimas que, aunque de naturaleza proteica, tienen otras funciones muy específicas.



**Figura 1.** Principales proteínas presentes en la leche.

Familia	Especie	Caseína	Proteínas del suero	Total
Hominidae	<i>H. sapiens</i>	0,4	0,6	1,0
Bovidae	<i>B. primigenius</i>	2,8	0,6	3,4
Bovidae	<i>C. aegagrus</i>	2,5	0,4	2,9
Camelidae	<i>C. ferus</i>	2,9	1,0	3,9
Bovidae	<i>O. orientalis</i>	4,6	0,9	5,5
Leporidae	<i>O. cuniculus</i>	9,3	4,6	13,9
Equidae	<i>E. africanus</i>	1,0	1,0	2,0
Bovidae	<i>B. bubalis</i>	3,5 - 4,2	0,92	4,42 - 5,12
Cercopithecidae	<i>M. mulatta</i>	1,1	0,5	1,6
Ursidae	<i>U. americanus</i>	8,8	5,7	14,5

Fuente: Fox, Uniacke-Lowe, McSweeney, & O'Mahony, (2015) [5].

**Tabla 2.** Contenido proteico en leches de diferentes mamíferos (g/100 mL).

En la leche de vaca *B. primigenius*, (la de mayor consumo), el contenido proteico representa alrededor del 3,5%. Sin embargo, en la bibliografía se encuentran rangos que van de 2,9 a 6,8 g/100 mL [6,7]. Esta concentración estará en función de la etapa de lactación, estado de salud del animal, especie y raza, alimentación, estación del año, entre otros [5]. Además, la temperatura, pH y fuerza iónica pueden afectar la conformación de las proteínas, alterando sus propiedades, tales como la capacidad de reacción con solutos, asociación-disociación, entre otras [8].

## 2. Caseínas

La proteína representa ~95% de la materia seca de las micelas de caseína, y el resto son minerales denominados colectivamente como fosfato cálcico coloidal (CCP, por sus siglas en inglés) [5]. De hecho, estas supramoléculas son la principal fuente nutricional de calcio, fosfato y aminoácidos para los neonatos de mamíferos [9]. Las caseínas se definen como aquellas proteínas que precipitan a pH 4,6 a 20°C y que se diferencian por su movilidad electroforética o secuencia de aminoácidos [9]. No es una proteína globular y solo forman  $\alpha$ -hélices, son hidrofóbicas, con una carga elevada, contienen fosfato de calcio coloidal, y son termoestables, ya que la leche se puede calentar a su pH natural (~6,7) a 100°C durante 24 horas sin que se produzca coagulación [5,8]. Las caseínas son una mezcla de varios componentes: Caseínas  $\alpha_{s1}$ ,  $\alpha_{s2}$ ,  $\beta$  y  $\kappa$ , cuyas características se describen a continuación:

### 2.1. Caseínas $\alpha_{s1}$

La familia de caseínas  $\alpha_{s1}$  representa aproximadamente el 40% del total de las caseínas en la leche de vaca. Esta proteína está formada de 199 aminoácidos, con 8 de las 16 serinas fosforiladas. La proteína tiene una masa molecular de ~23,0 kDa, de la proteína no fosforilada, y ~23,6

kDa de aquella proteína fosforilada. Su punto isoeléctrico (pI) es ~4,4-4,8 [4].

### 2.2. Caseínas $\alpha_{s2}$

La familia caseínas  $\alpha_{s2}$  constituye hasta el 10% de la fracción de caseína total en la leche bovina. Está conformada por 207 aminoácidos, resultando en una masa molar de ~24,3 kDa, para el caso de la proteína no fosforilada, y 25,2 kDa en la proteína con la variante 11P. La variante no fosforilada tiene un pI ~8,3. Mientras que el pI de la proteína fosforilada es considerablemente más bajo (~4,9) [4].

### 2.3. $\beta$ -caseínas

Las  $\beta$ -caseínas constituyen hasta 35% de las caseínas de la leche de vaca. Contiene 209 aminoácidos y tiene una masa molecular de 23,6 kDa. El pI de la  $\beta$ -caseína A2 no fosforilada se estima en 5,1, disminuyendo a ~4,7 como resultado de la fosforilación. La  $\beta$ -caseína es fuertemente anfipática; los residuos N terminal 1–40 contienen toda la carga neta de la molécula, tienen baja hidrofobicidad y contienen solo 2 residuos Pro. La sección media de la  $\beta$ -caseína (residuos 41–135) contiene poca carga y tiene una hidrofobia moderada, mientras que la sección C-terminal (residuos 136–209), contiene muchos de los residuos apolares y se caracteriza por poca carga y alta hidrofobicidad [5].

### 2.4. $\kappa$ -caseínas

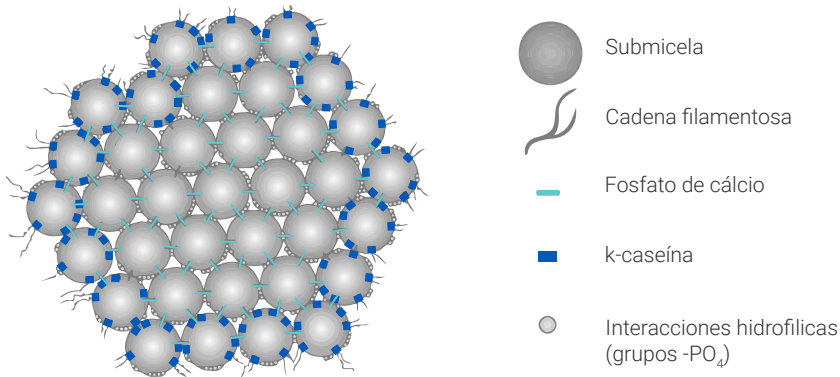
La  $\kappa$ -caseína es la más pequeña, ligeramente fosforilada, un pI ~3,5, tiene baja sensibilidad al calcio y es la única caseína que puede estar glicosilada. Consta de 169 aminoácidos y más de la mitad de las moléculas de  $\kappa$ -caseínas no están glicosiladas, pero el resto puede contener hasta 6 glicanos, que pueden ser galactosa (Gal), N-acetilglucosamina (GalNAc) o ácido neuramínico (NeuAc) [4]. La mayoría de la mitad de las moléculas de  $\kappa$ -caseína en la leche bovina a

granel no están glicosiladas, pero el resto puede contener hasta 6 glicanos, en los residuos Thr 121, 131, 133, 142, 145 y 165 [4].

### 2.5. Micelas de caseína

Las caseínas en la leche se encuentran como estructuras supramoleculares de aproximadamente 150-200 nm, nombradas *micelas* (**Figura 2**), que pueden describirse como coloides de asociación estabilizados estéricamente. El término “micela de caseína” se ha empleado para referirse de forma genérica a las partículas coloidales de proteínas conteniendo fosfato de calcio [9]. En la leche bovina, estas micelas contienen

cuatro diferentes cadenas polipeptídicas:  $\alpha_{s0}$ ,  $\alpha_{s1}$ ,  $\beta$ -, y  $\kappa$ -caseínas [10]. La proporción en la que se encuentran estas fracciones proteicas en la leche de vaca son 4:1:3,5:1,5, respectivamente [11]. Para estabilizar estas micelas, las caseínas se unen mediante interacciones proteína-proteína (puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y electrostáticas) y por la presencia de nanoclusters de fosfato de calcio coloidal [12]. Uno de los aspectos únicos de las caseínas es la forma en que están presentes en la leche como micelas de caseína. Pueden describirse como supramoléculas conformadas por múltiples entidades moleculares mantenidas unidas y organizadas mediante interacciones no covalentes.



**Figura 2.** Estructura molecular de una micela de caseína.

## 3. Proteínas del suero

Las proteínas del suero incluyen un grupo complejo formado por  $\beta$ -lactoglobulina (~55%),  $\alpha$ -lactoalbúmina (~20%), albúmina sérica (BSA) (~7%), inmunoglobulinas (~13%) y otras proteínas menores, tales como lactoferrina (~5%) [12]. Además de estas proteínas del suero, se puede obtener caseinomacropéptido a partir de la separación enzimática de las micelas de caseína, el

cual puede representar hasta el 20% del contenido total de las proteínas del suero [13].

### 3.1. $\beta$ -lactoglobulina

La  $\beta$ -lactoglobulina es la principal proteína del suero presente en leche de rumiantes (vaca u oveja), aunque está ausente en humanos [14]. En rumiantes y bajo condiciones fisiológicas, la  $\beta$ -lactoglobulina se encuentra como un dímero, mientras que en otras especies aparece como

un monómero. Es una proteína de una elevada hidrofobicidad [1,5], la cual está en función del pH y la fuerza iónica; sin embargo, no precipita cuando la leche se acidifica [10,14]. Además, la concentración de  $\beta$ -Lactoglobulina depende de la especie animal, variaciones estacionales y dieta [14]. Mediante cristalografía de rayos X se ha obtenido la descripción estructural más completa de la  $\beta$ -lactoglobulina. Su estructura consta de nueve hebras de lámina  $\beta$ - antiparalela, ocho de estas dispuestas de tal forma que simulan un barril plano o cónico aplanado, cerrado en un extremo por Trp<sub>19</sub>. La hebra A se dobla aproximadamente 90° en el residuo 22 para permitirle formar una interacción antiparalela con la hebra H. La novena hebra, I, está en el exterior, y puede formar parte de la interfaz del dímero [14]. El hecho de tener en su composición aminoácidos, aporta valor nutricional, pero las propiedades moleculares, resistencia a ácidos y pepsina [15,16] y la unión a ligandos hacen suponer que existen muchas otras funciones específicas. La  $\beta$ -lactoglobulina se encuentra unida a ácidos grasos, cuando esta se separa bajo condiciones suaves [17,18] y la unión a ligandos aumenta la estabilidad de la proteína [19,20]. La  $\beta$ -lactoglobulina está en mayor cantidad en las proteínas del suero en la leche de vaca, y es relativamente termolábil. Se sospecha que la  $\beta$ -lactoglobulina juega un papel muy importante en el metabolismo del fósforo en la glándula mamaria y unión del retinol [21]. Algunos de los cambios en las propiedades de la leche que ocurren durante el calentamiento se deben a la desnaturalización y agregación de la  $\beta$ -lactoglobulina desnaturalizada con otras proteínas. Por ejemplo, la de un enlace disulfuro entre la  $\beta$ -lactoglobulina y la  $\kappa$ -caseína [22].

### 3.2. $\alpha$ -lactoalbúmina

La  $\alpha$ -lactoalbúmina ( $\alpha$ -La) es un componente proteico único del suero de leche en todas las subdivisiones de mamíferos, los euterianos, marsupiales y monotremas [23]. La  $\alpha$ -lactoalbúmina de la mayoría de los mamíferos contiene 123 aminoácidos. En el caso de aquellas  $\alpha$ -lactoalbúminas de cerdos y conejos, estas tienen un resi-

duo menos en el extremo. En la  $\alpha$ -lactoalbúmina bovina (y probablemente en las  $\alpha$ -lactoalbúminas de otros rumiantes), una pequeña proporción de alrededor del 10% de las moléculas están glicosiladas, mientras que las  $\alpha$ -lactoalbúminas de conejo y rata parecen estar uniformemente glicosiladas en este sitio [24,25]. Se conocen las estructuras de  $\alpha$ -lactoalbúmina de varias especies, incluyendo bovinos, caprinos, cobayas, búfalos y humanos [26,27]. La estructura globular de la molécula de  $\alpha$ -lactoalbúmina (dimensiones 23 Å x 26 Å x 40 Å) incluye tres  $\alpha$ -hélices regulares, dos regiones de hélices 3<sub>10</sub>, y una pequeña hoja de 3 hebras anti-paralelas plegadas separadas por giros  $\beta$  irregulares. Otra región que es helicoidal en lisozima tiene una estructura menos regular en  $\alpha$ -lactoalbúmina [28]. Además, el ión calcio está coordinado por cinco átomos de  $\alpha$ -lactoalbúmina. Dos moléculas de agua también coordinan el calcio, formando una bi-pirámide ligeramente distorsionada con grupos ligantes de la proteína [23]. Diversos estudios han relacionado la  $\alpha$ -lactoalbúmina en la síntesis de la lactosa. Además, existen preparaciones para el tratamiento del cáncer y los ensayos clínicos iniciales en pacientes con papilomas de la piel y cáncer de vejiga generaron resultados prometedores [29].

### 3.3. Inmunoglobulinas

La leche tiene una gran variedad de factores que contribuyen a la protección del neonato y la glándula mamaria de diversas enfermedades. Los anticuerpos son un componente importante de la función de resistencia a la enfermedad de las secreciones mamarias. El sistema inmune de los animales está constituido de dos componentes interrelacionados, i) la inmunidad humoral (compuesta de protectores solubles) y ii) la inmunidad celular (compuesta por leucocitos) [30]. Respecto a la inmunidad humoral e inmunoglobulinas (Ig), es importante indicar que la inmunidad de la glándula mamaria mediada por el humo consiste principalmente en anticuerpos en forma de Ig. Los anticuerpos de la leche juegan un papel importante en la protección inmune de la glándula mamaria y el neonato [31-33]. La inmunoglobu-

lina G (IgG) se encuentra solo en forma monomérica en la sangre o la leche, mientras que la IgA y la IgM están presentes en formas poliméricas tanto en la sangre como en la leche [30]. A su vez, en la *inmunidad mediada por células*, la glándula mamaria y los leucocitos de la leche tienen un papel importante en la inmunobiología mamaria [33,34] y en la inmunidad del neonato [31]. La concentración de leucocitos en las secreciones mamarias varía considerablemente según la especie, la etapa de la lactancia y los estados fisiológicos y patológicos de la glándula mamaria [33]. El recuento de células somáticas en la leche de las glándulas mamarias bovinas con infecciones bacterianas puede aumentar rápidamente a las pocas horas de la infección. En la industria láctea, la concentración de leucocitos de la leche (recuento de células somáticas) ha sido la base para reconocer y cuantificar las respuestas inflamatorias de la glándula mamaria. Los leucocitos de la leche consisten principalmente en neutrófilos, macrófagos y linfocitos. La leche también puede contener un pequeño porcentaje de células epiteliales [30]. Al respecto, los linfocitos se dividen en dos tipos distintos, células T y B [33]. Las poblaciones de linfocitos T incluyen varios subtipos, incluidos los linfocitos  $\alpha\beta$  y  $\gamma\beta$ . Los linfocitos T  $\gamma\delta$  están asociados con la protección de las superficies epiteliales. Otro linfocito involucrado en las respuestas inmunes del huésped es la célula asesina natural (NK) [33].

El sistema inmune de los mamíferos se desarrolla lentamente y la protección contra la enfermedad depende inicialmente de los anticuerpos maternos. Existe una gama considerable de mecanismos de transporte de inmunidad pasiva de la madre al neonato entre las especies de mamíferos [30]. La presencia de IgG<sub>1</sub> en altas concentraciones en las primeras secreciones mamarias consumidas por el recién nacido, aunque consta de una extensa cantidad de macromoléculas, su duración en el intestino es muy corta. En contraste, el feto humano adquiere IgG durante el último trimestre de gestación por transporte a través de la membrana placentaria [30]. Durante la formación del calostro, las células epiteliales mamarias bovinas absorben rápidamente IgG<sub>1</sub> en su

superficie de membrana basolateral y se pueden observar grandes cantidades de IgG tanto en las células como en el lumen en el momento del transporte máximo justo antes del parto. La unión de IgG<sub>1</sub> a las células epiteliales durante la lactancia también podría ser responsable de las bajas concentraciones de IgG que se encuentran en la leche bovina [30].

### 3.4. Lactoferrina

Las proteínas de unión al hierro ejercen muchas funciones fisiológicas en los sistemas biológicos. Varias de estas proteínas están involucradas en el transporte de hierro dentro del cuerpo y su almacenamiento en varios compartimentos, al mismo tiempo que protegen contra los efectos prooxidantes del hierro [35]. Al respecto, se ha sugerido que la lactoferrina está involucrada en varios eventos fisiológicos, tales como efectos bacteriostáticos o bactericidas, siendo un componente del sistema inmune, un factor de crecimiento y un potenciador de la absorción de hierro [35].

La lactoferrina es una proteína de cadena sencilla con una masa molecular de alrededor de 80.000 Da. La proteína contiene enlaces disulfuro intramoleculares pero no grupos sulfhidrilo libres. La cadena polipeptídica de lactoferrina consiste de dos lóbulos globulares unidos por una  $\alpha$ -hélice sensible al ataque proteolítico [36]. La lactoferrina de la leche humana contiene glicanos poli-N-acetilactosamínicos. La lactoferrina tiene un alto punto isoeléctrico, pH 8,7, y por lo tanto, tiene una tendencia a asociarse con otras moléculas debido a las diferencias de carga [37]. La concentración de lactoferrina en la leche varía ampliamente entre especies. La leche humana y la leche de otros primates, cerdos y ratones son ricas en lactoferrina, mientras que la leche de otras especies, por ejemplo, la vaca y otros rumiantes, son bajas en lactoferrina y la de otros (por ejemplo, la rata) carece por completo de lactoferrina. Las especies que tienen una baja concentración de lactoferrina generalmente tienen un alto nivel de transferrina en su leche [35].

La lactoferrina participa en la regulación del

hierro y en su captación por la mucosa. Debido a su alta concentración en la leche de algunas especies, también se propuso que la lactoferrina participa en el suministro de hierro a la leche [35]. Dado que la lactoferrina afecta a algunas cepas bacterianas, se ha planteado que en la dieta podría afectar la flora bacteriana. Altas concentraciones de lactoferrina se acumulan a partir de los neutrófilos activados durante la inflamación y, por lo tanto, pueden ayudar con la muerte fagocítica [35]. Durante una respuesta inflamatoria, los neutrófilos activados liberan la lactoferrina a la circulación y se ha propuesto que este mayor nivel de lactoferrina circulante es parcialmente responsable de eliminar el hierro de la transferrina y la incorporación al sistema reticuloendotelial [38]. La lactoferrina juega un papel regulador durante las respuestas de citoquinas [39]. A concentraciones inferiores a  $10^{-8}$  M, se ha informado que la lactoferrina es un inhibidor de las respuestas de citoquinas *in vitro*, suprimiendo la liberación de interleucinas 1 y 2 (IL-1, IL-2) y factor de necrosis tumoral (TNF) de cultivos mixtos de linfocitos [40].

#### 4. Propiedades moleculares de las proteínas de la leche

Las seis proteínas principales de la leche son moléculas pequeñas, una característica que contribuye a su estabilidad. Las proteínas del suero están altamente estructuradas, pero las cuatro caseínas carecen de estructuras secundarias estables [35]. Las mediciones físicas clásicas indican que las caseínas no están estructuradas, pero las consideraciones teóricas indican que, en lugar de no estar estructuradas, las caseínas son moléculas muy flexibles y se las conoce como reomórficas [35]. La incapacidad de las caseínas para formar estructuras estables se debe principalmente a su alto contenido de la estructura que rompe el aminoácido, la prolina; la  $\beta$ -caseína es particularmente rica en prolina, con 35 de los 209 residuos. Además, todas las caseínas carecen de enlaces disulfuro intramoleculares, lo que

reduciría la flexibilidad de las moléculas [35].

Las caseínas generalmente se consideran proteínas muy hidrófobas, con la excepción de la  $\beta$ -caseína, debido a su falta de estructuras secundarias y terciarias estables, la mayoría de sus residuos hidrofóbicos están expuestos. La estructura abierta y flexible de las caseínas las hace muy susceptibles a la proteólisis, lo que las hace una rica fuente de aminoácidos. La susceptibilidad a la proteólisis también es importante en la maduración del queso y para la producción de hidrolizados de proteínas. En contraste, las proteínas del suero, especialmente la  $\beta$ -lactoglobulina, en el estado nativo son bastante resistentes a la proteólisis. La mayoría de las proteínas del suero desempeñan una función no nutricional en el intestino y, por lo tanto, la resistencia a la proteólisis es importante. La mayoría de las proteínas de la leche contienen secuencias que, cuando se liberan por proteólisis, son biológicamente activas [35].

Debido a su alta hidrofobicidad, las proteínas de la leche, especialmente las caseínas, tienen una propensión a producir hidrolizados amargos, lo cual es problemático en la producción de productos dietéticos y queso, en los que el amargor puede ser un problema. La falta de estructuras terciarias estables significa que las caseínas no son desnaturizables en sentido estricto y, en consecuencia, son extremadamente estables al calor; el caseinato de sodio, a pH 7, puede soportar el calentamiento a  $140^{\circ}\text{C}$  durante varias horas sin cambios visibles. Esta estabilidad térmica muy alta permite producir productos lácteos esterilizados con calor con muy pocos cambios en la apariencia física. Ningún otro sistema alimentario importante resistiría un calentamiento tan intenso sin sufrir cambios físicos y sensoriales importantes. Las caseínas tienen una tendencia muy fuerte a asociarse; incluso en el caseinato de sodio, que es la forma más soluble de caseína, las moléculas están presentes como agregados de 250-500 kDa [35]. Debido a su alto contenido de grupos fosfato, que se producen en grupos, las caseínas  $\alpha_{s1}$ ,  $\alpha_{s2}$  y  $\beta$  tienen una fuerte tendencia a unirse a iones metálicos, que en el caso de la leche son principalmente iones de calcio [35].



Proteína	mmol/m leche	g/kg leche	g/100 de proteína	Características	Peso Molecular
Caseína	1.170	26	78,5	pI = 4,6	23.192
α <sub>s1</sub> caseína	440	10,0	31	Fosfoproteína	23.618
α <sub>s2</sub> caseína	110	2,6	8	Algunas con -S-S-	25.231
β caseína	400	9,3	28	Fosfoproteína	23.986
κ caseína	180	3,3	10	Glicoproteína	19.026
γ caseína	40	0,8	2,4	Parte de la β-caseína	
Proteínas del suero	~320	6,3	19	Solubles a pI	
β-Lactoglobulina	180	3,2	9,8	Contiene cisteína	18.282
α-Lactoalbúmina	90	1,2	3,7	Parte de lactosa-sintasa	14.181
Albúmina sérica	6	0,4	1,2		66.277
Proteasa-peptona	~40	0,8	2,4	Fracción heterogénea	
Inmunoglobulinas	~4	0,8	2,4	Glicoproteínas	
IgG1, IgG2		0,65	1,8	Varios tipos	
IgA		0,14	0,4		
IgM		0,05	0,2	Parte es crioglobulina	
Varias		0,8	2,5		
Lactoferrina	~1	0,1		Glicoproteína, liga Fe	
Transferrina	~1	0,1		Glicoproteína, liga Fe	
Proteínas de membrana		0,6	2	Glicoproteínas	

Adaptado de Walstra y cols., 2006 [8]

**Tabla 3.** Contenido proteico de la leche de vaca.

## 5. Aspectos nutricionales de la proteína de leche

Desde hace miles de años, en diversas culturas del mundo se ha consumido la leche y derivados como parte de la dieta básica, ya que estos proporcionan nutrientes necesarios para mantener la salud y el bienestar del cuerpo humano. Actualmente, la leche representa uno de los alimentos más completos en la dieta humana. Tanto es así que la leche juega un papel muy importante en la dieta como suplemento nutricio-

nal en todas las edades desde el destete hasta la vejez [22]. La leche contiene una gran variedad de proteínas que deben cumplir con los requerimientos de crecimiento y mantenimiento. Los requerimientos de crecimiento hacen referencia a la necesidad de proteínas durante la lactancia, desarrollo o crecimiento de niños, mujeres lactantes y embarazadas, adultos convalecientes, entrenamiento físico o durante el aumento de la síntesis de proteínas. Mientras que los requerimientos de mantenimiento están asociados a la necesidad de cubrir el recambio diario, principalmente a través de la dieta [41].

Se ha demostrado que las proteínas de la leche y los péptidos bioactivos resultantes de la hidrólisis enzimática, además de su papel nutrimental, ayudan en el mantenimiento de diversas funciones fisiológicas y bioquímicas. Las principales acciones incluyen mejoramiento del rendimiento físico, mejora de la absorción de otros nutrientes, prevención de atrofia muscular, manejo de la saciedad y el peso, mejoramiento de la salud cardiovascular, reparación de heridas, actividad antihipertensiva, antitrombótica, antimicrobiana, antioxidante e inmunomoduladora [22]. La mayoría de estas funciones están asociadas a las proteínas y péptidos presentes en la leche. Las proteínas y péptidos con actividades biológicas importantes incluyen inmunoglobulinas, enzimas, inhibidores enzimáticos, factores de crecimiento, hormonas y agentes antibacterianos [22,41].

### 5.1. Importancia de los productos lácteos en la dieta humana

Las proteínas son importantes para diversas funciones metabólicas humanas porque (i) proporcionan aminoácidos esenciales y péptidos bioactivos (ii) unen y transportan metales y vitaminas y (iii) realizan funciones específicas como anticuerpos y hormonas [42]. La leche de vaca es una fuente de proteínas de muy alto valor biológico [43]. Por ello, es considerada como la mejor fuente proteínica tomando en cuenta los aminoácidos esenciales y la digestibilidad de la proteína [44] (**Tabla 1**). Además, por sus características nutricionales y versatilidad, la leche puede ser transformada en subproductos con diferentes características, tales como quesos, yogurt, crema, mantequilla, entre otros. Por ello, se recomienda incluir a la leche y subproductos en la alimentación diaria.

### 5.2. Valor nutritivo-biológico de las proteínas y sus requerimientos en la dieta

Aunque existen más de 300 aminoácidos en la naturaleza, solo 20 de ellos se utilizan como unidades estructurales para construir proteínas.

Los aminoácidos se clasifican como nutricionalmente indispensables (IAA), prescindibles (DAA) o condicionalmente indispensables (CIAA) para los humanos [22]. El requerimiento dietético es la cantidad de proteína que se debe suministrar en la dieta para satisfacer la demanda metabólica. La consulta de expertos de la WHO/FAO/UN en el 2007 propusieron un “requerimiento promedio” estimado de 0,66 g de proteína/kg de peso corporal/día para adultos sanos. Teniendo en cuenta la variabilidad interindividual, se espera que un “nivel seguro de ingesta” de 0,83 g de proteína/kg/día satisfaga los requisitos de la mayoría (97,5%) de la población sana. Estos valores deben incrementarse para niños y mujeres embarazadas/lactantes [45]. Las proteínas de la leche son indispensables para garantizar esta ingesta recomendada. Debido a la importancia que tienen las proteínas en la alimentación y para garantizar la ingesta diaria recomendada, la Agencia Francesa de Seguridad Alimentaria (AFSSA, 2007) recomendó el consumo diario de leche y productos lácteos, ya que estos aportan el 20,6% y el 17,2% de las proteínas de la dieta para niños (4–14 años) y adultos, respectivamente.

### 5.3. Cambios en el valor nutricional de las proteínas

Todos los productos lácteos se someten a tratamientos térmicos durante el procesamiento, con el objetivo de garantizar la seguridad y la estabilidad, así como por muchas otras razones tecnológicas. Este calentamiento provoca reacciones que inducen modificaciones en las proteínas, que pueden afectar la calidad nutricional de la leche. Desde un punto de vista nutricional, los cambios más importantes inducidos por el calor están relacionados con desnaturalización de proteínas, glicosilación, reacciones de  $\beta$ -eliminación, racemización de aminoácidos y formación de enlaces isopeptídicos [46]. Durante la elaboración de quesos, uno de los productos lácteos de mayor consumo a nivel mundial, se pierde gran cantidad de proteínas del suero, las cuales son de un elevado valor biológico. Mientras que cerca del 95% de las caseínas se transfieren de la leche

al queso. Con respecto a esto, se está buscando aplicar tecnologías como ultrafiltración para aumentar la retención de proteínas de suero [2].

## 6. Hidrolizados de proteínas y péptidos bioactivos

Se ha pensado durante mucho tiempo que la función básica de las proteínas de la leche es proporcionar nitrógeno y aminoácidos esenciales para los mamíferos jóvenes [22]. Sin embargo, las proteínas de la leche intactas tienen una variedad de actividades biológicas. Por ejemplo, las inmunoglobulinas tienen un efecto inmunoprotector, la lactoferrina muestra actividad antibacteriana, mientras que las bajas concentraciones de factores de crecimiento y hormonas, principalmente presentes en el calostro, parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo postnatal [47]. Como se muestra en la (Tabla 4), las proteínas de la leche también contienen una

amplia gama de secuencias de péptidos bioactivos, agonistas y antagonistas opioides, péptidos hipotensores potenciales que inhiben la enzima convertidora de angiotensina I (ACE), péptidos de unión mineral, inmunomoduladores, antibacterianos y antitrombóticos [47,48].

### 6.1. Estructura y actividad biológica

#### 6.1.1. Péptidos opioides

Los péptidos opioides endógenos se derivan de encefalinas, endorfinas y dinorfinas, y actúan como ligandos de receptores opioides. El efecto fisiológico de estos péptidos depende del tipo de receptor [49]. Los péptidos opioides derivados de proteínas de la leche pueden mostrar actividad agonista o antagonista. Los péptidos opioides derivados de caseína exógenos se conocen como casomorfina y/o casoxinas, mientras que los péptidos opioides derivados de proteína de suero se conocen como lactorfinas [50].

Péptido bioactivo	Precursor de la proteína	Bioactividad
Casomorfina	Caseínas $\alpha_{s1}$ y $\beta$	Agonista opioide
$\alpha$ -lactorfina	$\alpha$ -lactoalbúmina	Agonista opioide
$\beta$ -lactorfina	$\beta$ -lactoglobulina	Agonista opioide
Lactoferroxinas	Lactoferrina	Antagonista opioide
Casoxinas	$\kappa$ -caseína	Antagonista opioide
Casokininas	Caseínas $\alpha_{s1}$ y $\beta$ -	Inhibidor de ECA
Lactokininas	$\alpha$ -lactoalbúmina, $\beta$ -lactoglobulina y albúmina sérica	Inhibidor de ECA
Inmunopéptidos	Caseínas $\beta$ -, $\kappa$ - y $\alpha_{s1}$	Inmunomodulador
Lactoferricina	Lactoferrina	Antimicrobiana
Casocidina	Caseínas $\alpha_{s2}$	Antimicrobiana
Isracidina	Caseínas $\alpha_{s1}$	Antimicrobiana
Casoplatelinas	$\kappa$ -caseína	Antitrombótica
Fosfopéptidos	Caseínas $\alpha_{s1}$ , $\alpha_{s2}$ , $\beta$ -, y $\kappa$ -	Mineral de enlace

Fuente: : FitzGerald & Meisel, (2003) [50].

**Tabla 4.** Péptidos bioactivos derivados de proteínas de la leche.

### 6.1.2. Péptidos inhibidores de enzima convertidora de angiotensina 1 (ECA)

La enzima convertidora de angiotensina-I (ECA; peptidildipéptido hidrolasa, EC 3.4.25.1) se ha asociado con el sistema de renina angiotensina que regula la presión arterial. La enzima puede aumentar la presión arterial al convertir la angiotensina I en el potente vasoconstrictor, la angiotensina II. La inhibición de la ECA puede ejercer un efecto antihipertensivo como consecuencia de una disminución de la angiotensina II. De hecho, los inhibidores sintéticos potentes de la ECA, como Captopril®, se usan ampliamente en el tratamiento de la hipertensión en humanos [51].

Se han encontrado secuencias de casokinina (inhibidores de péptidos derivados de la caseína de ECA) [52] en caseínas  $\alpha_{s1}$ -,  $\beta$ - y  $\kappa$ -, y lactokininas [53] en  $\alpha$ -lactoalbúmina,  $\beta$ -lactoglobulina y albúmina sérica bovina. Potentes casokininas incluyen  $\alpha_{s1}$ -CN (f 25-27),  $\beta$ -CN (f 74-76),  $\beta$ -CN (f 169-174) y  $\kappa$ -CN (f 108-110) que tienen valores ECA  $IC_{50}$  de 2 a 5  $\mu\text{mol/L}$ . La lactokinina derivada de proteína de suero más potente es  $\beta$ -lactoglobulina (f 142-148) que tiene un valor ECA  $IC_{50}$  de 43  $\mu\text{mol/L}$  [50]. Muchas casokininas y lactokininas potentes contienen un residuo de prolina, lisina o arginina C-terminal. Parece que los péptidos que contienen residuos de aminoácidos hidrofóbicos en la región C-terminal muestran la mayor potencia inhibitoria [50].

### 6.1.3. Péptidos antimicrobianos

La lactoferrina es una glucoproteína de unión a hierro presente en la mayoría de los fluidos biológicos de mamíferos, incluida la leche. Se ha informado de la existencia de una secuencia antimicrobiana, llamada lactoferricina (f 17-41) cerca del extremo N de lactoferrina, en una región distinta de sus sitios de unión al hierro [54]. La lactoferricina mostró actividad antimicrobiana contra diversas bacterias Gram positivas y negativas, levaduras y hongos filamentosos. Estos péptidos catiónicos matan microorganismos sensibles al aumentar la permeabilidad de la membrana celular [54].

### 6.1.4. Péptidos antitrombóticos

Las casoplatelinas, péptidos antitrombóticos, se derivan de la parte C terminal (caseinoglicomacromapéptido) de la  $\kappa$ -caseína bovina. Estos péptidos inhiben la agregación de plaquetas activadas por ADP y la unión de la cadena V de fibrinógeno humano a los receptores de fibrinógeno de la superficie de las plaquetas [55]. Los principales péptidos antitrombóticos de  $\kappa$ -caseína corresponden a  $\kappa$ -CN (f 106-116) y fragmentos más pequeños de los mismos [50].

### 6.1.5. Péptidos inmunomoduladores

Los inmunopéptidos derivados de caseína, incluyendo  $\alpha_{s1}$ -CN (f 194-199) y  $\beta$ -CN (f 63-68), (f 193-202) y (f 191-193) estimulan la fagocitosis de los glóbulos rojos de las ovejas por los macrófagos y ejercen un efecto protector contra la infección por *Klebsiella pneumoniae* en ratones después de la administración intravenosa de péptidos [56].

## 6.2. Importancia fisiológica

Los péptidos bioactivos deben alcanzar sus objetivos para ejercer una respuesta fisiológica específica. Los péptidos opioides derivados de las proteínas de la leche parecen tener importancia fisiológica en los mamíferos, debido a la liberación de casomorfina en la glándula mamaria [57]. La inhibición de la ECA, que se encuentra en diferentes tejidos (plasma, pulmón, riñón, corazón, músculo esquelético, páncreas, cerebro, arterias mamarias, testículos, útero, intestino) puede influir en diferentes sistemas reguladores [50].

Un reciente ensayo de alimentación humana mostró un aumento en la absorción de calcio y zinc después de la incorporación de caseinofosfopéptidos en un alimento infantil a base de arroz [58]. Además, se ha demostrado que los caseinofosfopéptidos se unen al calcio pueden tener un efecto anticariogénico, ya que inhiben las lesiones de caries a través de la recalcificación del esmalte dental [50]. Los péptidos bactericidas pueden ayudar a proteger el tracto intestinal

neonatal y, por lo tanto, respaldar la defensa no inmune del intestino [59]. Todavía no está claro cómo los efectos antibacterianos de los péptidos derivados de alimentos son de importancia fisiológica. Sin embargo, se demostró que un fragmento de lactoferrina de 11 residuos tiene una actividad hemolítica menor mientras que mantiene su actividad antimicrobiana [50].

## 7. Enzimas presentes en la leche

La mayoría de las enzimas presentes en la leche no tienen un papel fisiológico en la biosíntesis y secreción de la leche, con excepción de la lipoproteína lipasa y la xantina oxidoreductasa [11]. Las enzimas de la leche provienen principalmente del *i*) plasma sanguíneo, *ii*) citoplasma de células secretoras, *iii*) membrana del glóbulo de grasa (esta es probablemente la fuente de la mayoría de las enzimas en la leche), y *iv*) células somáticas (leucocitos), que ingresan a la glándula mamaria desde la sangre hasta la infección bacteriana (mastitis) y, por lo tanto, ingresan a la leche. De forma natural, la leche no contiene sustratos para muchas de las enzimas presentes, mientras que otras se encuentran inactivas debido a condiciones ambientales no óptimas para su actividad, como pH o potencial redox [11]. Sin embargo, muchas otras enzimas tienen funciones específicas; por ejemplo, fosfatasa alcalina, lactoperoxidasa, catalasa,  $\gamma$ -glutamil transferasa, amilasa son importantes para conocer el historial térmico de la leche [11].

### 7.1. Lipasas

La reacción de la lipasa transforma las grandes lipoproteínas ricas en triglicéridos en lipoproteínas remanentes ricas en colesterol. Este proceso se completa en minutos a unas pocas horas después de que la lipoproteína ha entrado en circulación [60,61]. Algunos de los restos se eliminan de la circulación como tales, pero otros se transforman en lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estas partículas derivadas remanentes son las

principales lipoproteínas en el plasma en ayunas [60]. Se han encontrado dos lipasas en la leche: colesterol éster hidrolasa y la lipoprotein lipasa. La colesterol éster hidrolasa o también llamada lipasa no específica o lipasa activada por bilis, se activa únicamente cuando la bilis está presente [62].

#### 7.1.1. Lipoprotein lipasa (LPL)

La lipoprotein lipasa (LPL) está presente en diferentes concentraciones en la leche de todos los mamíferos. La LPL puede atraer y acumular lipoproteínas en las superficies celulares [62]. La LPL bovina es un homodímero no covalente de una subunidad glicosilada con 450 residuos de aminoácidos, cinco puentes disulfuro y dos cadenas de oligosacáridos. Las lipasas tienen dos unidades plegables, un dominio principal N-terminal y un dominio C-terminal más pequeño. La forma catalíticamente activa de LPL (bovina) es un homodímero no covalente [63]. La lipasa pancreática relacionada es monomérica en solución [64]. Esto sugiere que el estado dimérico de LPL no es necesario para la actividad catalítica como tal, pero mantiene las subunidades en su conformación activa. La LPL requiere que la apolipoproteína CII (apoCII) actúe sobre las lipoproteínas [65]. La lipasa pancreática requiere otra proteína, la colipasa, para actuar en el intestino [64], pero la lipasa hepática no requiere un activador. Estudios cristalográficos han demostrado que la colipasa interactúa con el dominio C-terminal de la lipasa pancreática [66].

Las estructuras en y alrededor del sitio activo son similares en lipasa pancreática, LPL y lipasa hepática. Las tres enzimas liberan ácidos grasos de las posiciones 1,3 en tri, di y monoglicéridos [67]. Durante la lipólisis de los lípidos de la leche, se liberan preferentemente ácidos grasos de cadena corta y media. Una explicación de esto es debido a que los triglicéridos de cadena más corta se hidrolizan más fácilmente por LPL que los triglicéridos de cadena larga debido a una mayor solubilidad y movilidad en la interfaz emulsión-agua [60].

Tradicionalmente se ha asumido que la fuente principal de LPL en la glándula mamaria son

las células epiteliales alveolares productoras de leche. La microscopía electrónica mostró LPL dentro de las vesículas a lo largo de la ruta secretora, es decir, Golgi, vesículas de condensación, vesículas intracelulares maduras y vesículas secretoras. No se observó LPL asociado con los glóbulos de grasa láctea dentro de las células, por lo que aparentemente, la enzima se secreta con las micelas de caseína. En la glándula mamaria puede producirse cierta transferencia a los glóbulos de grasa de la leche, pero esta asociación probablemente ocurre en gran medida durante la recolección y el almacenamiento de la leche [62]. La actividad de LPL en la leche difiere ampliamente entre especies. Se ha pensado que las especies que producen la lipasa en las células epiteliales mamarias también la liberan en la leche, mientras que otras especies producen la lipasa en un tipo de célula diferente y liberan mucho menos enzima en la leche [61].

### 7.1.2. Lipólisis de la leche

La leche bovina recién extraída contiene solo pequeñas cantidades de ácidos grasos libres. Cuando los procedimientos de ordeño y almacenamiento son adecuados, la leche puede mantenerse durante varios días con poco desarrollo adicional de ácidos grasos libres [68]. La hidrólisis de tan solo 1-2% de los triglicéridos de la leche a ácidos grasos le da un sabor rancio a la leche, haciendo de la leche no agradable para su consumo [69]. La lipólisis se debe en gran medida a la LPL autóctona de la leche. No obstante, después del almacenamiento prolongado o mal manejo higiénico, las lipasas bacterianas se vuelven importantes [61].

## 7.2. Proteinasas

La plasmina (fibrinolisisina, fibrinasa, EC 3.4.21.7) es una serina proteinasa similar a la tripsina que está activa a pH 7,5 y 37°C [70,71]. El papel fisiológico de la plasmina es la solubilización de los coágulos de fibrina; es un componente de un sistema complejo que consiste en la enzima activa, plasminógeno, activadores de

plasminógeno (PA) e inhibidores de plasmina y PA. El origen de la plasmina y el plasminógeno en la leche es la sangre de las vacas [72]. El plasminógeno bovino es una glucoproteína que contiene 786 aminoácidos y existe en 2 variantes (91,4 y 89,2 kDa) que difieren en su contenido de carbohidratos. El plasminógeno tiene 5 estructuras características de triple asa y cada una cuenta con un sitio de unión a lisina [71]. La plasmina y el plasminógeno están asociados con las micelas de caseína en la leche. La plasmina se libera de las micelas de caseína a valores de pH inferiores a 4,6 [72].

La actividad enzimática de la plasmina generalmente se mide en una solución de citrato y usando sustratos fluorogénicos [73] o cromogénicos [74]. La relación de plasminógeno a plasmina en la leche se usa con frecuencia como una indicación del grado de activación del plasminógeno [72]. Uno de los factores más importantes que afectan la actividad de la plasmina en la leche es la etapa de lactancia. La actividad de la plasmina disminuye; mientras que el nivel de plasminógeno aumenta después del parto [75]. La actividad de la plasmina también está relacionada con la alimentación o suplementación de concentrados [76], edad del animal [77], raza de ganado [78], entre otras. Sin embargo, las diferencias en la actividad entre razas pueden deberse a diferencias en el contenido de caseína de su leche [77]. La leche mastítica tiene niveles elevados de plasminógeno y plasmina y existe una alta correlación entre el recuento de células somáticas (SCC) de la leche y la actividad de la plasmina [79].

El procesamiento de la leche influye también en la actividad de la plasmina. Al respecto, la pasteurización provoca una mayor actividad de plasmina en la leche, debido a la inactivación de inhibidores de los activadores de plasminógeno, lo que conduce a una mayor activación de plasminógeno [80]. Al aplicar temperaturas más elevadas y en presencia de  $\beta$ -lactoglobulina, la plasmina se desestabiliza mucho más [81].

En los productos lácteos, la plasmina tiene efectos específicos, por ejemplo, en el queso contribuye a la proteólisis durante la madura-

ción [82]. Mientras que en la leche cruda pueden causar la proteólisis de la leche cruda durante el almacenamiento, generando sabores desagradables astringentes [83].

Además de la plasmina en la leche, podemos encontrar proteinasas de células somáticas. En este sentido, en la leche existen tres tipos principales de células somáticas: leucocitos polimorfonucleares (PMN), macrófagos y linfocitos, que generalmente están en proporciones de 74, 18 y 8%, respectivamente. Durante la mastitis, el recuento de células somáticas (SCC) de la leche aumenta rápidamente, debido a una afluencia masiva de PMN [84]. Debido a una mayor secreción de plasmina en la leche, una parte del SCC está correlacionado con la actividad proteolítica, y el resto probablemente se deba a lisosomas. La proteinasa de células somáticas mejor caracterizada en la leche es la proteinasa aspártica lisosómica, la catepsina D [72].

### 7.3. Fosfatasa

Las fosfatasa (EC 3.1.3.) catalizan la hidrólisis de monoésteres de fosfato y diésteres de fosfato, respectivamente, utilizando agua como aceptor. Las enzimas de la subclase EC 3.1. co-

rresponden al grupo de las hidrolasas, las cuales actúan sobre enlaces éster e incluyen fosfomonoesterasas (EC 3.1.3.), fosfodiesterasas (EC 3.1.4.) y un grupo específico de fosfodiesterasas, llamadas nucleasas (EC 3.1.11. -EC 3.1.31.). Las fosfomonoesterasas son las fosfohidrolasas más importantes en la leche y se pueden dividir en dos tipos generales, fosfatasa alcalinas (EC 3.1.3.1) y fosfatasa ácidas (EC 3.1.3.2), basadas en el pH óptimo [85].

Entre las fosfatasa, la fosfatasa alcalina (ALP, EC 3.1.3.1) se presenta en todas las leches, aunque su nivel presente varía considerablemente entre especies. En el calostro el nivel de ALP es muy alto, pero se reduce a un mínimo en 1-2 semanas después del parto; mientras que después de la semana 25, alcanza un nivel constante [85]. La ALP es una glicoproteína que contiene ácido siálico. Su actividad se usa como un índice de la eficiencia de la pasteurización HTST, debido a que ALP es ligeramente más resistente al calor que *Mycobacterium tuberculosis*. La prueba ALP es de gran importancia para la salud pública como un medio para vigilar la minuciosidad de la pasteurización o la adición de leche cruda a la leche pasteurizada o productos lácteos [85].

Características	Condiciones	
pH óptimo	Caseína	6,8
	p-Nitrofenilfosfato	9,65 – 10,5
Temperatura óptima	37°C	
$K_M$	0,69 mM en p-Nitrofenilfosfato	
Activadores	$Ca^{2+}$ , $Mn^{2+}$ , $Zn^{2+}$ , $Co^{2+}$ , $Mg^{2+}$	
Inhibidores	Quelantes metálicos (EDTA, EGTA, etc.) Ortofosfatos	
Peso molecular	170 kDa	
Estabilidad térmica		
Valor D a 60°C, pH 9	27,2 min	
63°C, pH 9	8,3 min	

Fuente: Shakeel-Ur-Rehman et al., (2003) [85].

**Tabla 5.** Péptidos bioactivos derivados de proteínas de la leche.

La fosfatasa alcalina se concentra en la membrana del glóbulo graso de la leche (MFGM), donde se asocia con los microsomas (partículas de lipoproteína) de la glándula mamaria. La fosfatasa alcalina es una fosfomonoesterasa con una actividad óptima en el rango de pH 9-10,5. Es un dímero de dos subunidades idénticas de 85 kDa. Las características de la leche ALP se resumen en la (Tabla 5). El valor D para ALP a 60 y 63°C es 27,2 y 8,3 min, respectivamente [85]. Finalmente, la ALP es una de las enzimas más importante desde un punto de vista tecnológico. Leche fluida y sus derivados que muestran actividad de ALP por debajo 1 µg de fenol/mL por el método rápido Schärer, se consideran pasteurizados y seguros para el consumo humano [86].

#### 7.4. Lactoperoxidasa

La lactoperoxidasa se ha asociado a propiedades antimicrobianas de la leche bovina [87]. La enzima consiste de una única cadena peptídica de 612 aminoácidos y una masa molecular de 69.502 Da [88]. Los productos de las reacciones catalizadas por peroxidasa y los mecanismos de las diversas reacciones dependen de la peroxidasa particular, el donador de electrones utilizado, las concentraciones relativas de enzima, peróxido, pH y la temperatura [89]. La lactoperoxidasa está presente en altas concentraciones en la leche bovina. El sistema lactoperoxidasa inhibe el crecimiento y el metabolismo de muchas especies de bacterias en presencia de concentraciones adecuadas de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y SCN<sup>-</sup> [87].

## 8. Polimorfismo genético de las proteínas de la leche

Las caseínas son un grupo de proteínas muy heterogéneo, por el hecho de que son productos de genes autosómicos alélicos co-dominantes. Como se muestra en la **Figura 1**, hay siete variantes genéticas de caseínas  $\alpha$ 1, cuatro de caseí-

nas  $\alpha$ 2, nueve de  $\beta$ -caseínas y seis de  $\kappa$ -caseína. El patrón de herencia de los diversos polimorfos de caseína respalda el concepto de una estrecha vinculación de los cuatro loci genéticos para estas proteínas [90]. Por ello, las variantes genéticas no se observan con frecuencias aleatorias o iguales. Las variantes A y B de la  $\kappa$ -caseína se encuentra con mayor frecuencia [90].

### 8.1. Métodos de detección de polimorfismo genético

#### 8.1.1. Técnicas electroforéticas

Mediante electroforesis se han detectado y confirmado las variantes genéticas que existen en las proteínas de la leche [91]. El polimorfismo genético se observó claramente en muestras de leche de vaca analizadas mediante electroforesis en papel filtro en tampón de barbitona (pH 8,6). Se produjeron una o dos bandas, o una mezcla de ambas bandas electroforéticamente distintas, que fueron denotadas como  $\beta$ 1 y  $\beta$ 2-lactoglobulinas orden de disminución de la movilidad. Esta nomenclatura fue luego reemplazada por A y B, respectivamente, cuando se descubrió que la síntesis de estos dos tipos de  $\beta$ -lactoglobulina estaba bajo control genético, determinado por dos genes autosómicos alélicos [92,93]. Los métodos electroforéticos para la detección de polimorfismo genético superan con creces cualquier otro método utilizado debido a su simplicidad y facilidad de aplicación para grandes cantidades de muestras [93].

### 8.2. Frecuencia de polimorfismo genético en especies bovinas

La mayor parte de las investigaciones sobre el polimorfismo genético de las proteínas de la leche se ha realizado en ganado bovino. Las diferentes variantes genéticas de las principales proteínas lácteas identificadas hasta ahora se representan esquemáticamente en la (**Figura 1**). En la actualidad, se han detectado siete variantes



genéticas de caseínas  $\alpha$ S1, designadas como A, D, B, G, C, F y E en orden de disminución de la movilidad electroforética. En el primer informe sobre el polimorfismo genético de caseínas  $\alpha$ S2 se utilizó la designación A para la variante ya conocida común en las razas europeas y la letra B para una variante recientemente descubierta en ganado bovino y cebú, y la letra C a otra variante observada en yaks del valle de Nepal [94].

### 8.3. Bases moleculares para el polimorfismo genético en especies bovinas

El polimorfismo genético en las proteínas de la leche se debe a sustituciones de aminoácidos o a la eliminación de una cierta secuencia de aminoácidos a lo largo de la cadena peptídica como consecuencia de mutaciones que causan cambios en la secuencia de pares de bases de la molécula de ADN que constituyen el gen de la proteína. Para identificar la ubicación exacta donde se ha producido la mutación, se debe determinar la estructura primaria de las proteínas. La primera proteína de la leche en ser secuenciada totalmente fue la  $\alpha$ -lactoalbúmina, que contiene 123 aminoácidos. Ahora se conoce la secuencia completa de aminoácidos de la segunda proteína de suero,  $\beta$ -lactoglobulina, con 162 aminoácidos [92].

#### 8.3.1. Caseína $\alpha_{s1}$ bovina

La caseína  $\alpha_{s1}$  se resolvió en dos bandas electroforéticas distintas que se denominaron como: caseína  $\alpha_{s1}$  para el componente principal y caseína  $\alpha_{s0}$  para el componente de movimiento más rápido. Aunque las secuencias de aminoácidos de los dos componentes de caseína  $\alpha_{s1}$  son idénticas, la caseína  $\alpha_{s0}$  tiene una movilidad electroforética más rápida que la caseína  $\alpha_{s1}$  debido a la presencia de un grupo fosfato adicional unido al residuo de serina en la posición 41 [95]. Las variantes A, B, D, F, G y H difieren de C y E al tener ácido glutámico en lugar de glicina en la posición 192. La variante D tiene

treonina en lugar de alanina en la posición 53 en la variante C.

#### 8.3.2. Caseína $\alpha_{s2}$ bovina

La separación electroforética en gel mostró la presencia de varias bandas de proteínas de movimiento rápido por delante de las zonas de la  $\beta$ -caseína, las cuales se nombraron como: caseínas  $\alpha_{s0}$ -,  $\alpha_{s1}$ -,  $\alpha_{s2}$ -,  $\alpha_{s3}$ -,  $\alpha_{s4}$ -,  $\alpha_{s5}$ - y  $\alpha_{s6}$ , en orden de disminución de movilidad [93]. La denotación  $\alpha_{s2}$  de las caseínas se debe a los hallazgos reportados por Brignon y cols. 1973 [96], quienes demostraron de manera concluyente que las caseínas  $\alpha_s$  restantes tenían la misma secuencia de aminoácidos, pero diferentes grados de fosforilación [92].

#### 8.3.3. $\beta$ -caseína bovina

La variante A<sup>2</sup> de la  $\beta$ -caseína fue la primera en secuenciarse por completo. Usando la secuencia de la  $\beta$ -caseína A<sup>2</sup> como referencia, las variantes A<sup>1</sup>, B y C difieren al tener una histidina en lugar de una prolina en la posición 67. La variante B difiere de A<sup>2</sup> al tener una arginina en lugar de una serina en la posición 122. La  $\beta$ -caseína C también difiere de la  $\beta$ -caseína A<sup>2</sup> por un ácido glutámico a la sustitución de lisina en la posición 37 y la ausencia de ácido glutámico en la posición 37 conduce a una serina no fosforilada en la posición 35 en la variante C [93].

#### 8.3.4. $\kappa$ -caseína bovina

Se identificaron las estructuras primarias de dos variantes genéticas de  $\kappa$ -caseína, A y B. La  $\kappa$ -caseína A difiere de la variante B por la sustitución de treonina por isoleucina en la posición 136 y de ácido aspártico por alanina en la posición 148. La sustitución de arginina en la variante B en la posición 97 da la variante C [97]. En la posición 155, la variante A tiene serina, mientras que la variante E tiene glicina. La sustitución de arginina en las posiciones 10

y 97 en la  $\kappa$ -caseína B por histidina y cisteína, respectivamente, da lugar a las variantes F [98], F<sup>I</sup> y G [99], G<sup>E</sup>[100]. Debido a que ambas variantes F<sup>I</sup> y G<sup>E</sup> tienen isoleucina en la posición 136 y alanina en la posición 148, podrían considerarse derivadas de la variante B.

### 8.3.5. $\beta$ -lactoglobulina bovina

La  $\beta$ -lactoglobulina contiene 162 aminoácidos y se conocen diez variantes genéticas. Se han identificado las estructuras primarias de  $\beta$ -lactoglobulina A y B. La sustitución de ácido aspártico en la posición 64 y valina en la posición 118 por glicina y alanina, respectivamente, constituyen la diferencia entre las variantes A y B. La sustitución de glutamina en la posición 59 de la variante B por histidina proporciona la variante C, mientras que la sustitución del ácido glutámico en la posición 45 de la variante B por una glutamina da como resultado la variante D [96]. La variante E, que se descubrió en la leche de yak, difiere de la variante B al tener glicina en lugar de ácido glutámico en la posición 158 [101].

### 8.3.6. $\alpha$ -lactoalbúmina bovina

Brew y cols., 1970 [23] determinaron las secuencias de aminoácidos completas de  $\alpha$ -lactoalbúmina A y B. La variante A difiere de B por una única sustitución de glutamina por arginina en la posición 10. Se propuso provisionalmente que la variante C difiera de B por un grupo amida, muy probablemente por la sustitución de asparagina por ácido aspártico [92].

## 8.4. Distribución de frecuencia de variantes genéticas en otras especies

### 8.4.1. Especies caprinas

El notable ejemplo de  $\alpha_{s1}$ -caseína destaca el polimorfismo de las proteínas de la leche en la cabra. En base a estudios en caseínas de leche de cabra, se dedujo que no había proteínas correspondientes a  $\alpha_{s1}$ -caseína. Grosclaude

y cols. 1987 [102] establecieron la existencia de al menos siete alelos, asociados con varias cantidades de  $\alpha_{s1}$ -caseína en la leche. También se observaron variaciones cuantitativas de las caseínas  $\alpha_{s1}$  en razas italianas [103] (2). Además, Boulanger y cols. 1984 [104] describieron un polimorfismo de  $\alpha_{s2}$ -caseína, con dos alelos,  $\alpha_{s2}$ -Cn<sup>A</sup> y  $\alpha_{s2}$ -Cn<sup>B</sup>, siendo el primero predominante en las razas Alpine (0,85) y Saanen (0,87). La variante A se subdividió en A y C. La variante B difiere de A al tener Lys en lugar de Glu en la posición 64. La variante C difiere de A por el reemplazo de Lys por Ile en la posición 167 [105].

### 8.4.2. Especies ovinas

El polimorfismo mejor documentado en las ovejas es el de la  $\beta$ -lactoglobulina, descubierta. Las variantes A y B difieren por una sustitución de Tyr en la variante A por His en la variante B en la posición 20 [106]. Tal diferencia que involucra histidina versus un aminoácido neutro explica por qué el polimorfismo se ve en la electroforesis en gel de almidón a pH 7,2 pero no a pH 8,6. Una variante adicional,  $\beta$ -Lg C, fue encontrada por Erhardt y cols., 1989 [107]. A excepción de la  $\kappa$ -caseína, también se observó polimorfismo en las otras proteínas principales. Además del tipo común de  $\alpha$ -lactoalbúmina, ( $\alpha$ -La A), la rara variante  $\alpha$ -La B se observó en tres razas italianas [108].

### 8.4.3. Especies porcinas

Los polimorfismos mejor caracterizados de las proteínas de la leche porcina son los de la  $\beta$ -lactoglobulina. Las variantes A y B fueron identificadas a pH alcalino [109]. La variante A fue predominante en los cerdos Duroc (0,95) y la variante B en los cerdos Yorkshire (0,75). Como se demostró que las variantes A y B difieren según una sustitución Ala (B)/Val (A) [110]. Una tercera variante, C, fue encontrada por Bell y cols., 1981 [111].

### 8.4.4. Especies equinas

El polimorfismo más claramente establecido de la proteína de leche equina es el de una proteí-

na de suero menor, llamada proteína de la zona I y proteína Whey<sub>1</sub>, que más tarde se demostró que era  $\beta$ -Lg II, una de las dos  $\beta$ -Lgs de la especie. El primer grupo distinguió cinco variantes (A, B, C, D y E) mientras que el segundo grupo mostró cuatro variantes (A, B, C y D) [92].

### 8.5. Polimorfismo de proteína de leche como genes marcadores en especies bovinas

Se ha propuesto que varios aspectos que surgen del estudio del polimorfismo genético de las proteínas de la leche tienen aplicaciones prácticas con el fin de mejorar la eficiencia general en diferentes sectores de la industria láctea. Debido a que las diferentes formas polimórficas de las principales proteínas de la leche están controladas por genes autosómicos que se heredan, la selección de vacas para un tipo específico de proteína de leche es factible, y es posible reproducir variantes genéticas específicas deseables.

#### 8.5.1. Producción de leche

No es fácil relacionar el polimorfismo genético de las proteínas de la leche y su producción, debido a varias razones, que incluyen el tamaño de la población, las razas de animales, la frecuencia de las variantes genéticas consideradas, los métodos para medir los rasgos de producción (día de prueba o rendimiento total de la lactancia). Además, el rigor del análisis estadístico para ajustar otros factores importantes que contribuyen a la producción de leche, como edad de la vaca, estación, etapa de lactancia, estado de salud y los efectos de otras variantes genéticas. Existe controversia en la literatura con respecto a la relación entre las variantes genéticas de  $\beta$ -lactoglobulina y la producción de leche. Diversos estudios [112,113] no reportaron relaciones entre las variantes de  $\beta$ -lactoglobulina y la producción de leche. Por el contrario, otros estudios sugirieron una producción superior para las vacas con fenotipo BB [114]. También se ha informado de la asociación de  $\beta$ -lactoglobulina AB con una mayor producción de leche [93].

## 9. Alergenicidad de proteínas lácteas

Desafortunadamente, el número de personas con alergias alimentarias ha ido en aumento, sobre todo en países desarrollados [115]. Al respecto, el inicio de la alergia a la leche de vaca es generalmente durante la infancia. Se tienen estimaciones de incidencia de 1 a 7,5% en lactantes. La variación parece ser atribuible a las diferencias en los criterios de diagnóstico, el diseño del estudio y la población estudiada [115]. Una de las razones de la mayor proporción de lactantes con alergia a la leche de vaca parece ser la disminución en el número de madres que amamantan a sus hijos [116]. El alimento más seguro para los lactantes, con pocas excepciones, es la leche materna. Las fórmulas de leche de vaca que tienen componentes similares en tipo y proporción a los de la leche materna, son el reemplazo habitual de la leche materna [116]. Diversos estudios han reportado que el 0,5% de los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna presentan alergia a la leche [117]. No obstante, estos valores aumentan hasta un 7% en bebés alimentados con fórmula láctea [117]. En años pasados se reportaron casos clínicos de niños con reacciones adversas a fórmulas lácteas, incluyendo hidrolizados de suero [118]. Durante la infancia, una pequeña parte de las proteínas de la leche que son alergénicas pueden ser absorbidas a través de la pared intestinal sin ser digeridas porque el tracto intestinal es inmaduro. Esta inmadurez se considera una causa importante del inicio de la alergia alimentaria en la infancia, aunque el grado de permeabilidad del intestino no está directamente relacionado con el riesgo de desarrollar alergia alimentaria en general. El otro factor principal parece ser el funcionamiento insuficiente del sistema inmune de los lactantes [115].

### 9.1. Mecanismo de aparición de alergia a la leche

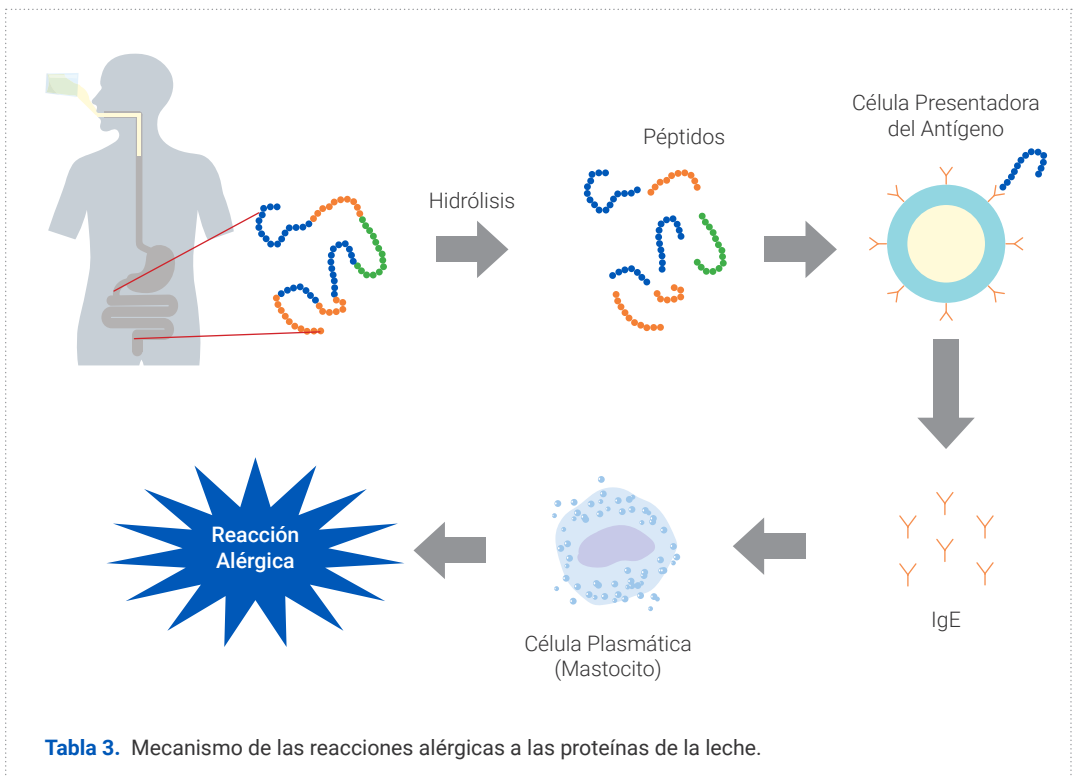
Las reacciones inmunitarias asociadas con alergias alimentarias están mediadas

por anticuerpos y células en una intrincada red de interacciones. Cuando los alérgenos alimentarios, como los de la leche, entran al cuerpo, reaccionan de manera compleja con los órganos del tracto gastrointestinal. Primero, los alérgenos se degradan en el estómago y el intestino en sustancias de bajo peso molecular, como péptidos y aminoácidos. Las sustancias de peso molecular suficientemente bajo no son reconocidas por el sistema inmune y no causan reacciones alérgicas. Aunque en la actualidad no existe un peso molecular definido por debajo del cual los péptidos se consideran no alergénicos, se ha sugerido que, en general, los péptidos con un peso molecular <1.800 Da no son alergénicos [119]

Se distinguen cuatro tipos (tipos I a IV) de reacciones de hipersensibilidad. La gran mayoría de los casos de alergia asociados a la leche involucran reacciones de hipersensibilidad tipo I [120]. Como se muestra en la (Figura 3), el desarrollo de la alergia por el consumo de leche

está regulado por las inmunoglobulinas E (IgE) y se lleva a cabo en dos etapas. La primera fase, "sensibilización" ocurre cuando las proteínas de la leche son pinocitadas por las células presentadoras del antígeno (CPA) y los epitopos (o secuencia a la que se unen los anticuerpos o receptores) de las células B o T. Las células T efectoras Th2 envían señales a las células B a través de interleucina-4 (IL-4) para modificar la producción de IgE específicos de proteína de leche, que luego se unen a los mastocitos (células plasmáticas). En la segunda fase, de "activación", las IgE provocan la desgranulación celular y la liberación de rápida de mediadores inflamatorios, como la histamina, que causan los síntomas alérgicos [115,121].

Los síntomas asociados con la alergia a la leche mediada por IgE incluyen uno o más de manifestaciones cutáneas (eccema, urticaria), gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) o manifestaciones respiratorias (rinoconjuntivitis, asma) [121].



**Tabla 3.** Mecanismo de las reacciones alérgicas a las proteínas de la leche.

## 9.2. Alergenicidad de las proteínas de la leche

En casi todos los casos, la causa de la alergia a la leche es una proteína. En base a estudios de alergenidad, la proteína que más frecuentemente provoca respuestas alérgicas es la  $\beta$ -lactoglobulina. La  $\beta$ -lactoglobulina tiene la mayor alergenidad, probablemente porque esta proteína es estable incluso a un pH bajo, lo que la hace resistente a la digestión en el estómago y porque no está presente en la leche materna humana, por lo que es una sustancia extraña para los bebés humanos [115].

## 10. Conclusión

La leche es uno de los alimentos individuales más completos y complejos, cuya composición varía de una especie a otra. El uso de varios tipos de leche en la dieta humana ofrece su elevada concentración de nutrientes como suplemento en la dieta de diferentes regiones del mundo. La importancia de las proteínas de la leche es ilimitada ya que proporcionan una amplia gama de propiedades funcionales y biológicas que se descubren continuamente y sobre las cuales se acumulan datos científicos. Las proteínas de la leche están conformadas principalmente de caseínas y proteínas de suero. La estructura supramolecular de las micelas de caseína se ha modelado como una red en la que se encuentran los agregados de fosfato de calcio para mantener la integridad de la micela. Una característica de este modelo es que cualquier cambio en la temperatura o el entorno químico ejercerá un cambio global en toda la supramolécula. Un grupo aparte de las proteínas que conforman la leche, pero de gran importancia, son las enzimas, cuyas funciones son significativas para la protección y/o nutrición del recién nacido, estabilidad o deterioro de la leche. Muchas enzimas son importantes en la tecnología láctea como indicadores de calidad.

Las proteínas, además de ser una fuente rica de aminoácidos, contienen una serie de péptidos potencialmente activos que tienen funciones fisiológicas. Se ha documentado la actividad anticancerígena, antimicrobiana, inmunomoduladora, portadora de minerales y antihipertensiva de las proteínas de la leche. Las inmunoglobulinas son esenciales en la transferencia de inmunidad, ya que una alta concentración de inmunoglobulinas en el calostro mejora la resistencia a las enfermedades de los recién nacidos. Algunas proteínas de la leche ya han encontrado aplicaciones en el desarrollo de nuevos alimentos diseñados para proporcionar funciones que promueven la salud, incluida la prevención de enfermedades y la mejora del bienestar de los consumidores. Sin embargo, todavía hace falta evidencia firme de varios roles fisiológicos de péptidos y proteínas de la leche en el ser humano, así como las posibles aplicaciones de estos en algunas terapias específicas. A pesar de los múltiples beneficios del consumo de la leche y sus proteínas, también se encuentran algunos péptidos que están asociados con la aparición de ciertos tipos de alergias. Estos son problemas importantes que deben resolverse en el futuro.

Se ha dilucidado la estructura primaria de la mayoría de las proteínas de la leche, lo que ha permitido, a través de técnicas electroforéticas, el descubrimiento de algunas mutaciones, las cuales se basan en algunas sustituciones de aminoácidos (polimorfismo genético). La presencia de una variante u otra puede tener un efecto en las propiedades de la leche, tales como concentración de caseínas y propiedades de coagulación. Varios estudios han adaptado el polimorfismo genético de las proteínas de la leche como marcadores para la caracterización y diferenciación de la población bovina. A pesar de que las proteínas de la leche han sido bien caracterizadas, aún hay oportunidades de investigación que deberán ser cubiertas.

## Referencias

1. Damodaran S. Aminoácidos, péptidos y proteínas. In: Fennema OR, editor. *Química de los Alimentos*. Segunda Ed. Zaragoza, España: Acribia; 2000. p. 383–511.
2. Pellegrino L. y cols. Nutritional Quality of Milk Proteins. In: McSweeney PLH, Fox PF, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1A Proteins: Basic Aspects*. Fourth Ed. New York, USA.: Springer; 2013. p. 515–38.
3. Alston-Mills B. Nonprotein nitrogen compounds in bovine milk. In: Jensen RG, editor. *Handbook of Milk Composition*. San Diego, CA, USA: Academic Press; 1995. p. 468–72.
4. Huppertz T. y cols. The caseins: Structure, stability, and functionality. In: Yada R, editor. *Proteins in Food Processing*. Second Ed. Woodhead Publishing; 2018. p. 49–92.
5. Fox PF. y cols. Milk proteins. In: Fox PF, Uniacke-Lowe T, McSweeney PLH, O'Mahony JA, editors. *Dairy Chemistry and Biochemistry*. Second Ed. Springer; 2015. p. 145–239.
6. Çardak A.D. Effects of genetic variants in milk protein on yield and composition of milk from Holstein-Friesian and Simmentaler cows. *South African J. Anim. Sci.* 2005;35:41–7.
7. Czerniawska-Piatkowska E. y cols. A comparison of protein polymorphisms in milk produced by two dairy farms in West Pomerania. *Arch. Anim. Breed.* 2004;47:155–63.
8. Walstra P. y cols. *Dairy Science and Technology*. Second Ed. Walstra P, Wouters JTM, Geurts TJ, editors. Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 2006. 769 p.
9. McMahon DJ, Oommen BS. Casein Micelle Structure, Functions, and Interactions. In: McSweeney PLH, Fox PF, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1A Proteins: Basic Aspects*. Fourth Ed. New York, USA.: Springer; 2013. p. 185–209.
10. Walstra P. y cols. Milk components. In: Walstra P, Wouters JTM, Geurts TJ, editors. *Dairy Science & Technology*. Second Ed. Boca Raton, FL, USA: Taylor & Francis; 2006. p. 17–108.
11. Wang J. y cols. Determination of major bovine milk proteins by reversed phase high performance liquid chromatography. *Chinese J. Anal Chem.* 2009;37:1667–70.
12. O'Mahony JA, Fox PF. Milk Proteins: Introduction and Historical Aspects. In: McSweeney PLH, Fox PF, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1 Proteins: Basic Aspects*. Fourth Ed. New York, USA.: Springer; 2013. p. 43–85.
13. O'Mahony J.A. y cols. Indigenous enzymes of milk. In: McSweeney PLH, Fox PF, editors. *Advanced Dairy Chemistry Vol 1A Proteins: Basic Aspects*. Fourth Ed. New York, USA.: Springer; 2013. p. 337–85.
14. Sawyer L.  $\beta$ -lactoglobulin. In: Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1 Part A*. Third Edit. New York, USA.: Kluwer Academic; 2003. p. 319–86.
15. McAlpine AS, Sawyer L.  $\beta$ -Lactoglobulin: a protein drug carrier? *Biochem. Soc. Trans.* 1990;18:879.
16. Guo M.R. y cols. Susceptibility of  $\beta$ -lactoglobulin and sodium caseinate to proteolysis by pepsin and trypsin. *J. Dairy Sci.* 1995;78:2336–44.
17. Diaz de Villegas M.C. y cols. Lipid binding by  $\beta$ -lactoglobulina of cow milk. *Milchwissenschaft.* 1987;42:357–58.
18. Pérez M.D. y cols. Interaction of fatty acids with  $\beta$ -lactoglobulin and albumin from ruminant milk. *J. Biochem.* 1989;106:1094–7.
19. Shimoyamada M. y cols. Stabilities of bovine  $\beta$ -lactoglobulin/retinol or retinoic acid complexes against tryptic hydrolysis, heating and light-induced oxidation. *LWT - Food Sci Technol.* 1996;29:763–6.
20. Creamer L.K. y cols. Secondary structure of bovine  $\beta$ -lactoglobulin B. *Arch. Biochem. Biophys.* 1983;227:98–105.
21. Farrell HM, Thompson MP.  $\beta$ -Lactoglobulin and  $\alpha$ -lactalbumin as potential modulators of mammary cellular activity. *Protoplasma.* 1990;159:157–67.
22. Hambraeus L, Lönnerdal B. Nutritional Aspects of Milk Proteins. In: Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1 Proteins Part B*. Third Edit. New York, USA.: Kluwer Academic; 2003. p. 605–45.
23. Brew K.  $\alpha$ -Lactalbumin. In: Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1 Proteins Part A*. Third Edit. New York, USA.: Kluwer Academic; 2003. p. 387–419.
24. Hopp TP, Woods KR. Primary Structure of Rabbit  $\alpha$ -Lactalbumin. *Biochemistry.* 1979;18:5182–91.
25. Prasad R.V. y cols. Amino acid sequence of rat  $\alpha$ -Lactalbumin: A unique  $\alpha$ -lactalbumin. *Biochemistry.* 1982;21:1479–82.
26. Harata K, Muraki M. X-ray structural evidence for a local helix-loop transition in  $\alpha$ -lactalbumin. *J. Biol. Chem.* 1992;267:1419–21.
27. Chandra N. y cols. Structural evidence for the presence of a secondary calcium binding site in human  $\alpha$ -lactalbumin. *Biochemistry.* 1998;37:4767–72.
28. Pike ACW. y cols. Crystal structures of guinea-pig, goat and bovine  $\alpha$ -lactalbumin highlight the enhanced conformational flexibility of regions that are significant for its action in lactose synthase. *Structure.* 1996;4:691–703.
29. Gustafsson L. y cols. Treatment of skin papillomas with topical  $\alpha$ -lactalbumin-oleic acid. *N. Engl. J. Med.* 2004;350:2663–72.
30. Hurley WL. Immunoglobulins in mammary secretions. In: Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1 Proteins Part A*. Third Edit. New York, USA.: Kluwer Academic; 2003. p. 421–47.
31. Xanthou M. y cols. Human milk and intestinal host

- defense in newborns: an update. *Adv. Pediatr.* 1995;42:171–208.
32. Telemo E, Hanson LA. Antibodies in milk. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 1996;1:243–9.
  33. Sordillo L.M. y cols. Immunobiology of the Mammary Gland. *J. Dairy Sci.* 1997;80:1851–65.
  34. Newby T.J. y cols. Immunological activities of milk. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1982;3:67–94.
  35. Lönnerdal B. Lactoferrin. In: Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1 Part A. Third Edit.* New York, USA.: Kluwer Academic; 2003. p. 449–66.
  36. Anderson B.F. y cols. Structure of human lactoferrin: Crystallographic structure analysis and refinement at 2·8 Å resolution. *J. Mol. Biol.* 1989;209:711–34.
  37. Baker EN, Lindley PF. New perspectives on the structure and function of transferrins. *J. Inorg. Biochem.* 1992;47:147–60.
  38. Van Snick JL, Masson PL. The binding of lactoferrin to mouse peritoneal cells. *J. Exp. Med.* 1976;144:1568–80.
  39. Machnicki M. y cols. Lactoferrin regulates the release of tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 in vivo. *Int. J. Exp. Pathol.* 1993;74:433–9.
  40. Crouch SPM. y cols. Regulation of cytokine release from mononuclear cells by the iron-binding protein lactoferrin. *Blood.* 1992;80:235–40.
  41. Aluko RE. *Functional Foods and Nutraceuticals.* First Edit. Rotimi E. Aluko, editor. New York, USA.: Springer; 2012. 163 p.
  42. Borad S.G. y cols. Effect of processing on nutritive values of milk protein. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017;57:3690–702.
  43. Tomé D. Quantity and quality of proteins: the role of milk protein in meeting amino acid and protein requirements for humans. In: *Symposium of Nutrient Density/Nutritional Aspects of Dairy.* 2010.
  44. Uscanga-Domínguez L.F. y cols. Posición técnica sobre la leche y derivados lácteos en la salud y en la enfermedad del adulto de la Asociación Mexicana de Gastroenterología y la Asociación Mexicana de Gerontología y Geriatria. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2019;84:357–71.
  45. WHO/FAO/UN. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *Expert Consultation.* 2007.
  46. Pellegrino L. y cols. Assessment (indices) of heat treatment of milk. In: Fox PF, editor. *Heat-induced Changes in Milk. Special Issue 9501, International Dairy Federation, Brussels;* 1995. p. 419–53.
  47. Schanbacher F.L. y cols. Milk-borne bioactive peptides. *Int. Dairy J.* 1998;8:393–403.
  48. FitzGerald R.J. Potential uses of caseinophosphopeptides. *Int. Dairy J.* 1998;8:451–7.
  49. Höllt V. Multiple endogenous opioid peptides. *Trends Neurosci.* 1983;6:24–6.
  50. FitzGerald R.J., Meisel H. Milk proteins hydrolysates and bioactive peptides. In: Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1 Proteins Part B. Third Edit.* New York, USA.: Kluwer Academic; 2003. p. 675–98.
  51. Wyvratt M.J., Patchett A.A. Recent developments in the design of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Med Res Rev.* 1985;5:483–531.
  52. Meisel H, Schlimme E. Inhibitors of angiotensin-converting-enzyme derived from bovine casein (casokinins). In: Brantl V, Teschemacher H, editors. *β-Casomorphins and related peptides: Recent developments.* VCH, Weinheim; 1994. p. 27–33.
  53. Fitzgerald R.J., Meisel H. Lactokinins: Whey protein-derived ACE inhibitory peptides. *1999;43:165–7.*
  54. Bellamy W. y cols. Identification of the bactericidal domain of lactoferrin. *Biochim. Biophys. Acta. (BBA)/Protein Struct. Mol.* 1992;1121:130–6.
  55. Bouhallab S. y cols. Tryptic hydrolysis of caseinomacropeptide in membrane reactor: Preparation of bioactive peptides. *Biotechnol. Lett.* 1997;14:805–10.
  56. Migliore-Samour D. y cols. Biologically active casein peptides implicated in immunomodulation. *J. Dairy Res.* 1989;56:357–62.
  57. Teschemacher H. y cols. Milk protein-derived opioid receptor ligands. *Biopolym - Pept Sci. Sect.* 1997;43:99–117.
  58. Hansen M. y cols. Casein phosphopeptides improve zinc and calcium absorption from rice-based but not from whole grain infant cereal. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997;24:56–62.
  59. Schanbacher F.L. y cols. Biology and origin of bioactive peptides in milk. *Livest. Prod. Sci.* 1997;50:105–23.
  60. Olivecrona T. y cols. Lipases in milk. In: Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1 Proteins Part A. Third Edit.* New York, USA.: Kluwer Academic; 2003. p. 473–94.
  61. Ray P.R. y cols. Lipolysis of milk: a review. *Int J Agric Sci Vet Med.* 2013;1:58–74.
  62. Deeth H.C. Lipoprotein lipase and lipolysis in milk. *Int Dairy J.* 2006;16:555–63. Osborne J.C. y cols. Studies on inactivation of lipoprotein lipase: Role of the dimer to monomer dissociation. *Biochemistry.* 1985;24:5606–11.
  63. Chapus C. y cols. Minireview on pancreatic lipase and colipase. *Biochimie.* 1988;70:1223–33.
  64. Olivecrona G, Beisiegel U. Lipid binding of apolipoprotein CII is required for stimulation of lipoprotein lipase activity against apolipoprotein CII-deficient chylomicrons. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17:1545–9.
  65. Van Tilbeurgh H. y cols. Structure of the pancreatic lipase-procolipase complex. *Nature.* 1992;359:710–3.
  66. Rojas C. y cols. Comparison of the action of lipoprotein lipase on triacylglycerols and phospholipids when presented in mixed liposomes or in emul-

- sion droplets. *Eur. J. Biochem.* 1991;197:315–21.
67. Downey WK. Risks from pre- and post-manufacture lipolysis. In: *International Dairy Federation Brussels*. 1980. p. 4–18.
  68. Pillay V.T. y cols. Lipolysis in Milk. I. Determination of Free Fatty Acid and Threshold Value for Lipolyzed Flavor Detection. *J. Dairy Sci.* 1980;63:1213–8.
  69. Grufferty MB, Fox PF. Milk alkaline proteinase. *J Dairy Res.* 1988;55:609–30.
  70. Bastian ED, Brown RJ. Plasmin in milk and dairy products: An update. *Int. Dairy J.* 1996;6:435–57.
  71. Kelly AL, McSweeney PLH. Indigenous proteinases in milk. In: Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1 Proteins Part A*. Third Edit. New York, USA.: Kluwer Academic; 2003. p. 495–521.
  72. Richardson BC, Pearce KN. The determination of plasmin in dairy products. *Dairy Sci Technol.* 1981;16:209–20.
  73. Baldi A. y cols. Changes in plasmin-plasminogen-plasminogen activator system in milk from Italian Friesian herds. *Int. Dairy J.* 1996;6:1045–53.
  74. Benslimane S. y cols. Variation with season and lactation of plasmin and plasminogen concentrations in Montbeliard cows' milk. *J. Dairy Res.* 1990;57:423–35.
  75. O'Brien B. y cols. Effects of stocking density and concentrate supplementation of grazing dairy cows on milk production, composition and processing characteristics. *J. Dairy Res.* 1999;66:165–76.
  76. Bastian E.D. y cols. Plasmin Activity and Milk Coagulation. *J. Dairy Sci.* 1991;74:3677–85.
  77. Richardson BC. Variation of the concentration of plasmin and plasminogen in bovine milk with lactation. *New Zeal. J. Dairy Sci. Technol.* 1983;18:247–52.
  78. Ballou L.U. y cols. Factors Affecting Herd Milk Composition and Milk Plasmin at Four Levels of Somatic Cell Counts. *J. Dairy Sci.* 1995;78:2186–95.
  79. Richardson BC. The proteinases of bovine milk and the effect of pasteurisation on their activity. *New Zeal. J. Dairy Sci. Technol.* 1983;18:233–45.
  80. Kennedy A, Kelly AL. The influence of somatic cell count on the heat stability of bovine milk plasmin activity. *Int. Dairy J.* 1997;7:717–21.
  81. Visser FMV. Contribution of enzymes from rennet, starter bacteria and milk to proteolysis and flavour development in Gouda cheese. 3. Protein breakdown: Analysis of the soluble nitrogen and amino nitrogen fractions. *Netherlands Milk Dairy J.* 1977;31:210–39.
  82. Harwalkar V.R. y cols. Relation between proteolysis and astringent off-flavor in milk. *J. Dairy Sci.* 1993;76:2521–7.
  83. Ostensson K. Total and differential leukocyte counts, N-acetyl beta-D-glucosaminidase activity, and serum albumin content in foremilk and residual milk during endotoxin-induced mastitis in cows. *Am. J. Vet. Res.* 1993;54:231–8.
  84. Shakeel-Ur-Rehman C.M. y cols. Indigenous phosphatases in milk. In: Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1 Part A*. Third Edit. New York, USA.: Kluwer Academic; 2003. p. 523–43.
  85. Vega-Warner A.V. y cols. Milk alkaline phosphatase purification and production of polyclonal antibodies. *J. Food Sci.* 1999;64:601–5.
  86. Pruitt K. Lactoperoxidase. In: Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1 Part A*. Third Edit. New York, USA.: Kluwer Academic; 2003. p. 563–70.
  87. Cals M. y cols. Primary structure of bovine lactoperoxidase, a fourth member of a mammalian heme peroxidase family. *Eur. J. Biochem.* 1991;198:733–9.
  88. Pruitt KM, Kamau DN. The lactoperoxidase systems of bovine and human milk. In: Robinson DS, Eskin NAM, editors. *Oxidative Enzymes in Foods*. London, UK: Elsevier Applied Science; 1991. p. 133–74.
  89. Martin P. y cols. Interspecies comparison of milk proteins: Quantitative variability and molecular diversity. In: McSweeney PLH, Fox PF, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1A Proteins: Basic Aspects*. Fourth Edi. New York, USA.: Springer; 2013. p. 387–429.
  90. Martin P. y cols. Genetic polymorphism of milk proteins. In: McSweeney PLH, Fox PF, editors. *Advanced Dairy Chemistry Vol 1A Proteins: Basic Aspects*. Fourth Edi. New York, USA.: Springer; 2013. p. 463–514.
  91. Ng-Kwai-Hang KF, Grosclaude F. Genetic polymorphism of milk proteins. In: Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1 Proteins Part B*. Third Edit. New York, USA.: Kluwer Academic; 2003. p. 739–816.
  92. Jakob E. Genetic Polymorphism of Milk Proteins. *Mljekarstvo.* 1994;44:197–217.
  93. Grosclaude F, Mahé M-F, Mercier JC, Bonnemaire J, Teissier JH. Polymorphisme des lactoprotéines de bovins Népalais. I. Mise en évidence, chez le yak, et caractérisation biochimique de deux nouveaux variants:  $\beta$ -lactoglobuline D (yak) et caseine as1-E. *Ann Génétique Sélection Anim.* 1976;8:461–79.
  94. Manson W. y cols. Bovine aso Casein; a Phosphorylated Homologue of as1 Casein. *Eur. J. Biochem.* 1993;78:411–7
  95. Brignon C, Dumas BR. Localisation dans la chaîne peptidique de la  $\beta$  lactoglobuline bovine de la substitution Glu/Gln différenciant les variants génétiques B et D. *FEBS Lett [Internet]*. 1973;33:73–6.
  96. Miranda G. y cols. Biochemical characterization of the bovine genetic K-casein C and E variants. *Anim. Genet.* 1993;24:27–31.
  97. Ikonen T. y cols. Allele frequencies of the ma-



- for milk proteins in the Finnish Ayrshire and detection of a new K-casein variant. *Anim. Genet.* 1996;27:179–81.
98. Erhardt G. Detection of a new k-casein variant in milk of Pinzgauer cattle. *Anim Genet.* 1996;27:105–8.
  99. Prinzenberg E-M. y cols. Molecular genetic characterization of new bovine kappa-casein alleles CSN3F and CSN3G and genotyping by PCR-RFLP. *Anim. Genet.* 1996;27:347–9.
  100. Grosclaude F. y cols. Lactoprotéines bovines. *Ann. Génétique Sélection Anim.* 1976;8:481–91.
  101. Grosclaude F. y cols. A Mendelian polymorphism underlying quantitative variations of goat  $\alpha$ 1-casein. *Genet. Sel. Evol.* 1987;19:399–412.
  102. Ambrosoli R. y cols. Content of  $\alpha$ 1-casein and coagulation properties in goat milk. *J. Dairy Sci.* 1988;71:24–8.
  103. Boulanger A. y cols. Polymorphisme des caséines  $\alpha$ S1 et  $\alpha$ S2-de la chèvre. *Genet. Sel. Evol.* 1984;16:157–76.
  104. Bouniol C. y cols. Biochemical and genetic analysis of variant C of caprine  $\alpha$ 2-casein (*Capra hircus*). *Anim. Genet.* 1994;25:173–7.
  105. Gaye P. y cols. Ovine  $\beta$ -lactoglobulin messenger RNA: Nucleotide sequence and mRNA levels during functional differentiation of the mammary gland. *Biochimie.* 1986;68:1097–107.
  106. Erhardt G. y cols. Isolation and complete primary sequence of a new ovine wild-type  $\beta$ -lactoglobulin C. *Biol. Chem. Hoppe. Seyler.* 1989;370:757–62.
  107. Chiofalo L, Micari P. Attuali conoscenze sulle varianti delle proteine del latte nelle popolazioni ovine allevate in Sicilia. Osservazioni sperimentali. *Sci e Tec Latt Casearia.* 1987;38:10–4.
  108. Kraeling RR, Gerrits RJ. Polymorphism of a Protein of Sow's Whey. *J. Dairy Sci.* 1969;52:2036–8.
  109. Kalan E.B. y cols. Isolation and partial characterization of a polymorphic swine whey protein. *Int. J. Biochem.* 1971;2:232–44.
  110. Bell K. y cols. Porcine  $\beta$ -lactoglobulin A and C. *Mol. Cell Biochem.* 1981;35:103–11.
  111. McLean D.M. y cols. Effects of milk protein genetic variants and composition on heat stability of milk. *J. Dairy Res.* 1984;51:531–46.
  112. Ng-Kwai-Hang K.F. y cols. Association of genetic variants of casein and milk serum proteins with milk, fat, and protein production by dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 1984;67:835–40.
  113. Jairam BT, Nair PG. Genetic polymorphism of milk proteins and economic characters in dairy animals. *Indian J. Dairy Sci.* 1983;47:435–7.
  114. Kaminogawa S, Totsuka M. Allergenicity of milk proteins. In: Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1 Part B.* Third Edit. New York, USA.: Kluwer Academic; 2003. p. 647–74.
  115. Savilahti E. Cow's milk allergy. *Allergy.* 1981;36:73–88.
  116. Bahna SL, Heiner DC. Allergies to Milk. Bahna SL, Heiner DC, editors. Grune & Stratton, Inc.; 1980.
  117. Hill D.J. y cols. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96:386–94.
  118. Businco L. y cols. Prevention and management of food allergy. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr. Suppl.* 1999;88:104–9.
  119. Bruijnzeel-Koomen C. y cols. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy.* 1995;50:623–35.
  120. Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: A complex disorder. *J Am Coll Nutr.* 2005;24:582S-91S.

**Yanira Sánchez G. y Néstor Gutiérrez M.**Universidad Autónoma de Chihuahua, Facultad de Ciencias Químicas,  
Chihuahua, México.

## Resumen

---

Los hidratos de carbono representan un cinco por ciento de la composición de la leche. El azúcar mayoritario de la leche es la lactosa, disacárido formado por galactosa y glucosa. Al ser un azúcar exclusivo de la leche, los mamíferos (principalmente los neonatos) cuentan con la enzima  $\beta$ -galactosidasa, que es capaz de hidrolizar la lactosa para poder ser metabolizada. Sin embargo, con la edad se pueden observar deficiencias en la producción de  $\beta$ -galactosidasa. La intolerancia a la lactosa ha motivado el desarrollo de procesos para obtener productos deslactosados o aptos para personas intolerantes. Por otra parte, las bacterias ácido lácticas (BAL) son microorganismos no patógenos que presentan una alta eficiencia para metabolizar la lactosa. Las BAL se utilizan en la manufactura de productos lácteos fermentados como el yogurt, mantequilla y una amplia variedad de quesos. La lactosa y sus derivados se utilizan también como ingredientes en productos alimenticios y farmacéuticos. La principal fuente de recuperación de la lactosa es el lactosuero, el cual es un subproducto de la manufactura de queso y algunas leches fermentadas. El principal método de recuperación es por evaporación del agua del lactosuero para concentrar la lactosa y promover su cristalización. En este capítulo se abordan los principales conceptos de la lactosa, así como algunos aspectos tecnológicos.

### Palabras claves:

Lactosa, leche deslactosada, cristalización.

## 1. Introducción

---

La principal función de la leche es la de alimentar a los mamíferos neonatos. La composición de la leche varía de forma importante entre especies, principalmente porque los requerimientos nutricionales de los recién nacidos son diferentes en cada especie. La composición de la leche de bovino también puede variar, dependien-

do de factores como la raza del animal, su alimentación, edad, etc. La composición promedio de la leche de bovino es mayoritariamente agua (85,3-88,7%). El contenido de grasa y proteína representa solo de 2 a 5% de la composición (2,5-5,5% y 2,3-4,4% respectivamente). El caso de la lactosa es similar, ya que este azúcar se encuentra en una concentración de 3,8-5,3%. El contenido de minerales, aunque es importante desde el punto de vista de la nutrición, solo representa el

0,57-0,83% de la composición de la leche [1].

La lactosa es un azúcar exclusivo de la leche de mamíferos. En los productos fermentados como el yogurt y algunos quesos, la lactosa es convertida en ácido láctico por diversos tipos de bacterias. En las leches fermentadas la lactosa es fermentada casi en su totalidad. Sin embargo, en muchos quesos una fracción de lactosa no es fermentada y permanece soluble en el lactosuero, el cual es un subproducto de la manufactura de queso. De hecho, el lactosuero es una de las principales fuentes desde donde se recupera la lactosa, la misma que posteriormente se utiliza como ingrediente en la industria alimenticia y farmacéutica. El uso de la lactosa en la industria alimentaria es muy variado. Por ejemplo, se utiliza en el café instantáneo para mejorar su solubilidad. Se utiliza en la manufactura de fórmulas infantiles para igualar el contenido de lactosa de la leche de humano (7%). En alimentos horneados, la lactosa se utiliza para endulzar y generar cortezas doradas al promover la reacción de Maillard. En la industria farmacéutica la lactosa se usa como excipiente para tabletas e inhaladores de polvo seco [2].

Se estima que al año son producidos más de 80 millones de litros de lactosuero alrededor del mundo [2]. La mayoría de las pequeñas empresas lácteas disponen del lactosuero en aguas residuales municipales, ríos, lagos o utilizan este subproducto como fertilizante y alimento para animales [3,4]. La eliminación del suero de queso en cuerpos de agua y tierras produce graves problemas ambientales, por lo que se buscan alternativas para el uso de suero. Típicamente el suero contiene aproximadamente 4,6% de lactosa, 0,8% de proteína y 0,6% de grasa [5]. Sin embargo, la recuperación de lactosa del lactosuero es un proceso largo y costoso. El principal método de recuperación de la lactosa es promoviendo su cristalización, para posteriormente separarla por centrifugación. No obstante, este proceso aún no es completamente entendido y frecuentemente se obtienen cristales con una distribución de tamaño muy heterogénea, bajos rendimientos

de cristalización y cristales de baja pureza [6]. A lo largo de este capítulo se discute el conocimiento actual acerca de los carbohidratos presentes en la leche, principalmente de la lactosa, sus propiedades fisicoquímicas, la recuperación a partir de suero de queso, usos en la industria, así como la producción de la denominada leche deslactosada.

## 2. Hidratos de carbono presentes en la leche

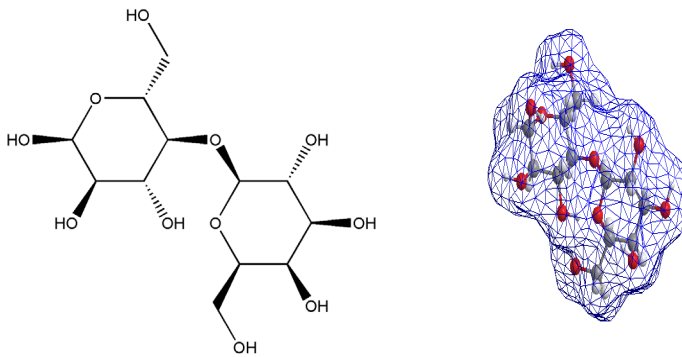
Los carbohidratos son los principales constituyentes de la leche, junto a las proteínas y lípidos, formando la mayoría de la materia seca [7]. Los monosacáridos libres en la leche están dominados por glucosa y galactosa, aunque se reconocen otros monosacáridos. La concentración de glucosa libre en la leche de vaca es insignificante en comparación con los oligosacáridos y normalmente se considera inferior a 1 mmol/L [7]. Otros carbohidratos menores como los oligosacáridos, glucopéptidos, glucoproteínas y azúcares de nucleótidos también se encuentran en la leche en cantidades muy pequeñas [8]. Entre los sacáridos de la leche, la lactosa es el componente principal [9].

### 2.1. Lactosa

La lactosa es el mayor carbohidrato de la leche y su concentración puede variar de 0 a 10% p/p [9]. Este azúcar es un disacárido que contiene una molécula de D-glucosa y una de D-galactosa, las cuales se encuentran unidas mediante un enlace glicosídico  $\beta$ -1,4 en el grupo aldehído de la galactosa [10]. Ambos monosacáridos se encuentran en la forma de anillo piranoso. La lactosa es un azúcar reductor debido a que el grupo aldehído del residuo de glucosa se encuentra libre, por lo que puede actuar como un donador de iones  $H^+$  (Figura 1) [11]. Este carbohidrato puede estar presente en cualquiera de sus dos estereoi-

sómeros:  $\alpha$  y  $\beta$  (**Tabla 1**) [10]. En solución, la lactosa se abre y vuelve a formar la estructura del anillo que intercambia isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  (mutarrota- ción). El equilibrio de mutarrota- ción de la lactosa a 20°C se alcanza cuando la relación de isómeros  $\beta / \alpha$  es de 1,70 (63:37), aunque esta proporción es altamente dependiente de la temperatura. En equilibrio, la forma  $\beta$  del isómero es más abundante y más soluble (500 g L<sup>-1</sup>) que el isómero  $\alpha$ -lactosa (70 g L<sup>-1</sup>) [9]. Por lo tanto, la  $\alpha$ -lactosa

suele cristalizar en algunos productos lácteos. Por lo tanto, el isómero  $\alpha$  cristalizará primero en una solución sobresaturada de lactosa, como un suero de queso concentrado. Estos cristales son rígidos, ligeramente higroscópicos, muy grandes y se disuelven lentamente [11]. Mientras que la  $\beta$ -lactosa forma cristales anhidros, por lo que el rendimiento de  $\alpha$ -lactosa es ~5% mayor que el de  $\beta$ -lactosa.



**Figura 1.** Estructura bidimensional y tridimensional de la alfa-lactosa.

Cristalina	Monohidratada	$\alpha$ -Lactosa
	Anhidra	$\alpha$ -Lactosa inestable
		$\alpha$ -Lactosa estable
		$\beta$ -Lactosa
Amorfa		Mezcla de $\beta$ -Lactosa y $\alpha$ -Lactosa

**Tabla 1.** Formas conocidas de lactosa [10].

## 2.2. Cristalización de la lactosa

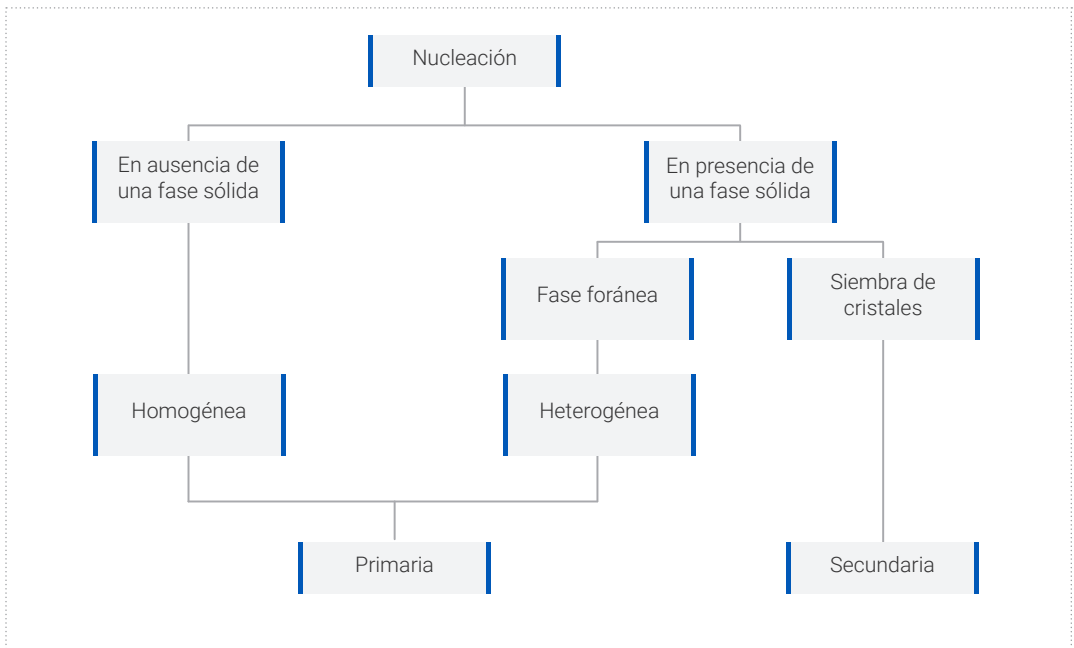
La cristalización de la lactosa es un proceso industrial importante y paso final de una serie de operaciones a partir de suero de queso. Consiste en tres fases: la sobresaturación, la nucleación (aparición de los cristales) y por último, el crecimiento de los cristales [12]. La lactosa puede existir en varias formas cristalinas y no crista-

linas (**Tabla 1**). Estas formas afectan el comportamiento de la lactosa, principalmente en el procesamiento y almacenamiento de productos derivados de dicho disacárido [9].

La sobresaturación de soluciones de lactosa es el primer paso en el proceso de cristalización ya que se requiere una condición de no equilibrio para la generación espontánea de núcleos de lactosa [13]. A cualquier temperatura dada, se

puede disolver una cantidad máxima de soluto en un solvente. Cuando una solución se satura con un soluto, se considera que está en equilibrio termodinámico. Cualquier incremento adicional en la concentración por encima del punto de saturación (solubilidad) perturba el equilibrio e induce un estado de pseudoequilibrio o supersaturación. La nucleación y, por lo tanto, la cristalización no se producirá en un punto fuera de la supersaturación (al menos no espontáneamente) ya que la energía disponible es insuficiente para inducir la formación del núcleo. Sin embargo, más allá del estado de pseudo-equilibrio (zona lábil), la nucleación tiene lugar espontáneamente. La región entre la solubilidad y la súper solubilidad (supersaturación) se conoce como la zona metaestable (MZ). El ancho de esta región (MZW) se obtiene representando la solubilidad y la súper-solubilidad del soluto en función de la temperatura. A partir de estas curvas es posible establecer la temperatura y la concentración de solutos requeridas en un proceso de cristalización [4,14]. El proceso convencional de cristalización de lactosa tiene un amplio MZW, lo que significa que es necesaria una sobresaturación muy alta para inducir la nucleación [15,16].

El proceso de cristalización consta de dos fases: la primera es la formación de soluciones sobresaturadas, debido a que la aparición de una nueva fase se da cuando el sistema no está en equilibrio. La segunda fase consta de la agregación de las moléculas disueltas en la solución, lo que provoca la consecuente nucleación, la cual es la base de la cristalización [13]. La nucleación es, por lo tanto, la creación de conjuntos de nuevas moléculas [17] y, a su vez, la velocidad de nucleación puede definirse como el cambio en el número de partículas en el tiempo [18]. Existen dos tipos de nucleación: nucleación primaria y nucleación secundaria (**Figura 2**). La primera ocurre cuando un cristal es nucleado en una solución sin cristales pre-existentes, si la nucleación se realiza en una solución sin fases sólidas es denominada nucleación homogénea. En cambio, si en la creación de los cristales está involucrada una fase sólida diferente a la de la solución, se trata de una nucleación heterogénea. Finalmente, la nucleación secundaria es la inducción de la cristalización a partir de un cristal pre-existente, actuando como bases para la creación de nuevos cristales [19].



El crecimiento de cristales de lactosa está controlado por varios factores, pero la variable clave que determina la tasa de nucleación es la sobresaturación [17]. Si la nucleación es rápida, muchos cristales se forman simultáneamente y crecerán hasta tamaños aproximadamente idénticos. Por el contrario, si la nucleación es lenta y se cristalizan menos cristales a la vez, la sobresaturación en la solución disminuye lentamente, la nucleación de nuevos cristales continúa y la solución presenta una distribución de tamaños de cristal más amplia (CSD) [20]. Otras variables que afectan el crecimiento del cristal son la temperatura, la viscosidad, el pH, la presencia de sales y las proteínas de suero, que modifican los niveles de sobresaturación y, en consecuencia, la nucleación y el crecimiento del cristal [21-23].

### 2.3. Recuperación de la lactosa a partir de suero de queso

La lactosa puede ser recuperada a partir del suero de queso. El suero de queso es el principal subproducto de la industria láctea y se crea como resultado del procesamiento del queso tras la coagulación de las proteínas [24]. El proceso de recuperación de lactosa es largo y costoso, que consta de varias etapas. El suero de queso, que comienza con un porcentaje de sólidos de aproximadamente 6%, es centrifugado para la remoción de grasa [25]. Luego, se procede a la desproteínización por medio de ultrafiltración o precipitación ácida (siendo esta última la más fácil y barata), en la cual permanece un remanente de proteína de 0,1 a 0,2% [21,26]. Se ha reportado que incluso esta concentración de proteína puede reducir la pureza de los cristales de lactosa [27]. Finalmente, si el suero desproteínizado no se evapora inmediatamente, se debe pasteurizar para evitar la fermentación de la lactosa por parte de microorganismos [2].

El suero clarificado, desgrasado y desproteínizado se traslada a los evaporadores para su concentración. La evaporación se realiza bajo presión reducida en evaporadores de película

descendente (efecto simple y múltiple), lo que permite la concentración de sólidos totales en el suero en casi diez veces (factor de concentración  $Q = 9,5$ ). A través del índice de refracción " $n$ " se puede monitorear el contenido de materia seca en el suero durante todo el proceso de evaporación. Es necesario un porcentaje de sólidos muy alto, que va del 40 al 65% de la materia seca, debido a que para comenzar el proceso de cristalización de lactosa es necesario que se encuentre en un punto de sobresaturación. La temperatura del concentrado final es de  $\sim 60^\circ\text{C}$ , y el contenido de lactosa varía de 39 a 56%, pero la lactosa no cristalizará debido a que la temperatura aún es muy alta [3,26,28,29].

El concentrado de suero (aún caliente) se transfiere a un gran tanque agitado donde se enfría lo suficientemente rápido como para inducir la cristalización de la lactosa. Una vez en el cristizador, el suero primero se enfría rápidamente de 60 a 30°C y luego lentamente de 30 a 20-25°C ( $1-3\text{ }^\circ\text{C h}^{-1}$ ) [14,23,29]. La fase de cristalización de lactosa provee de una lactosa de muy baja calidad y los rendimientos de cristalización son escasos. Uno de los métodos más antiguos utilizados para mejorar el proceso de cristalización es la siembra de lactosa. Este enfoque consiste en la adición de pequeños cristales de lactosa en el suero concentrado (siembra de núcleos) justo antes de la segunda etapa de enfriamiento. La adición de cristales de lactosa puede inducir una nucleación secundaria que acelera el proceso de cristalización y reduce la CSD [4]. Sin embargo, este método tiene baja reproducibilidad porque su éxito depende de la adición de cristales en el momento adecuado [19].

Asimismo, se ha estudiado la adición de anti-solvente para la modificación del proceso de cristalización de lactosa. La adición de compuestos no disolventes en el suero concentrado (cristalización con anti-solvente) disminuye la solubilidad de la lactosa, estrecha la zona metaestable y reduce los tiempos de inducción de la nucleación [27]. Los principales inconvenientes de la cristalización con anti-solvente son las grandes

cantidades de disolvente utilizado y los costosos pasos de separación y purificación requeridos para eliminar estos compuestos del producto. En general, la cristalización con anti-solventes mejora el rendimiento de la cristalización y reduce el tamaño de los cristales de lactosa [4,30-32].

Más recientemente se han explorado métodos alternativos tales como la adición de carragenina o sonocristalización para modificar la cristalización de la lactosa [27]. En cuanto a la adición de carragenina, se ha reportado que presenta un impacto favorable para la mejora de la cristalización de la lactosa. Acelera la velocidad de cristalización de 0,19 to 1,61 cristales mL h<sup>-1</sup>, aumenta el rendimiento del proceso y disminuye la formación de lactosa amorfa [27]. Por otro lado, la cristalización de la lactosa asistida por ultrasonido (sonocristalización) se ha utilizado con éxito para reducir la distribución del tamaño de los cristales de lactosa y aumentar el rendimiento de la cristalización [33]. También se ha establecido que el ultrasonido favorece la formación de sobresaturación, reduce la zona metaestable de la lactosa y tiene un impacto positivo en la mejora de la nucleación [34]. Sin embargo, el efecto de la aplicación de ultrasonido sobre el proceso de cristalización de lactosa aún no se encuentra bien establecido.

#### 2.4. Usos de la lactosa

La lactosa cristalizada es producida en grandes cantidades y puede ser utilizada por la industria alimenticia como materia prima para la producción de derivados químicos o enzimáticos como lactitol, lactulosa y oligosacáridos [11]. Este carbohidrato también puede usarse como fuente de carbono para la producción de bacterias ácido lácticas (LAB) o la producción de ácido láctico [9]. En la industria farmacéutica, la lactosa se utiliza como excipiente de medicamentos [35]. La lactosa posee la ventaja de tener una superficie lisa y un mejor flujo, por lo que mejora la administración de los fármacos a las vías respiratorias inferiores a partir de inhaladores de

polvo seco. Este tipo de sistema de administración de fármacos necesita excipientes con una distribución de tamaño de partícula estrecho con una forma regular y una alta pureza de los cristales [35].

### 3. Leche deslactosada

La mala absorción de lactosa es una condición muy común caracterizada por la deficiencia de la lactasa, una enzima que se encuentra en la membrana del borde en cepillo de la mucosa intestinal que hidroliza la lactosa a sus componentes galactosa y glucosa [36]. Una estrategia para tratar la intolerancia a la lactosa es restringir productos lácteos que contienen lactosa, sin embargo, el consumo de calcio se ve afectado. Por esta razón, se han desarrollado productos comerciales que incluyen productos y suplementos de lactasa tomados en el momento de la ingestión de leche, que reducen la lactosa [37]. La prevalencia de intolerancia primaria a la lactosa en los Estados Unidos de América es del 95% al 100% de los indoamericanos, del 80% al 90% de los afroamericanos, asiáticos, mediterráneos y judíos; y 50% de las personas de ascendencia del norte y centro de Europa [38]. A continuación, se describen algunas técnicas utilizadas en la industria láctea para la formulación de productos reducidos en lactosa, así como alternativas de producción que han sido recientemente probadas.

#### 3.1. Hidrólisis de la lactosa con enzimas solubles.

La industria láctea es uno de los mercados más grandes para la aplicación comercial de enzimas y una de las más utilizadas es la denominada  $\beta$ -galactosidasa ( $\beta$ G) [39]. También conocida como lactasa ( $\beta$ -D-galactosidasa;  $\beta$ -D-galactósido galactohidrolasa, E.C. 3.2.1.23) es una enzima que está ampliamente distribuida en la naturaleza y puede aislarse de diferentes

fuentes como plantas (almendras, duraznos, albaricoques, manzanas), órganos animales, levaduras, bacterias y hongos [40]. Sin embargo, las  $\beta$ G microbianas son las más utilizadas debido a que son tecnológicamente relevantes, y pueden producirse a bajo costo en una operación intensiva de fermentación con alto rendimiento y productividad [41].

El tratamiento de la leche y productos derivados de ésta con la  $\beta$ G reduce el contenido de lactosa, por lo que pueden ser utilizados sin problema por personas que son intolerantes a la lactosa [42]. Varios autores han estudiado el mecanismo de hidrólisis enzimática de la lactosa por la  $\beta$ -galactosidasa aplicada a diferentes sustratos (soluciones de lactosa, suero y leche descremada) en diferentes condiciones experimentales [41,43].

### 3.2 Hidrólisis ácida de la lactosa

El uso de la técnica de hidrólisis de lactosa es viable solo en materia prima libre de proteínas como el filtrado de leche o suero de ultrafiltración (UF) [44]. Por su parte, el ajuste del pH puede realizarse mediante la adición directa de ácido o mediante el tratamiento de permeado con una resina de intercambio iónico. Por lo general, el pH se ajusta a 1,2 y la temperatura a 150°C durante un período corto. El producto hidrolizado es marrón y requiere neutralización, desmineralización y decoloración antes de su uso. La corrosividad de las condiciones es un importante desafío de diseño de ingeniería en este proceso [44]. Es un proceso que representa un costo menor al tratamiento por medio de  $\beta$ -galactosidasas [45].

### 3.3 Sistemas con $\beta$ -galactosidasa inmovilizada

Como se mencionó previamente, el uso de  $\beta$ -galactosidasas de origen microbiano es una de las aplicaciones biotecnológicas más prometedoras en la industria láctea para la producción de alimentos bajos en lactosa y la hidrólisis de

suero [41]. Sin embargo, las aplicaciones industriales de los procesos para la hidrólisis enzimática de la lactosa están restringidas porque la enzima es intracelular, lo que hace que genere pasos extras de extracción lo que provoca que esta sea una técnica difícil y costosa. Por lo tanto, el uso de células permeabilizadas es una alternativa interesante que merece una mayor exploración [38]. Al respecto, se ha reportado que tras la hidrólisis de la lactosa, la enzima es inhibida por sus productos de reacción glucosa y galactosa promoviendo una inhibición competitiva en el caso de la galactosa y una no competitiva en el caso de la glucosa. Recientemente se ha demostrado que la inmovilización de la lactasa de *Thermus sp.* la cepa T2 promueve algunas alteraciones de la estructura de la enzima que reducen la inhibición competitiva, al afectar la adsorción del inhibidor más que la adsorción del sustrato [46]. Por lo tanto, comprobaron que la utilización de enzimas inmovilizadas no solo mejora la estabilidad enzimática, sino que también mejora el rendimiento del biocatalizador en la reacción al alterar los parámetros cinéticos de la enzima. Por su parte, Mateo y cols. 2004, probaron distintos métodos de inmovilización, encontrando que esta técnica es más adecuada para inhibir la inhibición alostérica que se da tradicionalmente [47].

La permeabilización e inmovilización de células microbianas que contienen  $\beta$ -galactosidasa es un enfoque interesante para reducir los costos de purificación de la enzima y, por lo tanto, proporcionar una fuente de enzima más económica. Esta área fue estudiada por Panesar y cols. 2006, las células permeabilizadas aumentan la difusión de la lactosa en las células y, por lo tanto, mejorarán la eficiencia de las células inmovilizadas [38]. El uso de células inmovilizadas puede ayudar a superar los problemas/costos asociados con la extracción y purificación de enzimas de las células de levadura y puede resultar en el desarrollo de una tecnología de bajo costo para la hidrólisis de lactosa [38].



## 4. Conclusión

La lactosa es un compuesto importante desde el punto de vista de nutrición, pero también como ingrediente en la industria farmacéutica. Sin embargo, aún existen muchos aspectos tecnológicos y de las propiedades químicas de la lactosa que no se conocen por completo. Por otro lado, debido a la creciente necesidad y demanda de la población por el uso de productos lácteos deslactosados o bajos en lactosa, las implementaciones de técnicas para la hidrólisis de lactosa han sido estudiadas. La inhibición que se presenta por la glucosa sobre la  $\beta$ -galactosidasa es un problema importante en la hidrólisis completa de la lactosa contenida en los productos lácteos. Es por esto que se han estudiado alternativas a este procesamiento como la hidrólisis ácida y los sistemas con  $\beta$ G inmovilizada. A pesar de esto, es un proceso que aún no se ha aplicado completamente y es necesaria más investigación en el campo.

## Referencias

- Walstra, P.W., y cols. Dairy Science and Technology Second ed, ed. C. Press. 2006.
- Sánchez-García, y cols. Sonocrystallization of lactose from whey, in Technological Approaches for Novel Applications in Dairy Processing, INTECH, Editor. 2018. p. 51-71.
- Patel, S.R. y Z.V.P. Murthy, Lactose Recovery Processes from Whey: A Comparative Study Based on Sonocrystallization. Separation & Purification Reviews. 2012;41:251-66.
- Zamanipoor, M.H. y and R.L. Mancera, The emerging application of ultrasound in lactose crystallization. Trends in Food Science & Technology 2014;38:47-59.
- Silva, A.N.d., y cols. Integrated production of whey protein concentrate and lactose derivatives: What is the best combination? Food Research International, 2015;73:62-74.
- Sánchez-García, Y.I., y cols. Sonocrystallization of lactose from whey, in Technological Approaches for Novel Applications in Dairy Processing, N. Koca, Editor. 2018, IntechOpen: London. p. 51-69.
- Larsen, T., Fluorometric determination of free glucose and glucose 6-phosphate in cows' milk and other opaque matrices. Food Chem. 2015;166:283-6.
- Nagaraj, V. y cols. Advances in Fractionation and Analysis of Milk Carbohydrates. 2018.
- McSweeney, P.L.H., Fox, P. F., Lactose, Water, Salts, and Minor Constitutens., in Advanced Dairy Chemistry Springer, Editor. 2009: New York, E.U.A.
- Listiohadi, Y.D. y cols. Proprieties of Lactose and its caking behaviour. Australian Journal of Dairy Technology. 2005; 60: 33-52.
- Walstra, P. y cols. Dairy Science and Technology. Second ed. 2006, Boca Raton FL: CRC press.
- Zisu, B. y cols. Sonocrystallisation of lactose in concentrated whey. Ultrasonics Sonochemistry, 2014;21:2117-21.
- Erdemir, D. y cols. Nucleation of Crystals from Solution: Classical and Two-Step Models. Accounts of Chemical Research. 2009;42:621-29.
- Wong, S.Y. y R.W. Hartel. Crystallization in lactose refining-a review. J. Food Sci. 2014;79:R257-72.
- Dhumal, R.S. y cols. Ultrasound Assisted Engineering of Lactose Crystals. Pharmaceutical Research. 2008;25:2835-44.
- Raghavan, S.L. y cols. Morphology of Crystals of  $\alpha$ -Lactose Hydrate Grown from Aqueous Solution. The Journal of Physical Chemistry. 2000;104:12256-62.
- McLeod, J. y cols. Primary nucleation of alpha-lactose monohydrate: The effect of supersaturation and temperature. International Dairy Journal. 2011;21:455-61.
- Dincer, T.D. y cols. Crystal growth mechanisms of the (0 1 0) face of  $\alpha$ -lactose monohydrate crystals. Journal of Crystal Growth. 2009;311:2427-32.
- de Castro, M.D. y F. Priego-Capote. Ultrasound-assisted crystallization (sonocrystallization). Ultrasonics Sonochemistry. 2007;14:717-724.
- Vekilov, P.G. Nucleation. Crystal Growth & Design. 2010;10:5007-19.
- Bhargava, A., Jelen, P., Lactose Solubility and Crystal Growth as Affected by Mineral Impurities. Journal of Food Science. 1996;61:180-84.
- Huppertz, T. y I. Gazi, Lactose in dairy ingredients: Effect on processing and storage stability. Journal of Dairy Science. 2015;98:1-10.
- Pisponen, A. y cols. Effect of cooling rates and low crystallization temperatures on morphology of lactose crystals obtained from Ricotta cheese whey. Agronomy Research. 2014;12:787-92.
- Das, B. y cols. Recovery of whey proteins and lactose from dairy waste: A step towards green waste management. Process Safety and Environmental Protection. 2015.
- McSweeney, P.L. Cheese problems solved. 2007: Elsevier.
- Bund, R.K. y A.B. Pandit, Sonocrystallization: effect on lactose recovery and crystal habit. Ultrason Sonochem. 2007;14:143-52.

27. Sanchez-Garcia, Y.I. y cols., Ultrasound-assisted crystallization of lactose in the presence of whey proteins and kappa-carrageenan. *Ultrason Sonochem.* 2018;42:714-22.
28. Walstra, P. *Dairy technology: principles of milk properties and processes.* 1999: CRC Press.
29. Wong, S.Y. y cols. Designing a lactose crystallization process based on dynamic metastable limit. *Journal of Food Engineering.* 2012;111:642-54.
30. Patel, S. and Z. Murthy, Anti-solvent sonocrystallisation of lactose. *Chemical and Process Engineering.* 2011;32.
31. Patel, S.R. y Z.V.P. Murthy. Ultrasound assisted crystallization for the recovery of lactose in an anti-solvent acetone. *Crystal Research and Technology.* 2009;44:889-96.
32. Kougoulos, E. y cols. Lactose particle engineering: Influence of ultrasound and anti-solvent on crystal habit and particle size. *Journal of Crystal Growth.* 2010;312:3509-20.
33. Zisu, B., y cols. Sonocrystallisation of lactose in concentrated whey. *Ultrason Sonochem.* 2014;21:2117-21.
34. Dincer, T.D. y cols. Sonocrystallisation of lactose in an aqueous system. *International Dairy Journal.* 2014;35:43-8.
35. Patel, S.R. y Z.V.P. Murthy. Effect of process parameters on crystal size and morphology of lactose in ultrasound-assisted crystallization. *Crystal Research and Technology.* 2011.46:243-48.
36. Montalto, M. y cols. Management and treatment of lactose malabsorption. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2006. 12:187-91.
37. Shaukat, A. y cols. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Annals of Internal Medicine.* 2010;152:797-803.
38. Panesar, R. y cols. Hydrolysis of milk lactose in a packed bed reactor system using immobilized yeast cells. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology.* 2011;86:42-6.
39. Zolnere, K. y I. Ciprova, The comparison of commercially available  $\beta$ -galactosidases for dairy industry: review. 2017:215-22.
40. Richmond, M.L. y cols. Beta-galactosidase: review of recent research related to technological application, nutritional concerns, and immobilization. *Journal of Dairy Science.* 1981;64:1759-71.
41. Vera, C. y cols. Conventional and non-conventional applications of beta-galactosidases. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.* 2020;1868:140271.
42. Furlan, S.A. y cols. Formulation of a lactose-free, low-cost culture medium for the production of  $\beta$ -D-galactosidase by *Kluyveromyces marxianus*. *Biotechnology Letters.* 2000;22:589-93.
43. Jurado, E. y cols. A new kinetic model proposed for enzymatic hydrolysis of lactose by a Beta-galactosidase from *Kluyveromyces fragilis*. *Enzyme and Microbial Technology.* 2002;31:300-9.
44. Harju, M. y cols., Lactose hydrolysis and other conversions in dairy products: Technological aspects. *International Dairy Journal.* 2012;22:104-9.
45. Coté, A. y cols. Hydrolysis of lactose in whey permeate for subsequent fermentation to ethanol. *Journal of Dairy Science.* 2004;87:1608-20.
46. Pessela, B.C.C. y cols. The immobilization of a thermophilic  $\beta$ -galactosidase on Sepabeads supports decreases product inhibition. *Enzyme and Microbial Technology.* 2003;33:199-205.
47. Mateo, C. y cols. Immobilization of Lactase from *Kluyveromyces lactis* Greatly Reduces the Inhibition Promoted by Glucose. Full Hydrolysis of Lactose in Milk. *Biotechnology progress.* 2004;20:1259-62.

## GRASA LÁCTEA: UNA MIRADA NUTRICIONAL Y TECNOLÓGICA

Miguel Ángel Rincón C.<sup>1</sup> y Sandra López A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

### Resumen

La grasa láctea corresponde a la fracción lipídica de la leche y es un componente ampliamente estudiado por su relevancia desde el punto de vista nutricional y tecnológico. Es una fuente de ácidos grasos nutricionalmente relevantes y, en menor medida, de fosfolípidos y colesterol. Desde el punto de vista tecnológico, la grasa láctea es una fracción interesante cuya composición puede ser modificada para dotar a la leche o al derivado lácteo de un matiz “funcional”, a través de la incorporación de determinados ingredientes bioactivos. En este capítulo se revisará la evidencia reciente sobre los efectos de la grasa láctea en la salud humana y algunos de los desarrollos tecnológicos disponibles para modificar su estructura y composición con vistas a la elaboración de productos alimenticios potencialmente funcionales. En el contexto de una dieta equilibrada, el consumo de leche entera y sus derivados no supone un riesgo para la salud humana y puede aportar beneficios potenciales, aunque es necesario continuar realizando más investigación para confirmar este último punto. Por otro lado, se ha comprobado que la composición y calidad de la dieta tiene la capacidad de modificar el perfil de ácidos grasos de la grasa láctea, pudiendo incrementar la concentración de compuestos tales como el ácido linoleico conjugado o los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (omega-3). Además, los fosfolípidos de la grasa láctea pueden usarse en la elaboración de liposomas cuya función es encapsular compuestos bioactivos de interés para su incorporación en matrices alimentarias y así incrementar su funcionalidad.

### Palabras claves:

Grasa láctea, ácidos grasos, fosfolípidos, liposomas, compuestos bioactivos.

### 1. Introducción

La grasa láctea es la fracción lipídica de la leche y su composición y abundancia es variable en función del animal del que procede. Las leches de vaca y cabra contienen entre un 3 y un 7% de grasa láctea, mientras que la de oveja puede alcanzar un 9% [1]; la de camella hasta un

6,4%; y la de burra hasta un 1,8% [2,3]. No obstante, lo más común es encontrar valores de entre un 3 y un 4% de grasa láctea en leche entera.

Los lípidos que conforman la grasa láctea son principalmente triglicéridos ( $\geq 98\%$ ), además de otros componentes minoritarios como diglicéridos ( $< 1\%$ ), monoglicéridos y fosfolípidos ( $< 1\%$ ), y colesterol y ácidos grasos libres ( $< 0,5\%$ ) [1]. La

grasa láctea se encuentra en la leche formando pequeños glóbulos de hasta 20  $\mu\text{m}$  de diámetro emulsificados en la fase acuosa. Estos glóbulos están formados por un núcleo de lípidos no polares (triglicéridos) y una membrana globular formada por lípidos polares (principalmente fosfolípidos) [4]. El grosor de esta membrana es de entre 10 y 50 nm y su función es proteger a los triglicéridos del núcleo de los procesos de lipólisis y degradación oxidativa [1,5]. Los principales tipos de fosfolípidos en grasa láctea son la fosfatidilcolina, la fosfatidiletanolamina y la esfingomielina [1].

La grasa láctea presenta un perfil de ácidos grasos particular, ya que encontramos ácidos grasos saturados, ramificados, ácidos grasos *trans* y ácidos grasos conjugados, además de ciertos ácidos grasos de cadena corta como el ácido butírico (**Figura 1**). La grasa láctea es casi exclusivamente la fuente alimentaria de al-

gunos de estos ácidos grasos, a los que se les han atribuido beneficios potenciales para la salud humana [1,5,6]. En la (**Tabla 1**) se presenta la composición de ácidos grasos de distintos tipos de leche [7-9], aunque estos datos deben considerarse orientativos, ya que existen determinados factores que impactan sobre la composición de ácidos grasos en la grasa láctea y hacen que esta varíe en rangos más o menos amplios, tales como la composición de la dieta de los animales, la raza, factores ambientales o la etapa de lactancia, entre otros [7].

El objetivo de este capítulo es, por una parte, describir aspectos químicos y biológicos de los principales componentes de la grasa láctea y, por otra, mencionar procesos tecnológicos para modificar la composición de la grasa láctea a fin de incorporar ácidos grasos y compuestos bioactivos de interés para la salud humana.

GRASA LÁCTEA	Compuestos mayoritarios ( $\geq 98\%$ ): Triglicéridos	Compuestos minoritarios ( $\leq 2\%$ ): Diglicéridos, monoglicéridos, fosfolípidos, ácidos grasos libres, colesterol
<p><b>Ácido linoleico conjugado:</b> Se encuentra de forma natural en grasa láctea de ruminantes (biohidrogenación del rumen). Se le atribuyen efectos beneficiosos, pero la mayoría de la evidencia procede de ensayos en animales, mientras que en humanos la evidencia no es consistente.</p>	<p><b>Ácido butírico:</b> Acción antiinflamatoria, antioxidante y anticancerígena. Favorece la proliferación de bacterias esenciales para la fisiología de los colonocitos. Es hidrolizado fácilmente por las lipasas lingual y gástrica, y es transportado al hígado para producir energía.</p>	
<p><b>Ácidos grasos saturados:</b> A pesar de los aspectos negativos para la salud asociados a los ácidos grasos saturados, hasta el momento no se ha observado un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular asociado al consumo de leche entera en el contexto de una dieta equilibrada en individuos sanos.</p>	<p><b>Ácidos grasos de cadena impar y/o ramificados:</b> Ácidos grasos minoritarios pero significativos en la grasa láctea de ruminantes. Se les atribuye actividad anticancerígena y efectos protectores del enterocito. Una ingesta moderada de ácidos fitánico y pristánico podría ejercer un efecto protector frente al síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y ciertos tipos de cáncer.</p>	
<p><b>Fosfolípidos:</b> Se localizan en la membrana de los glóbulos grasos de la leche. Son fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidil-serina y esfingomielina. Pueden modular procesos inflamatorios y ejercen actividad preventiva sobre algunos tipos de cáncer, pueden inhibir la absorción intestinal del colesterol y tienen un efecto neuroprotector. En leche de vaca, cabra y oveja, el contenido de fosfolípidos se sitúa entre 20 y 40 mg por 100 mL de leche.</p>	<p><b>Ácidos grasos "trans" de origen natural:</b> Están presentes de forma natural en la grasa láctea debido a la hidrogenación parcial de ácidos grasos poliinsaturados en el rumen. A diferencia de los ácidos grasos "trans" de origen industrial, no se han reportado efectos perjudiciales debido a AGT presentes naturalmente en los alimentos, ya que su consumo es en general reducido (no superan el 5% del total de AG de la grasa láctea) en el marco de una dieta equilibrada.</p>	

**Figura 1.** Cuadro resumen acerca de los componentes principales de la grasa láctea en leche de ruminantes.

Ácidos grasos	Vaca <sup>[9]</sup>	Oveja <sup>[9]</sup>	Cabra <sup>[9]</sup>	Búfala <sup>[8]</sup>	Burra <sup>[7]</sup>
C4:0	3,1	3,5	2,2	2,8	0,2
C6:0	1,9	2,9	2,4	1,9	0,1
C8:0	1,2	2,6	2,7	1,1	3,5
C10:0	2,5	7,8	10,0	1,8	10,2
C12:0	3,0	4,4	5,0	2,3	10,8
C14:0	10,4	10,4	9,8	11,8	8,2
C15:0	1,1	1,0	0,7	1,7	0,2
iso C15:0	0,3	0,3	0,1	n.i.	n.d.
anteiso C15:0	0,5	0,5	0,2	n.i.	n.d.
C16:0	28,5	25,9	28,2	36,0	22,6
iso C16:0	0,2	0,2	0,2	n.i.	n.d.
C17:0	0,7	0,6	0,7	0,8	0,1
iso C17:0	0,6	0,5	0,4	n.i.	n.d.
anteiso C17:0	0,5	0,3	0,4	n.i.	n.d.
C18:0	10,5	9,6	8,9	9,9	0,7
<b>Total AGS</b>	<b>65,0</b>	<b>70,5</b>	<b>71,9</b>	<b>70,1</b>	<b>56,6</b>
cis C14:1	1,1	0,3	0,2	0,7	0,1
cis C16:1	1,7	1,0	1,6	1,9	2,9
cis C18:1	20,5	18,2	19,3	20,3	24,3
trans C18:1	4,3	2,9	2,1	2,7	n.d.
<b>Total AGMI</b>	<b>27,6</b>	<b>22,4</b>	<b>23,2</b>	<b>25,6</b>	<b>27,3</b>
C18:2 n-6	3,1	2,3	3,2	0,9	11,9
C18:3 n-3	0,6	0,6	0,4	0,7	2,2
CLA	1,0	0,7	0,7	0,9	n.d.
<b>Total AGPI</b>	<b>4,7</b>	<b>3,6</b>	<b>4,3</b>	<b>2,5</b>	<b>14,1</b>
<b>Otros ácidos grasos</b>	<b>1,7</b>	<b>2,8</b>	<b>0,0</b>	<b>0,9</b>	<b>2,0</b>

**Tabla 1.** Composición de ácidos grasos orientativo en distintos tipos de leche (en % de cada ácido graso sobre ácidos grasos totales). AGS: ácidos grasos saturados; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados;

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; CLA: ácido linoleico conjugado; n.i.: no identificado; n.d.: no detectado. Los superíndices indican las referencias bibliográficas correspondientes a cada caso.

## 2. Ácido butírico

El ácido butírico es un ácido graso saturado de cuatro carbonos (C4:0) que pertenece al grupo de los ácidos grasos de cadena corta. Se produce en el intestino grueso como producto de la fermentación de la fibra dietaria no digerible por parte de la microbiota intestinal [10,11]. Es el combustible preferido por las células colóni-

cas epiteliales y ejerce funciones relevantes para la homeostasis celular a través de su acción antiinflamatoria, antioxidante y anticancerígena [10,12]. Por otro lado, el ácido butírico favorece la proliferación de bacterias tales como lactobacilos y bifidobacterias, que juegan un papel esencial en la fisiología de los colonocitos [12]. De forma similar al resto de ácidos grasos de cadena corta, el ácido butírico se absorbe a nivel intestinal por difusión pasiva o mediante

transporte activo mediado por transportadores no iónicos como el transportador monocarboxilato tipo 1 y el cotransportador monocarboxilato acoplado a sodio [10,12]. Las principales bacterias productoras de ácido butírico pertenecen al filo Firmicutes, concretamente *Faecalibacterium prausnitzii* y *Eubacterium rectale/Roseburia* spp [10]. La presencia de bacterias productoras de ácido butírico minimiza el crecimiento de *Escherichia coli*, *Campylobacter* spp, *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. [11].

En la grasa láctea, los ácidos grasos están principalmente esterificados en forma de triglicéridos y no se encuentran localizados de forma aleatoria. Por ejemplo, en la leche de vaca, los ácidos grasos de cadena corta se localizan sobre todo en posición sn-3, mientras que los ácidos grasos de cadena media y el ácido palmítico se encuentran principalmente en posiciones sn-1 y sn-2. Los ácidos grasos de cadena corta, como el ácido butírico, son hidrolizados por las lipasas lingual y gástrica, que actúan prioritariamente sobre la posición sn-3 del triglicérido [13]. Una vez hidrolizados, estos ácidos grasos son absorbidos por la mucosa gástrica y transportados al hígado para producir energía. Entre un 25 y un 40% de los triglicéridos presentes en la grasa láctea se digieren en el estómago y el resto es hidrolizado por la lipasa pancreática en el intestino delgado [13,14]. El ácido butírico que se aporta con la dieta en forma de triglicéridos es, por tanto, rápidamente hidrolizado y absorbido a nivel del estómago y en menor medida por el intestino delgado, lo que reduce su impacto positivo en el colon.

### 3. Ácidos grasos saturados

A pesar que es elevado el contenido de ácidos grasos saturados de cadena larga (14, 16 y 18 átomos de carbono) en la grasa láctea de animales rumiantes [15] y que un exceso de ingesta de ácidos grasos saturados está asociado a un

incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular [16], estudios epidemiológicos recientes no revelan una relación positiva consistente entre el consumo de leche entera y productos lácteos y un aumento de la prevalencia de enfermedad cardiovascular [1,17,18]. Al comparar los efectos de consumir lácteos enteros y otros bajos en grasa, no se observaron diferencias significativas entre grupos respecto a marcadores de riesgo cardiovascular [19]. De hecho, no parece existir hasta el momento una evidencia fuerte de efectos perjudiciales de la grasa láctea en enfermedad cardiovascular, si se considera un consumo de leche y productos lácteos en el marco de una dieta equilibrada en personas jóvenes y adultos sanos [20].

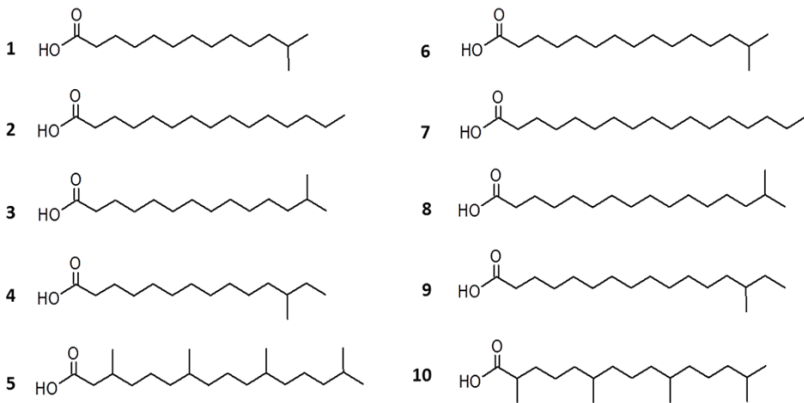
### 4. Ácidos grasos de cadena impar lineales y ramificados

Las leches de vaca, cabra y oveja contienen cantidades significativas de ácidos grasos de cadena impar, tanto lineales como ramificados [21], siendo los ácidos grasos principales de este grupo los denominados iso-tetradecanoico (*iso* C14:0), pentadecanoico (C15:0), *iso*-hexadecanoico (*iso* C16:0), heptadecanoico (C17:0), *iso*-heptadecanoico (*iso* C17:0) y *anteiso* heptadecanoico (*anteiso* C17:0) [21] (**Figura 2**). El ácido pentadecanoico es el más abundante en leche de cabra, oveja y vaca (0,7-1,0% sobre ácidos grasos totales), seguido del ácido heptadecanoico (0,6-0,7%), y los ácidos *anteiso* C15:0, *anteiso* C17:0, *iso* C15:0, *iso* C16:0 e *iso* C17:0 (entre 0,1 y 0,6% cada uno de ellos) [22].

Los ácidos grasos de cadena impar y los ramificados son producidos por las bacterias del rumen de los animales y existen estudios que han reportado actividad anticancerígena de este tipo de ácidos grasos, así como efectos protectores del enterocito [21,23]. Además de los ácidos grasos mencionados, se han encontrado en la grasa láctea los ácidos fitánico y pristánico (**Figura 2**). El ácido fitánico deriva del fitol, presente

en la clorofila. Los microorganismos del rumen liberan el fitol de la clorofila y el fitol se hidrogena hasta dihidrofitol, que los microorganismos del rumen pueden oxidar a ácido fitánico. El ácido fitánico es convertido en ácido pristánico en los peroxisomas. Estos ácidos grasos son absorbidos en el intestino y captados por las glándulas mamarias para producir la leche [23]. En la grasa láctea se han reportado valores de 0,06 g/100 g y 0,28-0,36 g/100 g para los ácidos pristánico y fitánico respectivamente [21]. Si bien el consumo excesivo de ácido fitánico se ha relacionado con efectos deletéreos para la salud humana (principalmente daño neuronal y vascular e incremento

de prevalencia de ciertos tipos de cáncer) [24], es cierto que también existe evidencia de que los ácidos fitánico y pristánico ejercen un efecto protector frente al síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y cáncer de colon y mama, además de tener un efecto inmunomodulatorio [24,25]. Un reciente meta-análisis encontró una asociación positiva entre niveles más altos de C15:0, C17:0 y trans-C16:1 en plasma y un menor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en participantes de 16 estudios de cohorte [26]. En cualquier caso, es conveniente realizar más indagaciones acerca de los efectos de estos ácidos grasos y de sus dosis de ingesta en la salud humana.



**Figura 2.** Estructura de ácidos grasos de cadena impar y ácidos grasos ramificados presentes en la grasa láctea. 1) ácido iso-tetradecanoico (iso C14:0); 2) ácido pentadecanoico (C15:0); 3) ácido iso-pentadecanoico (iso C15:0); 4) ácido anteiso-pentadecanoico (anteiso C15:0); 5) Ácido fitánico (anteiso C15:0);

6) ácido iso-hexadecanoico (iso C16:0); 7) ácido heptadecanoico (C17:0); 8) ácido iso-heptadecanoico (iso C17:0); 9) ácido anteiso-heptadecanoico (anteiso C17:0); 10) ácido pristánico.

## 5. Ácidos grasos “trans” de origen natural

Los ácidos grasos *trans* (AGT) están presentes en la dieta debido a procesos industriales (hidrogenación parcial de aceites y grasas vegetales) y a procesos naturales (hidrogenación

parcial de los ácidos grasos poliinsaturados por microorganismos del rumen en animales rumiantes) [6]. Los AGT tienen la capacidad de alterar la conformación de las membranas celulares, impactando en una reducción de su fluidez, que a su vez define el transporte molecular y la

transmisión de señales celulares a través de la membrana [6]. Por otro lado, los AGT se asocian a un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular [27,28] y en estudios con cultivos celulares se ha observado que los AGT industriales estimulan la inflamación y el estrés oxidativo y alteran el metabolismo lipídico [28], por lo que la Organización Mundial de la Salud recomienda no consumir más del 1% de la energía diaria en forma de estos ácidos grasos y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria aconseja reducir su ingesta al mínimo posible.

No obstante, el contenido en AGT de la leche y productos lácteos es, en general, bajo (menos del 5% del total de ácidos grasos presentes en estos alimentos). Además, se ha reportado que el origen de los AGT en la dieta (industrial o natural) tiene un impacto diferente en la salud, que se ha asociado a la posición del doble enlace y los perfiles específicos de AGT en distintos alimentos [6]. Los AGT de origen industrial son mayoritariamente de 18 carbonos y una insaturación carbono-carbono en su cadena (*trans*-9 y *trans*-10 C18:1). Por el contrario, el AGT principal en la leche, de origen natural, es el *trans*-11 C18:1, llamado ácido vaccénico [29]. La baja concentración de ácido vaccénico en la leche podría ser la causa de que no se hayan observado efectos adversos para la salud, ya que una ingesta anormalmente elevada de este ácido graso (unas 10 veces superior a la ingesta usual promedio) sí puede conducir a la aparición de efectos similares a los causados por los AGT de origen industrial sobre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular [30]. La posición del doble enlace *trans* en la cadena hidrocarbonada también podría ser un motivo para explicar los diferentes efectos observados por parte de los AGT industriales y los existentes en la leche de forma natural. En cualquier caso, estos mecanismos aún no están claramente dilucidados, por lo que se requiere más investigación al respecto.

## 6. Ácido linoleico conjugado

El ácido linoleico conjugado (CLA por sus siglas en inglés) hace referencia a un grupo de isómeros del ácido linoleico (C18:2n-6) que poseen enlaces dobles conjugados que difieren en su posición en la cadena hidrocarbonada y en su simetría (*cis* o *trans*). El CLA se encuentra de forma natural en carne, leche y productos lácteos procedentes de animales rumiantes debido a procesos de biohidrogenación en el rumen [31]. El ácido ruménico (ácido *cis*-9-*trans*-11 linoleico) es el isómero de CLA más abundante en la grasa láctea (>75% del total de isómeros de CLA) y se encuentra en proporciones de hasta el 1,2, 1,0 y 0,8% del total de ácidos grasos en leche de vaca, oveja y cabra, respectivamente [6,31].

Al CLA se le han atribuido efectos beneficiosos para la salud tales como actividad anticancerígena, reducción del desarrollo de aterosclerosis, reducción de deposición de grasa corporal, estimulación de la función inmune y reducción de glucosa sanguínea, siendo identificados los isómeros *cis*-9-*trans*-11 linoleico y *trans*-10-*cis*-12 linoleico como los principales responsables de estos efectos en modelos animales y celulares [6,31]. Sin embargo, la evidencia acerca de efectos saludables del CLA en humanos es muy limitada y contradictoria, posiblemente debido a las altas dosis ensayadas en modelos animales y no en humanos. El consumo medio diario de CLA en humanos varía en función de la dieta y fluctúa en un rango amplio (usualmente entre 15 y 400 mg), mientras que los efectos beneficiosos en animales se han reportado a dosis más altas [6].

En humanos, se han realizado intervenciones con dosis iguales o superiores a 3 g CLA/día a corto plazo (entre 3 y 12 semanas de duración); algunos han reportado una disminución de la masa corporal y otros no, mientras que la mayoría de los trabajos no han mostrado una alteración significativa del perfil lipídico sanguíneo respecto al grupo control [32]. Por otro lado, los



resultados de suplementación con CLA en relación con actividad anticancerígena son contradictorios: mientras algunos estudios han reportado una reducción de la incidencia y progresión de cáncer de mama o colon en humanos, otros trabajos no han podido validar este efecto, por lo que la evidencia es insuficiente para afirmar que el CLA posee actividad anticancerígena. De igual forma sucede con la asociación entre suplementación con CLA y alteración del riesgo de enfermedad cardiovascular [33].

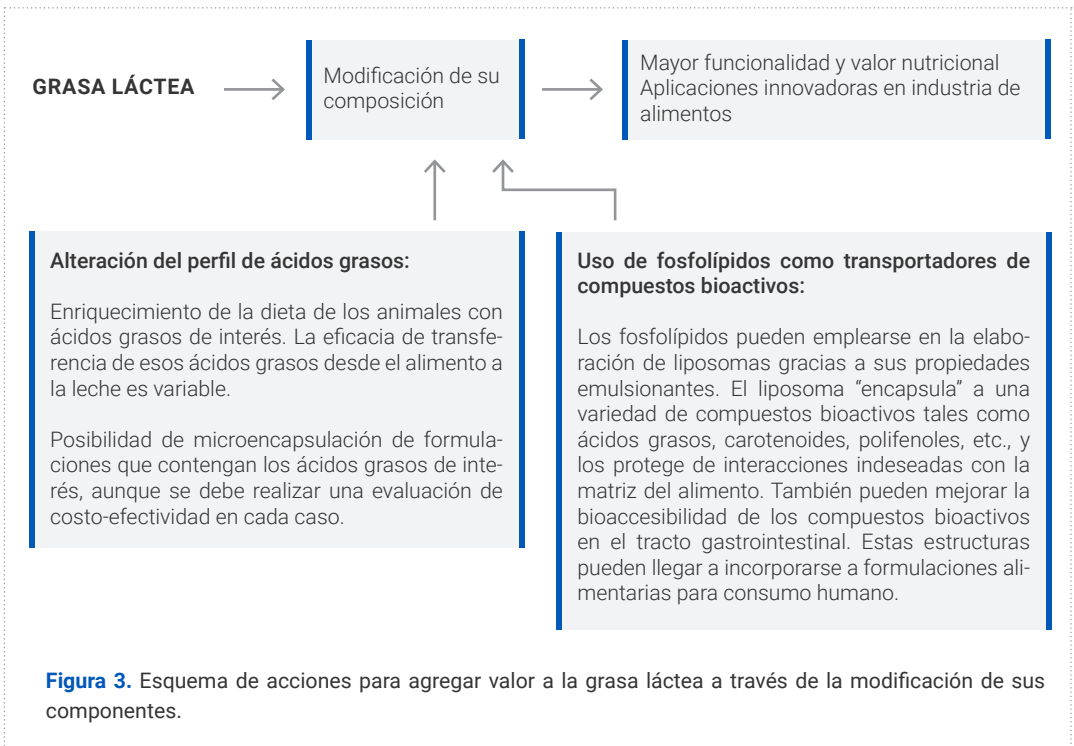
## 7. Fosfolípidos

Los fosfolípidos son moléculas anfífilas que se localizan en la membrana de los glóbulos grasos de la leche, siendo la fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilserina (PS) y esfingomielina (SM) las clases de fosfolípidos principales presentes en la grasa láctea. Los fosfolípidos poseen propiedades beneficiosas para el organismo ya que pueden modular los procesos inflamatorios, ejercen actividad quimiopreventiva sobre algunos tipos de cáncer, y pueden inhibir la absorción intestinal del colesterol [34]. Por otro lado, los fosfolípidos pueden ejercer un efecto neuroprotector: por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, los niveles de PC y PE están disminuidos y la PS juega un papel importante en la transmisión de la señal nerviosa y previene el envejecimiento prematuro del cerebro [35]. En leche de vaca, los fosfolípidos mayoritarios son PE (26-72% de los fosfolípidos totales), PC (8-45%) y SM (4-29%), seguidos de PS (2-16%) y PI (1-14%) [1,34]. En cuanto a los perfiles de ácidos grasos de los fosfolípidos, los ácidos grasos de cadena corta y media están presentes en muy baja proporción. PE contiene sobre todo ácidos grasos insaturados, mientras que PC posee ácidos grasos más saturados que otras clases de fosfolípidos y SM presenta un perfil de ácidos grasos saturados de

cadena larga [34]. En cualquier caso, la composición de ácidos grasos de las distintas clases de fosfolípidos está influida por factores genéticos y de alimentación de los animales productores de la leche [14,36]. En términos de composición, la leche de vaca contiene entre 20 y 40 mg de fosfolípidos por 100 mL de leche, siendo los fosfolípidos disponibles PE, PC, SM, PI, PS y liso-PC y estos mismos tipos de fosfolípidos se encuentran en leche de oveja (30 mg/100 mL), cabra (20-30 mg/100 mL) y, en menor proporción, en leche de burra (3-4 mg/100 mL) [36].

## 8. Modificación de la composición de la grasa láctea con fines alimentarios y nutricionales

En las últimas décadas ha crecido la tendencia de sacar al mercado alimentos modificados con potenciales beneficios para la salud del consumidor. Esto es debido a la toma de conciencia del consumidor de la relación existente entre nutrición y salud y al deseo de una mayor calidad de vida a lo largo del ciclo vital, especialmente entre los adultos mayores. La grasa láctea es una fracción de la leche que es susceptible de ser modificada para mejorar sus propiedades nutricionales (por ejemplo, modificando su perfil de ácidos grasos para incluir en su composición ácidos grasos n-3) [37]. De esta forma, la modificación de la grasa láctea se convierte en una herramienta para incrementar su funcionalidad y valor nutricional y también para potenciar sus aplicaciones en la industria de alimentos. Dos de las tendencias principales para alterar la composición de la grasa láctea consisten en la modificación de su perfil de ácidos grasos y en el empleo de los fosfolípidos de la membrana del glóbulo graso para la elaboración de liposomas con función de transportadores de compuestos bioactivos con interés nutricional (**Figura 3**).



## 9. Modificaciones del perfil de ácidos grasos

Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 de cadena larga eicosapentaenoico (EPA, C20:5n-3) y docosahexaenoico (DHA, C22:6n-3) son importantes para el organismo humano debido a sus propiedades beneficiosas para la salud [38]. El organismo solo es capaz de producirlos en muy pequeñas cantidades, por lo que es recomendable aportarlos con la dieta. La leche de vaca y de otros ruminantes como cabra y oveja apenas contiene EPA y, DHA (menos del 1% de los ácidos grasos totales) y dada su relevancia nutricional, se han ensayado estrategias para incrementar el contenido de estos dos ácidos grasos en la leche mediante la modificación de la dieta de los animales. Los ácidos grasos presentes en la grasa láctea se generan por dos vías: *i*) a través del metabolismo en las células epiteliales de las

mamas, donde se sintetizan ácidos grasos de cadena corta y media a partir de acetato y  $\beta$ -hidroxibutirato que se generan por la fermentación de la fibra en el rumen; *ii*) a través de la alimentación que proporciona los ácidos grasos de cadena larga presentes en la grasa láctea [29]. El alimento que reciben las vacas lecheras contiene en general pocos lípidos (5% aproximadamente), siendo los ácidos grasos principales el alfa-linolénico (ALA, C18:3n-3) y el linoleico (LA, C18:2n-6). El primero, procedente del forraje. El segundo, de los aceites de semilla que se añaden al pienso [39].

Se han usado fuentes ricas en EPA y DHA como aceites y harinas de pescado para incorporar a los piensos con el fin de incrementar el contenido de estos dos ácidos grasos en la leche a través de la alimentación de los animales. No obstante, algunos estudios han descrito un incremento muy pequeño de la proporción de EPA y DHA en la leche respecto a la composición de le-

che de animales sin suplementar [39]. Esto puede deberse a que el EPA y el DHA son biohidrogenados casi completamente por la microbiota del rumen [40], o bien, porque ambos ácidos grasos se encuentran formando parte de ésteres de colesterol o de fosfolípidos, por lo que no están disponibles en los triglicéridos de las lipoproteínas (quilomicrones y VLDL), que es la forma química más empleada por las glándulas mamarias para incorporar los ácidos grasos a la grasa láctea [29,39]. En cualquier caso, estos estudios apuntan a una baja “eficacia de transferencia” de EPA y DHA del alimento a la leche. Además, alimentar a los animales con harinas o aceites de pescado podría llevar a empeorar la calidad organoléptica de la leche, confiriéndole olor o sabor a pescado, tal y como han puesto de manifiesto trabajos previos [39]. Por otro lado, la suplementación del pienso con aceite de pescado reduce la ingesta en vacas cuando se aporta por encima del 1% de la materia seca del alimento [41].

Por el contrario, otros autores señalan que la suplementación del pienso con aceites de origen marino ricos en EPA y DHA hasta en un 2% sobre materia seca es capaz de aumentar significativamente la proporción de EPA y DHA en la leche de rumiantes (vaca, cabra y oveja) y de reducir la proporción de ácidos grasos saturados sobre ácidos grasos totales, sin alterar la estabilidad oxidativa ni la calidad organoléptica de la leche y productos lácteos [41,42]. Un meta-análisis publicado recientemente concluyó que es posible incrementar de forma significativa el contenido de CLA en leche de rumiante a través de la dieta, suministrando aceites de origen terrestre o marino ricos en ácido linoleico y linolénico: el 94% de los trabajos revisados reportó un enriquecimiento significativo de CLA en la leche, sobre todo de su isómero *cis-9 trans-11* CLA [43]. Por otro lado, se ha reportado que la leche de vaca procedente de animales que se alimentan de pasto al aire libre puede llegar a contener el doble de CLA que la leche de vacas alimentadas con pienso en granjas, además de presentar un perfil más rico en ácidos grasos poliinsaturados n-3 y

un menor índice trombogénico [44]. La estacionalidad es otro factor a considerar, puesto que se han observado mayores concentraciones de CLA y de ácidos grasos poliinsaturados n-3 en la leche cuando los animales se alimentan de pasto durante la primavera y el verano que durante el invierno [44].

Una estrategia aún poco estudiada pero que puede ofrecer resultados prometedores es la encapsulación de los lípidos ricos en ácidos grasos n-3, sobre todo aquellos que contienen EPA y DHA, para su inclusión en el alimento de los rumiantes. Una encapsulación eficiente podría proteger estos ácidos grasos altamente insaturados de procesos oxidativos y de interacciones con otros componentes del alimento, así como minimizar su biohidrogenación en el rumen y, por tanto, facilitar su absorción y uso metabólico para incorporarlos a la grasa láctea [45]. No obstante, aparte de las ventajas citadas, se debe considerar el alto costo de esta estrategia, que en numerosos casos es un efecto disuasorio para los productores de leche. Estudios futuros en esta línea podrían llevar a un abaratamiento de costos y a una optimización de los materiales de encapsulación lipídica para alcanzar en la leche porcentajes de ácidos grasos n-3 más significativos desde un punto de vista nutricional.

## 10. Empleo de fosfolípidos como transportadores de compuestos bioactivos

Los fosfolípidos presentes en la grasa láctea se localizan en la membrana del glóbulo graso y tienen un menor contenido de ácidos grasos poliinsaturados que los fosfolípidos de la lecitina de soja o de huevo, por lo que son más resistentes a la degradación oxidativa que los fosfolípidos de esas otras fuentes [46]. Los fosfolípidos de la grasa láctea presentan buenas propiedades emulsionantes y pueden emplearse para formar liposomas, cuya función es encapsular compuestos activos (ácidos grasos, carotenoides, vi-

taminas, etc.). De esta forma es posible proteger dichos compuestos bioactivos de interacciones con otros componentes de la matriz alimentaria donde se incorporen y aportarles mayor estabilidad, a la vez que se mejora la bioaccesibilidad de estos compuestos en el tracto gastrointestinal. Se ha reportado que los liposomas preparados a partir de fosfolípidos de grasa láctea retienen mejor la integridad de la membrana durante la digestión gastrointestinal que los liposomas preparados con fosfolípidos derivados de la lecitina de soja [47]. La posibilidad de producción a escala industrial junto con su capacidad de albergar moléculas hidrofílicas e hidrofóbicas hacen también de los liposomas una herramienta interesante para el encapsulado de compuestos bioactivos en la industria de alimentos y nutracéuticos.

Los polifenoles son compuestos poco solubles en ciertas matrices alimentarias y, además, muy susceptibles a la degradación oxidativa por las condiciones del medio. Por otro lado, su sabor es amargo en muchos casos, lo que reduce sus posibilidades de uso como compuestos bioactivos para fortificar o suplementar alimentos. La curcumina es un compuesto fenólico con actividad antitumoral, antioxidante y antiinflamatoria, aunque es muy sensible a las condiciones del medio (pH, luz, temperatura). Los liposomas obtenidos mediante fosfolípidos de la grasa láctea se pueden usar como transportadores de curcumina o de otros polifenoles como resveratrol [48,49]. Estos liposomas son más baratos que los obtenidos a partir de fosfolípidos de soja y presentan mayor eficiencia de encapsulación y menor tamaño de partícula y también mayor estabilidad frente a luz, temperatura, oxígeno y humedad relativa [49]. También se ha descrito encapsulación con liposomas de vitaminas, aceites esenciales e incluso enzimas, para acelerar la maduración en quesos y minimizar la proteólisis enzimática que provoca defectos en la textura y sabor de estos alimentos [49,50].

En ocasiones en las que la estabilidad de los liposomas en alimentos no sea elevada, se puede

recurrir a compuestos tales como polietilenglicol, chitosán y derivados del dextrano para reforzar la estructura liposómica [49]. Como etapa previa a la formación de liposomas con función transportadora de nutrientes y/o compuestos bioactivos a partir de fosfolípidos de grasa láctea, estos deben purificarse desde varias fuentes como grasa láctea anhidra, mantequilla o lactosuero, aunque la grasa láctea anhidra del suero de mantequilla es una de las fuentes más ricas, alcanzando un valor de hasta un 11,5% de fosfolípidos sobre masa total y un 48% del total de lípidos presentes [46]. La extracción con etanol es el método más frecuente para purificar esos fosfolípidos: se ha reportado un 90% de recuperación de fosfolípidos usando etanol al 90% a 70 °C [51]. También se ha usado CO<sub>2</sub> supercrítico con un cosolvente como dimetil éter, o acetona, un solvente donde los fosfolípidos son insolubles y precipitan, facilitando su separación de los componentes solubles en la acetona. La desnaturalización de las proteínas presentes en el medio (proteólisis) es una etapa necesaria para obtener mayor pureza de los fosfolípidos [46,52]. Otros estudios han reportado una extracción completa de PC, PE y SM empleando como agente extractante CO<sub>2</sub> supercrítico con un 20% de etanol, aunque la extracción de PS y PI fue deficiente, lo que limita la utilidad de este método a nivel industrial [52]. Por último, la filtración por membrana (microfiltración o ultrafiltración) unida a una etapa de proteólisis es un método basado en la separación por tamaño molecular que ha reportado altos rendimientos de concentración de fosfolípidos lácteos, ya que esta técnica es capaz de retirar la fracción proteica y ha reportado ser eficiente en términos de rendimiento y costo-efectividad [52].

## 11. Conclusión

La grasa láctea es una fracción de la leche con una composición lipídica característica, que

aporta ciertos ácidos grasos poco disponibles en otros alimentos y con un interés potencial en salud humana. A pesar que algunos de ellos han demostrado efectos saludables en modelos *in vitro* e *in vivo*, la evidencia es aún insuficiente en humanos, por lo que es necesario realizar investigaciones adicionales. En este sentido, existe evidencia preliminar de potenciales beneficios para la salud de la leche entera en el contexto de una dieta equilibrada, tales como efectos protectores frente al sobrepeso, diabetes y enfermedad cardiovascular, aunque se necesita un mayor número de estudios para confirmar estos extremos. En cualquier caso, no se han reportado efectos perjudiciales para la salud humana asociados al consumo de leche entera y productos lácteos en el marco de una dieta equilibrada y en población sana (exceptuando a aquellas personas intolerantes a la lactosa o con alergia a la proteína láctea). La modificación del perfil de ácidos grasos de la grasa láctea para incorporar ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga u otros ácidos grasos de interés nutricional mediante la transformación del alimento animal es una estrategia que puede ofrecer buenos resultados, así como el aporte de compuestos bioactivos encapsulados en liposomas elaborados a partir de fosfolípidos de la grasa láctea. Sin embargo, estos desarrollos requieren de mayores investigaciones para optimizar sus efectos deseados en alimentación y nutrición humana.

## Referencias

- Bernard L. y cols. Milk fat globule in ruminant: Major and minor compounds, nutritional regulation and differences among species. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2018;120:1700039.
- Al Haj O.A. y Al Kanhal H.A. Compositional, technological and nutritional aspects of dromedary camel milk. *Int. Dairy J.* 2010;20:811-21.
- Haddad I. y cols. Stereospecific analysis of triacylglycerols in camel (*Camelus dromedarius*) milk fat. *Int. Dairy J.* 2010;20:863-67.
- Arranz E. y Corredig M. Invited review: Milk phospholipid vesicles, their colloidal properties, and potential as delivery vehicles for bioactive molecules. *J. Dairy Sci.* 2017;100:4213-22.
- Hageman J.H.J. y cols. Comparison of bovine milk fat and vegetable fat for infant formula: Implications for infant health. *Int. Dairy J.* 2019;92:37-49.
- Gómez Cortés P. y cols. Milk fatty acids and potential health benefits: An updated vision. *Trends Food Sci. Technol.* 2018;81:1-9.
- Devle H. y cols. A comparative study of fatty acid profiles in ruminant and non-ruminant milk. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2012;114:1036-1043.
- Ménard O. y cols. Buffalo vs. cow milk fat globules: Size distribution, zeta-potential, compositions in total fatty acids and in polar lipids from the milk fat globule membrane. *Food Chem.* 2010;120:544-551.
- Fontecha J. y Juárez M. Avances científicos sobre el papel de la grasa láctea en la alimentación. En: *Avances en Alimentación, Nutrición y Dietética*. Ed. Nemira, Madrid, 2012.
- Bach Knudsen K.E. y cols. Impact of diet-modulated butyrate production on intestinal barrier function and inflammation. *Nutrients* 2018;10:e1499.
- Załęski A. y cols. Butyric acid in irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol.* 2013;8:350-53.
- Tralongo P. y cols. The role of butyric acid as a protective agent against inflammatory bowel diseases. *Euromed Biomed J.* 2014;9:24-35.
- Lindmark Månsson H. Fatty acids in bovine milk fat. *Food Nutr. Res.* 2008;52:1821.
- Lecomte M. y cols. Nutritional Properties of Milk Lipids: Specific Function of the Milk Fat Globule. In: *Dairy in Human Health and Disease Across the Lifespan*, R.R. Watson, R.J. Collier, and V.R. Preedy, Editors. 2017, Academic Press. pp. 435-52.
- Markiewicz Kęszycka M. y cols. Fatty acid profile of milk-a review. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy* 2013;57:135-139.
- Zong G. y cols. Intake of individual saturated fatty acids and risk of coronary heart disease in US men and women: two prospective longitudinal cohort studies. *Brit. Med. J.* 2016;355: i5796.
- Guo J. y cols. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2017;32:269-87.
- Ruiz Núñez B. y cols. The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease. *J. Nutr. Biochem.* 2016;36:1-20.
- Benatar J.R. y cols. Effects of high and low fat dairy food on cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized studies. *PloS One* 2013;8:e76480.
- Fontecha J. y Juárez M. Recent Advances in Dairy Ingredients and Cardiovascular Diseases With Special Reference to Milk Fat Components. In: *Dairy in Human Health and Disease Across the*

- Lifespan, R.R. Watson, R.J. Collier, and V.R. Preedy, Editors. 2017, Academic Press. pp. 251-61.
21. Vlaeminck B. y cols. Factors affecting odd- and branched-chain fatty acids in milk: A review. *Animal Feed Sci. Technol.* 2006;131:389-417.
  22. Rodríguez Alcalá L.M. y col. Milk fat components with potential anticancer activity—a review. *Biosci. Rep.* 2017;37:1-18.
  23. Baumann E. y cols. Effect of lipid supplementation on milk odd- and branched-chain fatty acids in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2016;99:6311-23.
  24. Roca Saavedra P. y cols. Phytanic acid consumption and human health, risks, benefits and future trends: A review. *Food Chem.* 2017;221:237-47.
  25. Bobe G. y cols. Phytol and its metabolites phytanic and pristanic acids for risk of cancer: current evidence and future directions. *Eur. J. Cancer Prev.* 2020; 29:191-200.
  26. Imamura F. y cols. Fatty acid biomarkers of dairy fat consumption and incidence of type 2 diabetes: A pooled analysis of prospective cohort studies. *PLoS Medicine* 2018;15:e1002670.
  27. Islam M.A. y cols. Trans fatty acids and lipid profile: A serious risk factor to cardiovascular disease, cancer and diabetes. *Diabetes Metab. Syndr: Clinical Research & Reviews* 2019;13:1643-47.
  28. Oteng A.B. y Kersten S. Mechanisms of Action of trans Fatty Acids. *Adv. Nutr.* 2019; 00:1-12.
  29. Shingfield K.J. y cols. Recent developments in altering the fatty acid composition of ruminant-derived foods. *Animal.* 2012;7:132-62.
  30. Gebauer S.K. y cols. Vaccenic acid and trans fatty acid isomers from partially hydrogenated oil both adversely affect LDL cholesterol: a double-blind, randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;102:1339-46.
  31. Fuke G. y Nornberg J.L. Systematic evaluation on the effectiveness of conjugated linoleic acid in human health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017;57: 1-7.
  32. Kim J.H. y col. Conjugated linoleic acid: potential health benefits as a functional food ingredient. *Ann. Rev. of Food Sci. Technol.* 2016;7:221-44.
  33. Den Hartigh L.J. Conjugated Linoleic Acid Effects on Cancer, Obesity, and Atherosclerosis: A Review of Pre-Clinical and Human Trials with Current Perspectives. *Nutrients* 2019;11:370.
  34. Contarini G. y Povolò M. Phospholipids in milk fat: composition, biological and technological significance, and analytical strategies. *Int. J. Molec. Sci.* 2013;14:2808-31.
  35. Grażyna C. y col. Natural antioxidants in milk and dairy products. *Int. J. Dairy Technol.* 2017;70:165-78.
  36. Verardo V. y col. Recent advances in phospholipids from colostrum, milk and dairy by-products. *Int. J. Molec. Sci.* 2017;18:173.
  37. Gandhi K. y cols. Modified Milk Fat and Its Applications in Food Products. *Research & Reviews: J. Dairy Sci. Technol.* 2018;2:16-24.
  38. Shahidi F. y Ambigaipalan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. *Ann. Rev. Food Sci. Technol.* 2018;9:345-81.
  39. Lock A.L. y Bauman D.E. Modifying milk fat composition of dairy cows to enhance fatty acids beneficial to human health. *Lipids* 2004;39:1197-1206.
  40. Lanier J.S. y Corl B.A. Challenges in enriching milk fat with polyunsaturated fatty acids. *J. Animal Sci. Biotechnol.* 2015;6:26.
  41. Moallem U. Roles of dietary n-3 fatty acids in performance, milk fat composition, and reproductive and immune systems in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2018;101:8641-61.
  42. Gebreyowhans S. y cols. Dietary enrichment of milk and dairy products with n-3 fatty acids: A review. *Int. Dairy J.* 2019;97:158-66.
  43. Biglu M. y cols. Scientific Advances of Milk Enrichment with Conjugated Linoleic Acid to Produce Anti-Cancer Milk. *Int. J. Cancer Manag.* 2017;10:e5868.
  44. Stanton C. y cols. Influence of pasture-feeding on milk and meat product quality. En: *Sustainable meat and milk production from grasslands*. Editado por B. Horan y cols. Cork, Irlanda. 2018; pp. 43-53.
  45. Muruz H. y Çetinkaya N. The effect of dairy cow feeding regime on functional milk production. *Int. Adv. Res. Eng. J.* 2019;3:1-6.
  46. Huang Z. y cols. Vesicle properties and health benefits of milk phospholipids: a review. *J. Food Bioact.* 2019;5:31–42.
  47. Liu W. y cols. Structure and integrity of liposomes prepared from milk- or soybean-derived phospholipids during in vitro digestion. *Food Res. Int.* 2012;48:499-506.
  48. Emami S. y cols. Liposomes as carrier vehicles for functional compounds in food sector. *J. Exp. Nanosci.* 2016;11:737-59.
  49. Jin H.H. y cols. Curcumin liposomes prepared with milk fat globule membrane phospholipids and soybean lecithin. *J. Dairy Sci.* 2016;99:1780-90.
  50. Khanniri E. y cols. Application of liposomes in some dairy products. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2016;56:484-93.
  51. Price N. y col. Extraction of phospholipids from a dairy by-product (whey protein phospholipid concentrate) using ethanol. *J. Dairy Sci.* 2018;101:8778-87.
  52. Huang Z. y cols. Production of milk phospholipids-enriched dairy ingredients. *Foods* 2020; 9:263.

## INOCUIDAD MICROBIOLÓGICA DE LOS PRODUCTOS LÁCTEOS

**M. Belén Vargas-Salas<sup>1,2</sup> y Magaly Toro<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio de Microbiología y Probióticos, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Programa de Magister en Ciencias Veterinarias y Animales, Facultad de Cs. Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

### Resumen

---

La contaminación microbiológica es el aspecto más relevante en la inocuidad de productos lácteos y se han reportado múltiples brotes de enfermedades asociadas a ellos en todo el mundo. Los lácteos son ricos en nutrientes, muchos poseen un pH cercano a neutro y tienen una alta actividad de agua. Estas características son adecuadas para permitir la sobrevivencia y sustentar la proliferación de bacterias capaces de causar enfermedad en los seres humanos. El origen de estas bacterias es variado, pudiendo provenir del mismo animal productivo (vacas, cabras, ovejas, etc.), de procesos a los cuales los productos son sometidos, etc. El objetivo de este capítulo es entregar una visión general de la inocuidad microbiológica de los productos lácteos con el fin de que el lector conozca los potenciales riesgos que estos podrían representar para el consumidor en el caso de fallas en la producción y el procesamiento del producto. Dentro de los temas a tratar en el capítulo están las características que hacen a los lácteos alimentos de riesgo, el origen de la contaminación de los productos lácteos, los microorganismos transmitidos por los lácteos que han sido asociados a enfermedades humanas, cómo prevenir la contaminación de este tipo de productos y algunas tecnologías emergentes para el tratamiento de lácteos a baja temperatura.

#### Palabras claves:

Inocuidad, lácteos, leche cruda, patógenos transmitidos por los alimentos, contaminación microbiológica, enfermedades transmitidas por los alimentos.

### 1. Introducción

---

Los productos lácteos constituyen una importante fuente de nutrientes para la población

humana, contribuyendo a suplir requerimientos nutricionales y se les considera vitales para el desarrollo y crecimiento humano [1]. Sin embargo, estos productos son alimentos de riesgo

dado que diversos peligros pueden afectar su inocuidad y se han asociado a múltiples brotes de enfermedades transmitidas por los alimentos (ETA) [1-3].

El *Codex Alimentarius* define inocuidad como “la garantía de que un alimento no causará daño al consumidor cuando el mismo sea preparado o ingerido de acuerdo con el uso a que se destine” [4]. Esto implica que los alimentos no deben contener peligros en niveles que puedan afectar la salud del consumidor. Los peligros alimentarios se clasifican, según su naturaleza, en químicos, físicos o biológicos [5]. La mayoría de estos peligros no son observables a simple vista: bacterias (peligro biológico), residuos de medicamentos veterinarios (peligro químico) y otros pueden estar presentes en los lácteos [1,5]. Los peligros pueden contaminar los alimentos en cualquier etapa de la cadena productiva. En el caso de los lácteos, la contaminación puede provenir desde el alimento de los animales (piensos), de los propios animales, de malos manejos en los procesos de ordeña, almacenamiento y transporte de leche, del ambiente, etc. [1,2,5]. Dentro de los peligros biológicos, bacterias patógenas mesófilas pueden multiplicarse en los alimentos contaminados durante su exposición a temperaturas de abuso (o “zona de peligro”), incrementando el riesgo para la población.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 600.000 personas enferman cada año por enfermedades transmitidas por los alimentos (ETA) y 1,8 millones mueren, motivo por el cual las ETA son consideradas un problema de salud pública de relevancia mundial [6]. Desde este punto de vista, la leche y sus derivados son considerados alimentos de alto riesgo, especialmente para grupos susceptibles como niños pequeños, mujeres embarazadas, pacientes inmunocomprometidos, enfermos crónicos y adultos mayores [7]. Considerando estos antecedentes, este capítulo se enfocará en distintos aspectos asociados a la contaminación e inocuidad microbiológica de la leche y productos lácteos.

## 2. Factores intrínsecos de los productos lácteos que influyen en su contaminación

Muchos microorganismos viven normalmente en los alimentos [8] y una combinación favorable de factores intrínsecos permite un óptimo desarrollo bacteriano en los lácteos, determinando que estos productos sean perecederos y de rápido deterioro a temperatura ambiente [1]. Las bacterias patógenas también se multiplican en lácteos, asociándose frecuentemente a ETA aunque sin causar alteración en los alimentos [3,8]. Dentro de los factores intrínsecos más relevantes asociados a la multiplicación de microorganismos en los lácteos están:

### 2.1. Contenido de nutrientes

Las bacterias necesitan nutrientes básicos para su desarrollo y proliferación, y los lácteos contienen nutrientes en cantidades óptimas para sustentar la multiplicación bacteriana. Por lo tanto, no existe limitación nutritiva para la multiplicación bacteriana en este tipo de alimento [1,8].

### 2.2. Actividad de agua ( $A_w$ )

En términos prácticos, la actividad de agua es el agua libre, no ligada, disponible en los alimentos. La  $A_w$  va desde 0 a 1, y alimentos con baja  $A_w$  ( $A_w=0-0,69$ ) no permiten la proliferación de microorganismos [8]. Los microorganismos patógenos no proliferan en la leche en polvo ( $A_w=0,2$ ) [8,9]. Sin embargo, bacterias como *Cronobacter sakazakii* y *Salmonella* spp., pueden sobrevivir por meses a baja  $A_w$  y han sido recuperados desde leche y fórmulas infantiles en polvo [10, 11]. Los alimentos con  $A_w$  intermedia (0,7 a 0,89) permiten la multiplicación de mohos (desde  $A_w>0,82$ ) y de levaduras (desde  $A_w>0,86$ ). La leche condensada azucarada ( $A_w=0,83$ ), el dulce de leche ( $A_w=0,79$ ), y los quesos duros como el parmesano ( $A_w= 0,88-0,69$ ) entran en esta categoría [9]. Algunas bacterias patógenas (*Staphylo-*



*coccus aureus* y *Listeria monocytogenes*) se pueden multiplicar a  $A_w \geq 0,89$ , por lo que alimentos de  $A_w$  intermedia pueden ser riesgosos [8,9]. Los alimentos con alta  $A_w$  ( $A_w > 0,91$ ) permiten la proliferación de la mayoría de los microorganismos, especialmente de bacterias [8]. La leche líquida ( $A_w = 0,99$ ), la crema ( $A_w = 0,98$ ), y la mayoría de los quesos ( $A_w = 0,96$ ) son alimentos que permiten la multiplicación de microorganismos y son considerados los más riesgosos [9].

### 2.3. pH

El pH indica cuán ácida o alcalina es una solución. Sus valores van de 1 a 14, siendo 1 extremadamente ácido y 14 extremadamente alcalino; valores de 7 indican neutralidad [8]. Los microorganismos patógenos proliferan bien a pH neutro, y pH bajo 4,4 hace más difícil su desarrollo y sobrevivencia [8]. La leche tiene un pH de 6,7-6,9, y el pH de los quesos varía dependiendo de su variedad, pudiendo ir desde 4,1 a 6,5. Algunos alimentos fermentados como el yogurt y el kéfir pueden llegar a pH de 2,0-4,5 [8,12]. Los lácteos fermentados poseen microorganismos adicionados intencionalmente que producen ácido láctico como parte de su metabolismo, bajando el pH e inhibiendo el metabolismo de muchos microorganismos patógenos [8]. Dado que la mayoría de los lácteos presentan pH superiores a 4,5, estos no impiden la multiplicación bacteriana y los patógenos proliferan en ellos.

## 3. Origen de contaminación de los productos lácteos

Las características intrínsecas de los lácteos y su alta manipulación favorecen la presencia de virus, mohos, levaduras y bacterias [1,13]. Estos microorganismos tienen roles clave en la manufactura de lácteos, ya sea como productores del alimento (bacterias fermentadoras del yogurt, mohos que conceden propiedades organolépticas deseadas a los quesos, etc.), alterantes (deterioran y reducen vida útil) o patógenos (causan

enfermedades en la población humana) [14]. Al respecto, diversos factores influyen en la contaminación durante la cadena productiva láctea, incluyendo condiciones agrícolas, salud de los animales, condiciones higiénicas a lo largo del proceso, procesos tecnológicos, etc. [1, 2,13,15].

A continuación, revisaremos algunas de las etapas que influyen en la contaminación biológica de los lácteos:

### 3.1. Contaminación durante el ordeño

La leche es prácticamente estéril dentro de la glándula mamaria de animales productivos sanos. Sin embargo, microorganismos patógenos pueden contaminar la leche durante el ordeño [1,13]. Esta contaminación procede de varias fuentes: el epitelio alveolar de la glándula mamaria puede tener adheridos microorganismos comensales y patógenos, principalmente aquellos causantes de mastitis como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, etc. [2,16]. La piel de la ubre y la superficie de los pezones están en contacto directo con microorganismos ambientales del suelo y camas, incluyendo deposiciones, y pueden transportar elevadas cargas bacterianas (108-1010 ufc/g) [2]. La inadecuada limpieza e higiene de equipos de ordeño y del agricultor o manipulador de leche también influyen en la contaminación de la leche y se asocian a fallas en las buenas prácticas ganaderas [2,15,17].

### 3.2. Contaminación durante el almacenamiento y transporte de leche cruda

Puede ocurrir por fallas en las buenas prácticas ganaderas como, por ejemplo, higiene deficiente en equipos o en áreas de almacenamiento de leche [17]. La calidad del agua utilizada también puede ser una importante fuente de contaminación, en especial de *Pseudomonas spp.* [18]. Por otro lado, la leche se obtiene a la temperatura corporal del animal (38,5°C), temperatura ideal para la multiplicación de bacterias mesófilas (incluyendo patógenos), aumentando así el número de microorganismos de la leche y promoviendo la rápida alteración de la calidad y posiblemente

de la inocuidad del alimento, por lo tanto, es fundamental bajar la temperatura de la leche inmediatamente después del ordeño [1,8,13,15].

### 3.3. Contaminación durante el procesamiento

El procesamiento de los productos lácteos incluye una serie de pasos, muchas veces específicos para cada producto. Un paso común para muchos es la pasteurización, la que tiene por objeto destruir los patógenos vegetativos presentes en la leche [1,14]. Existen diversos tipos de pasteurización: la pasteurización de baja temperatura por largo tiempo (LTLT, 60°-65°C por 30 min), la pasteurización de alta temperatura por corto tiempo (HTST, 72°-73°C por 15 a 20 s), y la ultrapasteurización o esterilización de la leche (UHT) la que se realiza a temperaturas muy altas por pocos segundos (130°C -154°C por 2 a 8 s). El método UHT permite una esterilización comercial de la leche y entrega vida útil de meses sin necesidad de refrigeración [8,14]. La pasteurización u otro proceso de descontaminación de la leche se consideran puntos críticos de control en la industria láctea dado que es el proceso que asegura la inocuidad del alimento. Sin embargo, es posible que los productos se re-contaminen luego de la pasteurización, lo que se asocia a malas prácticas de higiene o manufactura durante el procesamiento, tales como una mala higiene de los manipuladores o fallas en los procesos de higienización de la planta de procesamiento, entre otras [1,17]. Una de las bacterias frecuentemente asociadas a la contaminación post pasteurización de los lácteos es *Listeria monocytogenes*, la que es capaz de vivir en biopelículas en las plantas de procesamiento de alimentos y se multiplica a temperaturas tan bajas como -1°C [14,19]. Una vez que esta bacteria se ha establecido en un área es muy difícil de eliminar, por lo que su relevancia es crítica en la industria de alimentos [1].

## 4. Zoonosis de importancia en el ganado lechero

Se define zoonosis como una enfermedad o infección que es transmitida desde los animales vertebrados al hombre y pueden ser provocadas por virus, parásitos, bacterias, etc. [5]. Los lácteos y, en especial, los no pasteurizados, han sido históricamente vehículos de zoonosis. Antes de los programas masivos de erradicación y control de enfermedades zoonóticas en el ganado lechero y de la masificación de la pasteurización de la leche, las bacterias zoonóticas más importantes asociadas a lácteos eran *Mycobacterium bovis*, *Brucella abortus* y *Coxiella burnetii*. Estas 3 bacterias están bajo control en países desarrollados, pero son endémicas en algunos países latinoamericanos [1]. Actualmente, la lista de patógenos transmitidos por la leche consideran microorganismos que viven normalmente en el intestino del ganado lechero sin causarles enfermedad o microorganismos ambientales [2].

A continuación, se revisan brevemente los aspectos más relevantes de las bacterias patógenas transmitidos por lácteos.

***Brucella spp.*:** La brucelosis es una enfermedad causada por bacterias de la Familia *Brucella spp.*, en especial por *B. abortus* (bovinos) y *B. melitensis* (cabras) y también es conocida como "Fiebre de Malta" [20]. Los síntomas incluyen fiebre ondulante, con debilidad muscular y malestar extremos, pérdida de peso, entre otros [20-22]. Los casos humanos se producen principalmente por la ingesta de productos contaminados como leche no pasteurizada y productos elaborados con ésta [22,23]. Se le considera una zoonosis endémica de países de África, Asia y América Latina [24-26]. En México se reportan 2.200 casos humanos nuevos al año atribuidos principalmente al consumo de queso fresco o leche cruda [27]. Una revisión reciente informó valores de detección de *Brucella spp.* en bovinos en países de América Latina; menos de 1% en Uruguay y Chile; entre 2 y 4% en Argentina, Bolivia y Paraguay; y, en Brasil entre 0,06% en el sur y 10,20% en el nor-

te [26]. La brucelosis caprina también está presente en varios países latinoamericanos [26]: en Ecuador, 11,2% de los caprinos estudiados tenía anticuerpos contra *B. melitensis* [21].

***Mycobacterium bovis* (Tuberculosis zoonótica):** Actualmente, un bajo porcentaje de las tuberculosis humanas se producen por *Mycobacterium bovis* (1,4% a nivel mundial), el agente de la tuberculosis bovina [28]. Los síntomas son similares a la tuberculosis humana: fiebre, pérdida de peso y otros signos dependiendo de dónde se aloje la bacteria [28]. Se le considera erradicada en países desarrollados gracias a los controles de animales y a la masificación de la pasteurización de la leche. Recientemente se han detectado casos humanos asociados a la exposición laboral y al consumo de leche cruda en Brasil [29]. Existen planes de erradicación en varios países latinoamericanos, incluyendo Uruguay, Chile y Argentina. A pesar de ello, aún se detecta *Mycobacterium bovis* en animales de producción de países latinoamericanos [24,29-32].

***Coxiella burnetii* (Fiebre Q):** Causante de la Fiebre Q, endémica en ganado bovino, caprino y ovino en la mayor parte del mundo [33]. Produce síntomas como diarrea, fiebre, mialgia, debilidad muscular, cefalea, neumonía, endocarditis crónica, etc. [34]. La transmisión a humanos se asocia al contacto directo con animales infectados, pero existe un riesgo menor asociado al consumo de lácteos no pasteurizados [34-36]. La bacteria puede permanecer viable más de 8 meses en queso en maduración en condiciones de acidez (4,9-5,4) y baja Aw (0,91-0,95) [36]. *C. burnetii* es el microorganismo vegetativo que es más resistente a las altas temperaturas en leche, por lo que se requiere una reducción de 5 log de *C. burnetii* para la validación de procesos de descontaminación de la leche [2,17]. Si bien no hay reportes recientes de *C. burnetii* asociada al consumo de lácteos, estudios latinoamericanos han detectado el agente en rebaños y leche. En 2015, el 55,1% de los animales de una lechería caprina en Brasil tenían anticuerpos contra la bacteria [37]. Entre 2010 y 2014, un estudio en Ecuador

determinó una prevalencia del 12,6% de *C. burnetii* en el ganado bovino de leche y multipropósito [38] y en 2017, un brote de fiebre Q afectó a trabajadores ganaderos del sur de Chile y la bacteria se aisló en leches de tanque [39].

Los antecedentes entregados muestran que estas tres zoonosis aún estarían presentes en Latinoamérica. Por lo tanto, un adecuado tratamiento de la leche es esencial para mantener los casos humanos bajo control. Además de los patógenos mencionados, existen otros microorganismos relevantes que son transmitidos por los alimentos y asociados frecuentemente a lácteos:

***Escherichia coli* diarreogénica:** *E. coli* es parte de la microbiota intestinal de animales sanos, por lo que su presencia en la leche cruda es un indicador de contaminación fecal y de higiene deficiente durante la producción pero también es causante de mastitis [40]. Algunas *E. coli* son patógenas para los humanos, destacando *E. coli* productora de toxinas Shiga (STEC), de gran impacto en la salud pública dado que causa brotes de ETA y es la principal causa del síndrome hemolítico urémico (SHU) en niños [41]. El ganado bovino es el principal reservorio de STEC y se han descrito brotes de enfermedad asociado al consumo de leche no pasteurizada contaminada [42]. En Francia, STEC O26 causó un brote con 16 casos de SHU en niños. La enfermedad se asoció a queso blando de leche cruda [43]. En Argentina, un estudio retrospectivo indicó que 10% de los casos de SHU habían consumido leche sin pasteurizar [41]. En Brasil, se ha aislado STEC desde alimentos: 0% a 31% en leche y de 0 a 14% en queso [42].

***Salmonella* spp.:** Se encuentra frecuentemente en el intestino de animales, por lo que es posible la contaminación de la leche cruda con heces del ganado [44]. La *Salmonellosis* cursa con gastroenteritis que puede llegar ser grave en grupos vulnerables y es una de las principales causas de ETA del planeta [6]. Se han descrito brotes ocasionados por *Salmonella* y asociados a lácteos en distintos países. Destaca un brote en el que

206 personas enfermaron entre 2018 y 2019 por el consumo de queso fresco importado desde México con *Salmonella* Newport [45]. Entre 2015-2016, quesos de leche cruda causaron un brote por *Salmonella* Dublín en Francia [46].

**Listeria monocytogenes:** Se ha encontrado en diversos productos lácteos convirtiéndose en un problema de salud pública debido a la gravedad de sus síntomas en mujeres embarazadas, lactantes, pacientes inmunocomprometidos y personas de la tercera edad [40,47,48]. La enfermedad cursa con fiebre, cefalea, meningoencefalitis, aborto en embarazadas, muerte, etc. [49,50]. En 2008, un brote causó 60 casos de listeriosis por consumo de quesos Brie y Camembert de cabra pasteurizados, con una letalidad de 34% en Chile [50] y en Perú se reportaron casos asociados al consumo de quesos no pasteurizados en niños en 2015, los cuales quedaron con secuelas neurológicas [49]. *L. monocytogenes* es un desafío para las empresas de alimentos ya que tiene la capacidad de proliferar a bajas temperaturas (se multiplica hasta temperaturas de -1°C) y persiste en el ambiente de las plantas de procesamiento gracias a la formación de biopelículas [19]. Se reporta frecuentemente que contaminan productos listos para el consumo, incluyendo lácteos. En Costa Rica, se reportó en 2009 el aislamiento de *L. monocytogenes* desde queso “tierno” [51]. En Chile, se encontró *L. monocytogenes* en helados (3,5%) y queso blando (0,8%) en 2001 [52], y en 2015 se reportó la presencia de la bacteria en 40% de muestras de queso analizadas (n=46) [53].

**Campylobacter spp.:** *C. jejuni* es la especie que se detecta con mayor frecuencia en la leche debido a su presencia habitual en el tracto intestinal del ganado bovino [2,54]. La bacteria causa una gastroenteritis dolorosa, que puede llevar a la muerte en pacientes inmunodeprimidos y dejar secuelas como el Síndrome de Guillain-Barré. El patógeno no prolifera en la leche cruda, pero la leche cruda o insuficientemente tratada ha sido causa frecuente de brotes masivos de campylobacteriosis en humanos [2,55]. Por ejemplo,

un brote de campylobacteriosis causó 69 casos en 2016 y el microorganismo se aisló desde una máquina expendedora de leche no pasteurizada en Inglaterra [55], y en Estados Unidos, 99 casos de campylobacteriosis fueron asociados al consumo de leche cruda de una lechería en Utah en 2014 [56].

**Staphylococcus aureus:** Esta bacteria puede causar mastitis subclínica, por lo que no se observan signos ni cambios en leche o el animal. Su toxina causa enfermedad en humanos y esta se produce y transmite a través de los alimentos, causando intoxicación alimentaria [57]. Además, se estima que el 30% de la población humana es portadora del patógeno. En 2007 ocurrió un brote de *S. aureus* atribuido a leche ultra pasteurizada, que afectó a 3 ciudades de Paraguay con 400 afectados y 60 hospitalizaciones. Se identificó a la leche como fuente de intoxicación y a un operario de la línea de producción como origen de la contaminación [58] y en 2014, se detectó *S. aureus* coagulasa positivo por sobre los niveles permitidos por norma paraguaya en 79,2%, y 38,5% de los lotes de queso estudiados [59].

**Bacillus cereus:** Microorganismo esporulado, ampliamente distribuido en el ambiente. Ha sido frecuentemente encontrado en alimentos en polvo, se ha encontrado en leche en polvo y quesos [60,61]. Produce tanto infección como intoxicaciones alimentarias debido a su producción de toxinas. En 2018 se reportó el aislamiento de *B. cereus* desde productos lácteos como bebidas UHT, queso, queso Requeijão, latas de leche y leche cruda en Brasil [62] y en Chile se detectó su presencia en un alto porcentaje de las premezclas destinadas a los niños a través del sistema de alimentación escolar: leche en polvo (34,5%), sustituto lácteo (51,5%), budín de leche (46,3%), etc. [61].

**Cronobacter sakazakii:** Patógeno emergente que puede causar enfermedades mortales principalmente en lactantes, cursando con encefalitis y meningitis. A la fecha, se ha asociado principalmente a ingestión de fórmulas infantiles re-

constituidas [2]. Sobrevive a muy baja actividad de agua y forma biopelículas en condiciones ambientales estresantes [10,63]. Esta es una bacteria ambiental que contamina los alimentos una vez procesados [2]. La bacteria ha sido aislada desde lácteos en Brasil [10] y en Chile se detectó su presencia en dos muestras de fórmulas infantiles importadas en polvo en 2017. Ambas marcas eran distribuidas en la mayoría de los países de América [64].

Existen otros patógenos que también se han asociado al consumo de lácteos, en especial a los producidos con leche sin pasteurizar. Por ejemplo: *Yersinia paratuberculosis* y *Yersinia enterocolitica*, esta última se ha aislado desde leche cruda bovina en Ciudad de México con prevalencia por establo del 25% [65,66]. *Leptospira* spp. también podría transmitirse por la leche y el patógeno se ha aislado desde animales en el sur de Chile y se ha detectado un alto número de animales con anticuerpos en algunos predios (75%) [67,68]. *Arcobacter* spp. es un patógeno emergente, que se transmite por los alimentos y el agua. Se ha encontrado en granjas lecheras y en dispensadoras automáticas de leche cruda en Italia [69]. Otras bacterias que se podrían transmitir por el consumo de lácteos son *Clostridium botulinum*, *Cryptosporidium* spp. (parásito unicelular) [7] y *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis causante de la paratuberculosis en bovinos y posible causa de enfermedad de Crohn en humanos [8,70]. Por último, se debe destacar que se han aislado bacterias resistentes a los antimicrobianos desde lácteos: *E. coli* resistente en leche de granja y quesos en Alemania [71], *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) en leche cruda del norte de Grecia y en tanques de leche de cabras y vacas en República Checa [72,73]. Estos hallazgos sugieren que, dado que la resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública trascendental para todo el planeta y a que se han encontrado este tipo de bacterias en lácteos, debiera evaluarse el riesgo de este tipo de contaminación en alimentos.

Si bien no hay muchos estudios acerca de la contaminación de lácteos en Latinoamérica, los

siguientes estudios publicados en revistas científicas entregan una visión de la contaminación multipatógeno de lácteos en la zona:

- San José, Costa Rica (2008) Estudio de la calidad microbiológica de leche cruda (n=25) y queso de cabra de leche pasteurizada (n=15). Se encontró *S. aureus* en bajos recuentos, y *Salmonella* y *Listeria monocytogenes* estaban ausentes [74].
- Guadalajara, México (2012). Los resultados indicaron que muestras de queso Panela (fresco) estaban contaminadas con *Salmonella* spp. (34%), *E. coli* O157:H7 (16%), *L. monocytogenes* (6%), mientras que los porcentajes de contaminación del queso Adobera (fresco) eran 20% para *Salmonella* spp., 4% con *E. coli* O157 O157:H7, y 12% con *L. monocytogenes*. Casi la mitad de los quesos analizados en este estudio (46%) estaba contaminado con al menos uno de los patógenos estudiados [75].
- Tunja, Boyacá, Colombia (2019). Se analizaron 31 muestras de queso campesino y de hoja. Se encontró *L. monocytogenes* (3,6%), *Salmonella* Typhi (3,1%) presentes y *S. aureus* (38,7%) fue detectada en niveles superiores a lo aceptado por la norma técnica del país. Según parámetros de calidad, sólo 6% de las muestras analizadas resultaron aptas para el consumo humano [76].

## 5. Prevención de enfermedades transmitidas por lácteos

Si bien, la contaminación de los lácteos es multifactorial, a continuación se entregan puntos clave con impacto sobre la inocuidad de lácteos.

### 5.1. Evaluación de la salud del animal

Primero, es necesario que la leche se obtenga desde animales sanos y, en especial, se debe evaluar la salud de la ubre ya que los microorganismos que causan mastitis también contaminan la leche. Por esto es necesario que el ordeñador evalúe la salud del animal y, en especial, de la glándula mamaria [1,17]. Esto va a disminuir

las posibilidades de contaminación de la leche. Aunque la mastitis clínica es evidente, la mastitis subclínica no lo es, ya que ni la ubre ni la leche presentan cambios visibles a simple vista [77]. Por lo tanto, es difícil asegurar que la leche no esté contaminada.

### 5.2. Buenas prácticas ganaderas y de higiene (BPG y BPH)

Mucha de la contaminación de la leche puede ser evitada a través de BPG y BPH, en las que se considere una limpieza adecuada de los trabajadores, de los implementos, del ambiente de ordeño y procesamiento, etc. [15,17]. En las plantas de procesamiento, la leche y otros productos lácteos se pueden volver a contaminar luego de los tratamientos para eliminar patógenos, por lo que la prevención es fundamental [2]. Recordemos que existen bacterias patógenas que están en variados ambientes y que pueden contaminar la leche. Para esto es necesario que se cumpla con adecuados planes de aseo y sanitización del lugar de elaboración de los alimentos, entre otros. El uso de agua de buena calidad para es-

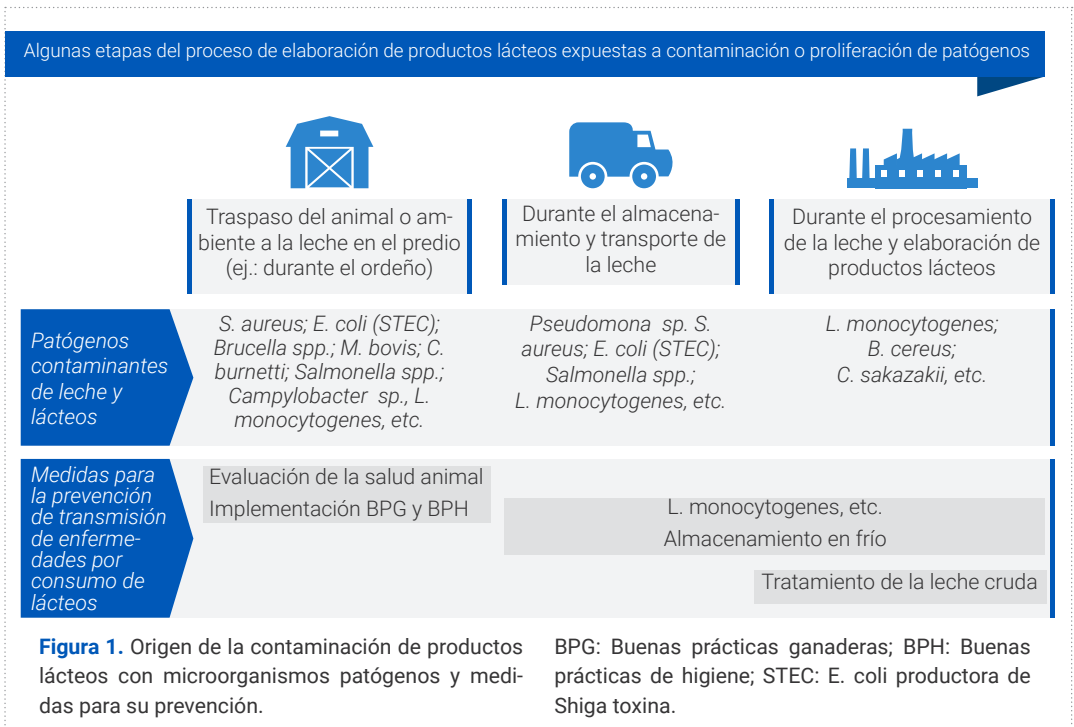
tas actividades es fundamental [17].

### 5.3. Almacenamiento en frío

La mayoría de los productos lácteos necesitan ser envasados y almacenados a temperaturas que restrinjan la multiplicación bacteriana, por lo que es fundamental para su inocuidad, tanto a nivel de producción primaria como a nivel del consumidor ya que los lácteos expuestos a temperaturas de abuso pueden deteriorarse rápidamente [15]. En el hogar, un almacenamiento según las instrucciones del fabricante ayudará a mantener la inocuidad de estos productos [1,13].

### 5.4. Tratamiento de la leche cruda

como se explicó anteriormente, no es posible asegurar que la leche ordeñada sea inocua, por lo tanto, la pasteurización y otras tecnologías equivalentes que aseguren una eliminación efectiva de los patógenos son la única forma de asegurar la inocuidad de los lácteos [1]. A continuación, se mencionan algunas de las tecnologías no térmicas para el tratamiento de leche cruda.



## 6. Tecnologías no térmicas para el tratamiento de leche cruda

Aunque las tecnologías térmicas han demostrado su efectividad asegurando la inocuidad de los lácteos, algunos consumidores prefieren lácteos que no hayan sido tratados por calor, ya que piensan que éstos últimos son más saludables [1]. Sin embargo, el consumo de lácteos no tratados no es seguro para la salud humana. A consecuencia, se está investigando la utilidad de tecnologías no térmicas para la obtención de leche segura. Dentro de ellas, existen dos tecnologías emergentes que están siendo masificadas o evaluadas para su implementación en la industria láctea:

### 6.1. Altas presiones hidrostáticas (HPP)

En esta tecnología se aplican altas presiones dañando irreversiblemente la membrana de células vegetativas en la leche, pero no destruye esporas, por lo que la leche tratada por HPP no es completamente segura y pueden existir riesgos a la salud de las personas [17,78]. Aumenta la vida útil de la leche de manera similar a la leche pasteurizada y logra 10 días de vida útil. Sin embargo, el equipo es costoso y requiere de una gran cantidad de energía, por lo que no se le considera práctica para su uso en industrias pequeñas ni medianas [79]. Un estudio reciente demostró la utilidad de HPP para reducir la carga de patógenos (*E. coli* patogénica, *Salmonella* y *L. monocytogenes*) en 5 log (requerido para validación del método) y con calidad organoléptica similar a la de la leche cruda. El tratamiento también extendió la vida útil al reducir el recuento total de bacterias causantes de deterioro y mantuvo los atributos de calor y textura [78].

### 6.2. Luz UV

Permite obtener alimentos mínimamente procesados y que son a la vez seguros microbiológicamente, con efectos menores sobre sus pro-

piedades nutricionales y sensoriales. Tiene bajo costo operativo, de mantención e instalación por lo que es una buena opción para algunos alimentos. Sin embargo, la luz UV posee un bajo poder de penetración restringiendo su uso [80,81]. Estudios en lácteos indican que logra bajar la concentración de patógenos en más de 5 log en leche descremada [82] y que extiende significativamente la vida útil de quesos [81]. Además, también ha sido utilizada con fines diferentes a la reducción de patógenos, como el desarrollo de nuevos productos lácteos ricos en vitamina D3, eliminación o control de contaminación posterior al procesamiento, desinfección de superficies en contacto con alimentos, etc. [83,84].

## 7. Conclusión

Los lácteos, además de aportar diversos nutrientes, son considerados beneficiosos para el ser humano durante todo el ciclo vital. Sin embargo, estos alimentos podrían estar contaminados con microorganismos (principalmente bacterias) patógenos y generar ETA. Los programas de erradicación de enfermedades animales y el uso de tratamientos térmicos de la leche han permitido una dramática disminución de la transmisión de enfermedades como la tuberculosis y la brucelosis. Sin embargo, los lácteos se pueden contaminar con patógenos humanos que no causan enfermedades en animales o que están en el ambiente. Estas bacterias pueden ser controladas, mas no erradicadas, a través de programas de buenas prácticas higiénicas en la producción primaria de la leche. A la fecha, solo tratamientos tecnológicos que aseguren la destrucción de patógenos pueden asegurar la inocuidad de los lácteos, por lo tanto, el consumo de leche cruda y productos elaborados con ella son de riesgo. El desarrollo de nuevas tecnologías para la eliminación de patógenos de la leche sin el uso de altas temperaturas permitiría la entrega de un producto inocuo, sin embargo, estas técnicas necesitan ser validadas antes que la industria pueda adoptar su uso.

## Referencias

1. FAO [Food and Agriculture Organisation]. Milk and milk products in human nutrition. E. Muehlhoff, A. Bennett and D. McMahon. Rome. Food and Agriculture Organisation of the United Nations. 2013. [www.fao.org/docrep/018/i3396e/i3396e.pdf](http://www.fao.org/docrep/018/i3396e/i3396e.pdf) [accedido el 07/05/2019]
2. Van Asselt E.D. y cols. Overview of food safety hazards in the European dairy supply chain. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*. 2017;16:59-75.
3. Gould L.H. y cols. Outbreaks attributed to cheese: differences between outbreaks caused by unpasteurized and pasteurized dairy products, United States, 1998-2011. *Foodborne Pathog. Dis.* 2014;11:545-551.
4. FAO [Food and Agriculture Organisation]. Inocuidad Alimentaria. <http://www.fao.org/food-safety/es/> [accedido el 04/02/2020].
5. FAO [Food and Agriculture Organisation]. Peligros para la salud. <http://www.fao.org/dairy-production-products/products/peligros-para-la-salud/es/> [accedido el 03/02/2020].
6. PLOS collections. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases. 2015. <http://collections.plos.org/ferg2015>. [Accedido el 28/12/2019].
7. CDC [Centers for Disease Control and Prevention]. Leche cruda (sin pasteurizar). 2019. <https://www.cdc.gov/spanish/especialescdc/lechecruda/index.html>. [Accedido el 03/02/2020].
8. Jay J.M. y cols. *Modern Food Microbiology*, 7th ed. 2004. Corr. 2nd printing 2006 ed. New York, NY, United States: Springer-Verlag New York Inc.; 2006.
9. Schmidt SJ, Fontana AJ, Jr. Appendix E: Water Activity Values of Select Food Ingredients and Products. In: G.V. Barbosa-Cánovas AJF, S.J. Schmidt and T.P. Labuza, editor. *Water Activity in Foods*. 2008.
10. Scudeller Umeda N. y cols. Phenotypic characterization of *Cronobacter* spp. strains isolated from foods and clinical specimens in Brazil. *Food Res. Int.* 2017;102:61-67.
11. Gunn L. y cols. Molecular characterization of *Salmonella* serovars Anatum and Ealing associated with two historical outbreaks, linked to contaminated powdered infant formula. *Front Microbiol.* 2016;7:1664-1664.
12. Dairy Food Safety Victoria. Technical Information note: measuring pH. <https://www.dairysafe.vic.gov.au/publications-media/technical-information-notes/product/410-measuring-ph/file> [Accedido el 03/02/2020]
13. Alonso Lebrero E. y cols. Informe del comité científico de la agencia española de consumo, seguridad alimentaria y nutrición (AECOSAN) sobre los riesgos microbiológicos asociados al consumo de leche cruda y productos lácteos elaborados a base de leche cruda. *Revista del comité científico AECOSAN*. 2015 (21).
14. Boor K.J. y cols. A 100-Year Review: Microbiology and safety of milk handling. *J. Dairy Sci.* 2017;100:9933-9951.
15. Ledo J. y cols. A customized assessment tool to differentiate safety and hygiene control practices in emerging dairy chains. *Food Control.* 2020;111:107072.
16. Reyes-Jara A. y cols. Antibacterial Effect of Copper on Microorganisms Isolated from Bovine Mastitis. *Front Microbiol.* 2016;7:626.
17. Joint FAO/WHO Codex Alimentarius Commission. Code of hygienic practice for milk and milk products CAC/RCP-57. 2009. Rome :World Health Organization: Food and Agriculture Organization of the United Nations.
18. Nucera D.M. y cols. Dissemination and Persistence of *Pseudomonas* spp. in small-scale dairy farms. *Ital. J. Food Saf.* 2016;5:5652-5652.
19. Quesille-Villalobos A.M. y cols. The combined effect of cold and copper stresses on the proliferation and transcriptional response of *Listeria monocytogenes*. *Front Microbiol.* 2019;10:612.
20. Dadar M. y cols. Human brucellosis caused by raw dairy products: A review on the occurrence, major risk factors and prevention. *Int. J. Food Microbiol.* 2019;292:39-47.
21. Ron-Román J. y cols. The unexpected discovery of *Brucella abortus* Buck 19 vaccine in goats from Ecuador underlines the importance of biosecurity measures. *Trop. Anim. Health Prod.* 2017;49:569-574.
22. Olivares R. y cols. Brucellosis in Chile: Description of a series of 13 cases. *Rev. Chilena Infectol.* 2017;34:243-247.
23. Saddique A. y cols. Acute febrile illness caused by *Brucella abortus* infection in humans in Pakistan. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019;16.
24. Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria [SENASA]. La prevención de zoonosis en bovinos adiciona calidad e inocuidad a la leche producida en los tambos argentinos. 2015. <http://www.senasa.gov.ar/senasa-comunica/infografias/la-prevencion-de-zoonosis-en-bovinos-adiciona-calidad-e-inocuidad-la-leche-producida-en-los-tambos> [Accedido el 03/02/2020].
25. Negrón M.E. y cols. Notes from the Field: Human *Brucella abortus* RB51 Infections Caused by Consumption of Unpasteurized Domestic Dairy Products - United States, 2017-2019. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2019;68:185-185.
26. Aznar M.N. y cols. Bovine brucellosis in Argentina and bordering countries: update. *Transbound Emerg. Dis.* 2014;61:121-133.
27. Guzmán-Hernández R.L. y cols. Brucellosis: zoonosis de importancia en México. *Rev. Chilena Infectol.* 2016;33:656-662.
28. CDC [Centers for Disease Control and Prevention]. *Mycobacterium bovis* (tuberculosis bovina) en seres humanos. 2013. [https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/pdf/m-bovis\\_spanish\\_mcb.pdf](https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/pdf/m-bovis_spanish_mcb.pdf). [Accedido el 03/02/2020].



29. Silva M.R. y cols. Risk factors for human Mycobacterium bovis infections in an urban area of Brazil. Mem. I. Oswaldo Cruz 2018;113:e170445-e170445.
30. Bigi M. y cols. Analysing nonsynonymous mutations between two Mycobacterium bovis strains with contrasting pathogenic profiles. Vet. Microbiol. 2019;239:108482-108482.31.
31. Echeverría G. y cols. Prevalence of bovine tuberculosis in slaughtered cattle identified by nested-PCR in abattoirs from two dairy areas of Ecuador. Trop. Anim. Health Prod. 2014;46:1015-1022.
32. Picasso C. y cols. Epidemiological investigation of bovine tuberculosis outbreaks in Uruguay (2011-2013). Prev. Vet. Med. 2017;138:156-161.
33. Galiero A. y cols. Occurrence of Coxiella burnetii in goat and ewe unpasteurized cheeses: Screening and genotyping. Int. J. Food Microbiol. 2016;237:47-54.
34. Roest H.I.J. y cols. Clinical microbiology of Coxiella burnetii and relevant aspects for the diagnosis and control of the zoonotic disease Q fever. Vet. Q. 2013;33:148-160.
35. Gale P. y cols. Q fever through consumption of unpasteurised milk and milk products - a risk profile and exposure assessment. J. Appl. Microbiol. 2015;118:1083-1095.
36. Barandika J.F. y cols.. Viable Coxiella burnetii in hard cheeses made with unpasteurized milk. Int. J. Food Microbiol. 2019;303:42-45.
37. de Oliveira J.M.B. y cols.Coxiella burnetii in dairy goats with a history of reproductive disorders in Brazil. Acta Trop. 2018;183:19-22.
38. Carbonero A. y cols.Coxiella burnetii seroprevalence and associated risk factors in dairy and mixed cattle farms from Ecuador. Prev. Vet. Med.. 2015;118:427-435.
39. Cornejo J. y cols. Identification of Coxiella burnetii in tank raw cow milk: first findings from Chile. Vector Borne Zoonotic Dis. 2019;10.1089/vbz.2019.2535.
40. Jansen W. y cols. Foodborne diseases do not respect borders: Zoonotic pathogens and antimicrobial resistant bacteria in food products of animal origin illegally imported into the European Union. Vet. J. 2019;244:75-82.
41. Rivero M. y cols. Epidemiology of hemolytic uremic syndrome in two regions of Buenos Aires Province. Medicina-Buenos Aire. 2013;73:127-135.
42. Castro V.S. y cols. Shiga-Toxin Producing Escherichia coli in Brazil: A Systematic Review. Microorganisms. 2019;7:137.
43. Jones G. y cols. Outbreak of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) O26 paediatric haemolytic uraemic syndrome (HUS) cases associated with the consumption of soft raw cow's milk cheeses, France, March to May 2019. Euro Surveill. 2019;24:1900305.
44. Ferrari R.G. y cols. Worldwide epidemiology of Salmonella serovars in animal-based foods: a meta-analysis. Appl. Environ. Microbiol. 2019;85:e00591-00519.
45. Plumb I.D. y cols. Outbreak of Salmonella Newport infections with decreased susceptibility to azithromycin linked to beef obtained in the united states and soft cheese obtained in Mexico - United States, 2018-2019. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.2019;68:713-717.
46. Ung A. y cols. Disentangling a complex nationwide Salmonella Dublin outbreak associated with raw-milk cheese consumption, France, 2015 to 2016. Euro Surveill. 2019;24:1700703.
47. Nichols M. y cols. Short communication: Multi-state outbreak of Listeria monocytogenes infections retrospectively linked to unpasteurized milk using whole-genome sequencing. J. Dairy Sci. 2020;103:176-178.
48. Toledo V. y cols. Genomic diversity of Listeria monocytogenes isolated from clinical and non-clinical samples in Chile. Genes. 2018;9.
49. Valdivia-Tapia MdC y cols . Meningitis por Listeria monocytogenes en niñas inmunocompetentes: queso no pasteurizado como probable causa de infección. Rev. Chil. Infectol. 2015;32:464-466.
50. Costa M. y cols. Inocuidad microbiológica de quesillos comerciales y artesanales expendidos en Chillán. Rev. Chil. Nutr. 2016;43:172-179.
51. Chaves C. y Arias M.L. Characterization of Listeria monocytogenes isolates obtained from raw cheese samples acquired from different Costa Rican producer zones. Arch. Latinoam. Nutr. 2009;59:66-70.
52. Cordano A.M. y Rocourt J. Occurrence of Listeria monocytogenes in food in Chile. Int. J. Food Microbiol.. 2001;70:175-178.
53. Montero D. y cols. Molecular epidemiology and genetic diversity of Listeria monocytogenes isolates from a wide variety of ready-to-eat foods and their relationship to clinical strains from listeriosis outbreaks in Chile. Front Microbiol. 2015;6:384-384.
54. Fernández H. y Hirschfeld M. Occurrence of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli and their biotypes in beef and dairy cattle from the south of Chile. Braz. J. Microbiol. 2009;40:450-454.
55. Kenyon J. y cols. Campylobacter outbreak associated with raw drinking milk, North West England, 2016. Epidemiol. Infec. 2020;148:e13-e13.
56. Davis K.R. y cols. Campylobacter jejuni infections associated with raw milk consumption – Utah, 2014. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2016;65:301-305.
57. Thongratsakul S. y cols. Prevalence and characterization of Staphylococcus aureus isolated in raw milk from cows in Hokkaido, Japan. Trop. Anim. Health Prod. 2019;10.1007/s11250-11019-02169-11256.
58. Weiler N. y cols. Brote de intoxicación alimentaria asociado al consumo de leche ultrapasteurizada en la República del Paraguay. Rev. Argent. Microbiol. 2011;43:33-36.
59. Sosa L. Y Giménez G. Recuento de Staphylococ-

- cus coagulasa positiva en el queso Paraguay comercializado en el mercado municipal de la ciudad de San Lorenzo y su sensibilidad a tres antimicrobianos, año 2014. Compendio de Ciencias Veterinarias. 2016;6:24-30.
60. Adame-Gómez R. y cols. Prevalence of the strains of *Bacillus cereus* group in artisanal Mexican cheese. *Foodborne Pathog. Dis.* 2020;17:8-14.
  61. Reyes J.E. y col. Prevalence of *Bacillus cereus* in dried milk products used by Chilean School Feeding Program. *Food Microbiol.* 2007;24:1-6.
  62. Rossi G.A.M. y cols. Comparative genomic survey of *Bacillus cereus* sensu stricto isolates from the dairy production chain in Brazil. *FEMS Microbiol. Lett.* 2018;365:10.1093/femsle/fnx1283.
  63. Aly M.A. y cols. Whole genome sequencing-based comparison of food isolates of *Cronobacter sakazakii*. *Front Microbiol.* 2019;10:1464-1464.
  64. Parra-Flores J. y cols. *Cronobacter sakazakii* and microbiological parameters in dairy formulas associated with a food alert in Chile. *Front Microbiol.* 2018;9:1708-1708.
  65. Castro H. y cols. Genomic epidemiology and phenotyping reveal on-farm persistence and cold adaptation of raw milk outbreak-associated *Yersinia pseudotuberculosis*. *Front Microbiol.* 2019;10:1049-1049.
  66. Bernardino-Varo L. y cols. Prevalence of *Yersinia enterocolitica* in raw cow's milk collected from stables of Mexico City. *J. Food Prot.* 2013;76:694-698.
  67. Salgado M. y cols. Isolation of *Leptospira interrogans* serovar Hardjoprajitno from a calf with clinical leptospirosis in Chile. *BMC Vet. Res.* 2015;11:66-66.
  68. Salgado M. y cols. A cross sectional observational study to estimate herd level risk factors for *Leptospira* spp. serovars in small holder dairy cattle farms in southern Chile. *BMC Vet. Res.* 2014;10:126-126.
  69. Traversa A. y cols. *Arcobacter* spp. in raw milk from vending machines in Piedmont and occurrence of virulence genes in isolates. *Ital. J. Food Saf.* 2019;8:7859-7859.
  70. Espeschit I.F. y cols. Paratuberculosis in Latin America: a systematic review. *Trop. Anim. Health Prod.* 2017;49:1557-1576.
  71. Kaesbohrer A. y cols. Diversity in prevalence and characteristics of ESBL/pAmpC producing *E. coli* in food in Germany. *Vet. Microbiol.* 2019;233:52-60.
  72. Papadopoulos P. y cols. *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in bulk tank milk, livestock and dairy-farm personnel in north-central and north-eastern Greece: Prevalence, characterization and genetic relatedness. *Food Microbiol.* 2019;84:103249-103249.
  73. Tegegne H.A. y cols. Detection and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from bulk tank milk of cows, sheep, and goats. *Foodborne Pathog. Dis.* 2019;16:68-73.
  74. Araya V. y cols. Bacteriological evaluation of goat milk and cheese distributed in the Metropolitan Area of San José, Costa Rica. *Arch. Latinoam. Nutr.* 2008;58:182-186.
  75. Torres-Vitela M.R. y cols. Incidence of *Salmonella*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* O157:H7, and *Staphylococcal enterotoxin* in two types of Mexican fresh cheeses. *J. Food Prot.* 2012;75:79-84.
  76. Merchán N. y cols. Determinación de la inocuidad microbiológica de quesos artesanales según las normas técnicas colombianas. *Rev. Chil. Nutr.* 2019;46:288-294.
  77. Royster E. y Wagner S. Treatment of mastitis in cattle. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2015;31:17-46, v.
  78. Stratakos A.C. y cols. Effect of high pressure processing on the safety, shelf life and quality of raw milk. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 2019;52:325-333.
  79. Mukhopadhyay S. y Ukuku D.O. The role of emerging technologies to ensure the microbial safety of fresh produce, milk and eggs. *Curr. Opin. Food Sci.* 2018;19:145-154.
  80. Gunter-Ward D.M. y cols. Efficacy of ultraviolet (UV-C) light in reducing foodborne pathogens and model viruses in skim milk. *J. Food Process. Pres.* 2018;42:e13485.
  81. Lacivita V. y cols. Surface UV-C light treatments to prolong the shelf-life of Fiordilatte cheese. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 2016;36:150-155.
  82. Ward D.M. y cols. UV-C treatment on the safety of skim milk: Effect on microbial inactivation and cytotoxicity evaluation. *J. Food Process. Eng.* 2019;42:e12944.
  83. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Safety of UV-treated milk as a novel food pursuant to Regulation (EC) No 258/97. *EFSA J.* 2016;14:4370.
  84. Lim W. y Harrison M.A. Effectiveness of UV light as a means to reduce *Salmonella* contamination on tomatoes and food contact surfaces. *Food Control.* 2016;66:166-173.



### SECCIÓN 3

Lácteos: Avances en alimentación y nutrición

## FÓRMULAS LÁCTEAS ARTIFICIALES: IMPORTANCIA Y DESAFÍOS

María Constanza Riveros B.<sup>1</sup> y Cynthia Barrera R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

### Resumen

La leche materna es el alimento óptimo para los recién nacidos porque cubre todas sus necesidades biológicas y nutricionales, además de aportar factores inmunológicos y fortalecer el vínculo materno - hijo. Sin embargo, cuando la lactancia materna no es posible se requiere de fórmulas lácteas artificiales o sucedáneos comerciales de leche materna que cubran las necesidades nutricionales del lactante. Estas fórmulas se basan en leche de vaca, por lo cual es necesario modificar el contenido de proteínas, sodio y fósforo. Además, distintas fórmulas pueden variar con respecto a sus ingredientes y digestibilidad. Las fórmulas son elaboradas para lactantes sanos, pero también para lactantes prematuros o con problemas de sensibilidad, reflujo, intolerancia a la lactosa, gluten, entre otros. En este capítulo revisaremos la formulación recomendada para estos productos, así como una breve historia de cómo las fórmulas lácteas comenzaron a ser incorporadas en la alimentación infantil y cómo se modificaron sus distintos componentes para aproximarse a la leche materna en términos de calidad nutricional así como los requisitos para la formulación establecidas por diferentes organismos internacionales y el reglamento sanitario de los alimentos de Chile, que permiten tener las bases mínimas sobre la composición nutricional. Posteriormente se desarrollan los contenidos sobre el aporte energético, macronutrientes (características químicas y modificaciones estructurales si es una fórmula especial), micronutrientes (vitaminas y minerales) y otros nutrientes o componentes que, debido al avance de la investigación, se han hecho fundamentales de considerar como parte de la composición de estas fórmulas.

#### Palabras claves:

Fórmulas lácteas, fórmulas especiales, componentes nutricionales, fórmulas para prematuros.

### 1. Introducción

El ser humano es el único mamífero que uti-

liza de forma regular y continuada leche de otra especie. En el año 1500 a.C. el consumo de leche de vaca y otros mamíferos era una práctica habitual en todos los pueblos del viejo mundo,

la cual ha persistido hasta nuestros días [1]. Los primeros ensayos en alimentación infantil con leche de vaca de la era moderna se realizaron en el siglo XVII y ocasionaron una gran mortalidad [1]. Hasta el siglo pasado, los lactantes que no eran alimentados con el pecho fallecían en un porcentaje entre el 60-90%, sobre todo por contaminación bacteriana de la leche que se les administraba [1]. En la mitad del siglo XVIII, asociado a la Revolución Industrial la mujer accedió al trabajo y, paralelamente, se condujeron evaluaciones sistemáticas de leche de varias especies sin que se tradujera en cambios en la composición de las leches utilizadas [2]. No fue hasta finales del siglo XIX cuando se logró determinar la composición de la leche materna y de la leche de vaca mostrando las grandes diferencias en el contenido proteico y despertando la inquietud de generar fórmulas que pudieran cubrir las necesidades de energía y nutrientes [2]. En 1898, Heubner y Rubner publicaron un estudio del metabolismo y necesidades calóricas en niños y por primera vez la nutrición infantil planteó el enfoque según las necesidades calóricas del lactante y no según el volumen del estómago, como era habitual hasta entonces [2]. Además, la industria láctea ya había avanzado en los aspectos de inocuidad e higiene y desarrollaron la esterilización y pasteurización adecuada, así como técnicas que mejoraron las condiciones de manipulación y almacenamiento de la leche, aspecto que no existía a principios del siglo XIX, siendo así los biberones la principal causa de muerte en los lactantes durante el primer año de vida [3].

Poco a poco las fórmulas se fueron estableciendo como una alternativa válida y fueron llamadas como “adaptadas” puesto que su composición es similar a la leche humana desde el punto de vista nutritivo, es decir, similar aporte en energía, proteínas, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas y minerales aunque no en factores de protección intestinal frente a infecciones y riesgo de alergia, dado que la leche humana contiene gran cantidad de componentes bioactivos que ayudan a nutrir al recién nacido en desarrollo y

es considerada el “estándar de oro” para una nutrición temprana [2,3].

En adelante, lo que ocurrió fue la incorporación gradual de otros nutrientes a las fórmulas en respuesta a la presencia de deficiencias dentro de poblaciones infantiles. Fue así como al principio de la década de 1970, ya muy pocos lactantes eran amamantados, lo que hoy conocemos como el mayor experimento realizado en la especie humana [4]. Por otra parte, en el caso de niños nacidos de pre-término (menores a 37 semanas de gestación), quienes tienen necesidades aumentadas de energía, proteínas, grasas y de algunos micronutrientes como calcio y fósforo, si la lactancia materna no es suficiente, se establece el uso de fórmulas lácteas especiales [5].

Es sabido que en niños prematuros las intervenciones con nutrición precoz y mayor aporte de proteínas han documentado reducción de la restricción de crecimiento postnatal (RCPN), un mejor crecimiento craneano, mejor talla y mejor desarrollo evaluado a los 2 y a los 5 años [6]. También el neurodesarrollo se ha asociado al mejor cuidado nutricional y a mejores logros de crecimiento [5]. Por lo tanto, hoy tenemos fórmulas especiales para prematuros, más concentradas en energía, proteínas y micronutrientes. Debido a todo lo anterior, en 1981 la Comisión del *Codex Alimentarius* describe los componentes necesarios aprobados para ser incluidos en la fórmula infantil [3], lo cual ha tenido nuevas revisiones y ajustes en términos de las necesidades y nueva evidencia que ha surgido en la nutrición pediátrica [7]. Este capítulo en específico tiene como objetivo revisar en detalle aquellos componentes que actualmente se justifican a ser considerados en la formulación del producto, el cual tiene la gran tarea de suplir, al menos en los aspectos nutricionales mínimos, un alimento perfecto, todo con la finalidad de asegurar tanto el crecimiento como el desarrollo necesario en una etapa altamente susceptible como son los primeros 2 años de vida, cuando la leche materna no se encuentra disponible.

## 2. Características nutricionales de las fórmulas lácteas

Distintos comités de nutrición de sociedades encargadas de dar las directrices sobre la manera de alimentar a los recién nacidos y lactantes a nivel internacional, entre ellos la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP) y la American Academy of Pediatrics (AAP), así como la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida y, tras la introducción de la alimentación complementaria, seguir con el pecho tanto tiempo como lo desee la madre, afirmándose en el concepto de que la leche materna es el mejor alimento para el recién nacido y lactante [8-11]. Además, señalan que los niños menores de un año no se deben alimentar con leche de vaca cruda sin modificar o sin pasteurizar como sustituto de la leche humana, puesto que la leche no modificada no proporciona suficiente vitamina E, hierro o ácidos grasos esenciales, así como se ha establecido que el sistema digestivo de los bebés no puede manejar altos niveles de proteí-

nas, sodio y potasio, característicos de leche de vaca sin modificar [11]. De esta forma establecen que la nutrición adecuada es la que aporta los nutrientes básicos en las mismas proporciones que la leche materna [12].

Son precisamente los componentes nutricionales de la leche materna aquellos que las fórmulas lácteas intentan imitar, aunque aún no es posible igualarla en varios aspectos (**Figura 1**). Sin embargo, existen indicaciones que permiten establecer los componentes mínimos en la formulación de estas. Por ejemplo, en Chile el Reglamento Sanitario de los Alimentos (RSA) DS N° 977/96 (actualizado en enero 2019) en sus Artículos 494-496 define “fórmula de iniciación” como aquella que una vez reconstituida de acuerdo a las recomendaciones del fabricante está destinada a satisfacer todos los requerimientos nutricionales del lactante durante los primeros cuatro a seis meses de vida, aunque puede ser usada además de otros alimentos para lactantes hasta la edad de un año, con un aporte mínimo calórico de 60 kcal/100 ml y aporte proteico de 1,8 g/100 kcal; así como “fórmula de continuación” es aquella que forma parte de un esquema de alimentación mixta destinada al consumo de los lactantes de más de seis meses de edad con un aporte mínimo calórico de 60 kcal/100 ml y aporte proteico mínimo de 3 g/100 kcal [13].



### LECHE MATERNA → Ingredientes

Agua, Carbohidratos, Ácidos carboxílicos, Proteínas, Nitrógeno no proteico, Péptidos, Triglicéridos, Fosfolípidos, Esfingolípidos, Esteroles, Vitaminas, Minerales, Factores de crecimiento, Hormonas, Enzimas, Antiproteasas, Factores antimicrobianos.



### FÓRMULA ARTIFICIAL → Ingredientes

Agua, Carbohidratos, Proteínas, Grasas, Minerales, Vitaminas, Enzimas, Aminoácidos, Nucleótidos.

**Figura 1.** Nutrientes fundamentales presentes en la leche materna y fórmula artificial. Adaptado de Ahern y cols. [3].

Así, en las fórmulas lácteas existen seis ingredientes principales: carbohidratos, grasas, proteínas, vitaminas, minerales y otras sustancias nutritivas, cuyas recomendaciones actuales de componentes mínimos y máximos fueron definidas tanto por la ESPGHAN como por el RSA (Tablas 1 y 2). Otros componentes de crucial importancia para el desarrollo del niño en los primeros meses de vida también tienen cantidades definidas (Tabla 3). Un ejemplo es la colina, molécula precursora de acetilcolina, neurotransmisor involucrado en diversas funciones, entre las cuales se incluye la memoria y el control del músculo y que presenta beneficios en el desarrollo neurológico del lactante [14].

En el caso de las fórmulas para prematuros, estas fueron desarrolladas para cubrir requerimientos de prematuros de peso al nacimiento entre 1.000 y 2.000 g. Son más concentradas en proteínas (60%) y energía (20%) y en todos los

nutrientes, en comparación a las fórmulas de inicio y continuación [5]. Suelen llevar una mezcla de grasa vegetal y animal e ir enriquecidas en otros nutrientes como hierro, selenio, vitamina E, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, taurina y carnitina [5]. La relación calcio : fósforo en mMol es de 1,5:1 a 2:1, dada la menor absorción de calcio por vía oral [5]. Estas fórmulas están preparadas para que con 230 a 300 ml diarios, según la marca, se cubran las recomendaciones completas de vitaminas y minerales [5]. Todo esto se debe a que el niño pretérmino se caracteriza por tener una reserva muy escasa de nutrientes, unos requerimientos elevados de energía, agua y elementos nutricionales y serias alteraciones por inmadurez. A veces, también presentan enfermedades graves en los sistemas relacionados con la digestión, absorción, metabolismo y excreción de nutrientes [16].

Nutriente	ESPGHAN 2005 [4]	RSA 2019 [10]
Energía (kcal/100 ml)	60 – 70	60 – 70
Carbohidratos (g/100 kcal)	9 – 14	9 – 14
Proteínas (g/100 kcal)	1,8 – 3,0	1,8 – 3,0
Grasas totales (g/100 kcal)	4,4 – 6,0	4,4 – 6,0
Ácido Linoleico (g/100 kcal)	0,3 – 1,2	0,3 – 1,4
Ácido $\alpha$ -linolénico (mg/100 kcal)	50 – No especificado	50 – No especificado

**Tabla 1.** Actualización de normas específicas sobre contenidos mínimos y máximos de energía y macronutrientes en fórmulas artificiales de inicio para lactantes.

Nutriente (Vitaminas)	ESPGHAN 2005 <sup>[4]</sup>	RSA 2019 <sup>[10]</sup>
Vitamina A (ug/100 kcal)	60 – 180	60 – 80
Vitamina D (ug/100 kcal)	1 – 2,5	1 – 2,5
Tiamina (ug/100 kcal)	60 – 300	60 – 300
Riboflavina (ug/100 kcal)	80 – 400	80 – 500
Niacina (ug/100 kcal)	300 – 1.500	300 – 1.500
Ácido pantoténico (ug/100 kcal)	400 – 2.000	400 – 2.000
Vitamina B6 (mg/100 kcal)	35 – 175	35 – 175
Biotina (ug/100 kcal)	1,5 – 7,5	1,5 – 10
Ácido fólico (ug/100 kcal)	10 – 50	10 – 50
Vitamina B12 (ug/100 kcal)	0,1 – 0,5	0,1 – 1,5
Vitamina C (mg/100 kcal)	10 – 30	10 – 70
Vitamina K (ug/100 kcal)	4 – 25	4 – 27
Vitamina E (ug/100 kcal)	0,5 – 5,0	0,5 – 5,0
Hierro (mg/100 kcal)	0,3 – 1,3	0,45 – 3
Sodio (mg/100 kcal)	20 – 60	20 – 60
Potasio (mg/100 kcal)	60 – 160	60 – 180
Cloro (mg/100 kcal)	50 – 160	50 – 160
Calcio (mg/100 kcal)	50 – 140	50 – 140
Fósforo (mg/100 kcal)	25 – 90	25 – 100
Magnesio (mg/100 kcal)	5 – 15	5 – 15
Zinc (mg/100 kcal)	0,5 – 1,5	0,5 – 1,5
Cobre (ug/100 kcal)	35 – 80	35 – 120
Yodo (ug/100 kcal)	10- 50	10 – 60
Manganeso (ug/100 kcal)	1 – 50	1 – 100
Selenio (ug/100 kcal)	1 – 9	1 – 9

**Tabla 2.** Actualización de normas específicas sobre contenidos mínimos y máximos de micronutrientes (vitaminas y minerales) en fórmulas artificiales de inicio para lactantes.

Nutriente (Otras sustancias)	ESPGHAN 2005 <sup>[4]</sup>	RSA 2019 <sup>[10]</sup>
Colina (mg/100 kcal)	7 – 50	7 – 50
Mioinositol (mg/100 kcal)	4 – 40	4 – 40
L-carnitina (mg/100 kcal)	1,2 – No especificado	1,2 – No especificado

**Tabla 3.** Actualización de normas específicas sobre contenidos mínimos y máximos de otras sustancias en fórmulas artificiales de inicio para lactantes.



### 3. Componentes específicos de las fórmulas lácteas

Las fórmulas lácteas artificiales desde su creación hasta ahora han mostrado una evolución de la mano de la investigación científica, pero también al servicio de la necesidad de lactantes en su mayoría [2]. Su composición básica ha sido descrita en el punto anterior en términos de aporte energético y cantidad de macro y micronutrientes a incorporar. Sin embargo, en la medida que ha surgido la necesidad de enfrentar ciertas patologías, se han modificado también el aporte de estos componentes no sólo en cantidad sino también resguardando la calidad de la fuente de la cual provienen, generando de esta manera las llamadas “fórmulas especiales” [15]. A continuación se presentan los componentes de las fórmulas lácteas por nutriente y algunas especificaciones referentes a fórmulas especiales asociadas a la modificación del nutriente.

#### 3.1. Hidratos de carbono

Los carbohidratos son los macronutrientes de las fórmulas lácteas con menos controversias. La mayoría de las fórmulas disponibles contienen lactosa como único carbohidrato o lactosa en cantidad predominante y, en menor proporción, maltodextrinas (que son poco fermentables) [16]. La lactosa necesita de la actividad de la lactasa para dar lugar a glucosa y galactosa. La enzima lactasa en el borde del cepillo del intestino delgado alcanza concentraciones máximas tardías en el desarrollo fetal, pero algo de lactosa no dividida generalmente llega al intestino distal, donde su fermentación permite la proliferación de bacterias acidófilas, a saber, *Lactobacillus*. La lactosa también se ha demostrado que mejora la absorción de calcio en lactantes entre 8 y 12 semanas de edad [16]. El significado de este beneficio en los recién nacidos a término no está claro porque la absorción de calcio se ha demostrado en lactantes que consumen fórmu-

las sin lactosa [17].

La galactosa es fundamental para la formación de galactocerebrósidos del sistema nervioso central y la glucosa para la formación del glucógeno hepático en el niño [18]. Por tanto, la lactosa es crítica en la formulación y para las propiedades fisicoquímicas durante el procesamiento y el almacenamiento de una fórmula láctea [18]. El proceso de secado por pulverización hace que la lactosa esté en su forma amorfa. La lactosa amorfa es higroscópica y susceptible a condiciones ambientales tales como humedad y temperatura [19]. El almacenamiento prolongado puede provocar cambios fisicoquímicos que incluyen la cristalización de la lactosa, lo que provoca una mayor liberación de agua y facilita las reacciones de pardeamiento no enzimático (Maillard) en la fórmula [19].

Las fórmulas sin lactosa, de soya y especiales contienen uno o más de los siguientes carbohidratos: maltodextrina de maíz, almidón de maíz modificado o sólidos de jarabe de maíz o sacarosa [15]. La maltodextrina y los polímeros de glucosa proporcionan una baja osmolaridad y una buena digestibilidad y absorción [20]. El agregado de sacarosa y fructosa a las fórmulas es cuestionado dada la predilección de los lactantes al sabor dulce que los conduciría a rechazar otros alimentos y, por otro lado, por los efectos negativos en la salud dental al favorecer el desarrollo de caries [18]. Por otro lado, la adición de glucosa a la fórmula infantil conduciría a un marcado aumento de la osmolaridad, lo cual no es deseable y puede causar efectos adversos en los lactantes; la adición de 1 g de glucosa por 100 ml de fórmula aumenta la osmolalidad en 58 mOsm/kg [20]. Por lo tanto, la adición de glucosa a las fórmulas infantiles no está recomendada.

Una especial atención merecen los prebióticos (galacto o fructooligosacáridos) que en la actualidad han extendido su uso en las fórmulas de inicio. La leche materna contiene oligosacáridos (human milk oligosaccharides, o HMOs por su sigla en inglés) que son moléculas sintetizadas y secretadas por la glándula mamaria a partir de

lactosa a la que diversas enzimas unen monosacáridos simples (glucosa, galactosa, n-acetil galactosamina, fucosa y ácido siálico), absorbidos a nivel del intestino como trazas [21]. Durante los primeros meses de vida, los HMOs participan en procesos asociados a la maduración de tejidos y sistemas del tubo digestivo, modulan algunos procesos metabólicos y ejercen efectos prebióticos y antimicrobianos [22]. Contrario a la leche materna, la leche de vaca contiene menos oligosacáridos y estos son mayormente especies sialiladas (ácidos y no fucosilados) [23]. Debido a esto es que se agregan prebióticos a las fórmulas infantiles en base de leche de vaca, sin embargo, esto fue solo a partir de 1995, cuando se propuso su uso en la modulación de la microbiota colónica [24]. La idea de complementar las fórmulas infantiles con oligosacáridos similares a los que se encuentran en la leche humana se ha discutido en función de la bioactividad de los oligosacáridos de la leche bovina (BMO), la cual sería similar a la leche humana y, por tanto, los oligosacáridos bovinos podrían usarse en productos lácteos como componentes bioactivos en la nutrición humana [23]. La posibilidad de disponer de HMOs sintéticos con alto grado de pureza y en cantidades considerables está permitiendo estudios con importante número de lactantes y seguimientos a largo plazo, reforzando la evidencia de que junto con no inducir alteraciones en el crecimiento, estos protegerían a los lactantes de procesos infecciosos [25]. En la actualidad existen oligosacáridos aprobados para su inclusión en fórmulas infantiles, las cuales han mostrado también, a través de diversos estudios clínicos, una interacción beneficiosa incluso en lactantes con alergia [26-28]. De todas formas, existe polémica aún respecto a los resultados de estos estudios y la ESPGHAN plantea la necesidad de ensayos definiendo dosis óptimas y duración de la ingesta, así como proporcionar más información a largo plazo de la seguridad del uso tanto de prebióticos como también probióticos [29].

### 3.2. Proteínas

La leche humana y la leche de vaca difieren sustancialmente en la proporción de proteína de suero/caseína (aproximadamente es de un 60:40 en la leche humana y 20:80 en la leche de vaca), así como también en la proporción de proteínas específicas [30]. Aunque las fórmulas infantiles actuales imitan de cerca la proporción de suero/caseína de la leche humana, algo que al menos el RSA chileno lo exige, la concentración de  $\alpha$ -lactoalbúmina (proteína dominante en la leche humana) es relativamente baja en la fórmula, mientras que la beta-lactoglobulina, una proteína que no se encuentra en la leche humana, es la proteína de suero más dominante en la fórmula [30]. Debido a las diferencias en los perfiles de proteínas de la leche humana y la fórmula infantil, donde la proteína de la leche de vaca presenta una menor digestibilidad, se limita el suministro de aminoácidos esenciales, y así los perfiles de aminoácidos difieren [31]. Para cumplir con todos los requisitos de aminoácidos esenciales de los bebés, las concentraciones de proteína en la fórmula deben ser más altas que las de la leche humana [32]. Así, las proteínas de las fórmulas infantiles para los primeros 6 meses deberían ajustarse a 4 conceptos fundamentales:

1. Ser de buena calidad: contener los 10 aminoácidos esenciales (metionina, valina, leucina, lisina, isoleucina, cistina, histidina, treonina, triptófano, fenilalanina) en una secuencia adecuada y algunos semiesenciales como la taurina, arginina, etc.
2. Contenerlos en una cantidad adecuada.
3. Que al ingerirlos induzcan en sangre un aminograma semejante al que exhibe el recién nacido o lactante alimentado con leche materna. Esto no se consigue con la leche de vaca no modificada, que posee aproximadamente un 18% de proteína de suero (lactoalbúmina y lactoglobulina)

y un 82% de caseína, que induce altos niveles de fenilalanina y tirosina y bajos de cistina y triptófano; para alcanzar el aminograma en sangre deseado, hay que alcanzar el 40% de caseína y el 60% de proteína de suero, o un 30% de caseína y un 70% de proteína de suero, o bien un 50% de ambas.

4. Que incluyan unas concentraciones de triptófano adecuadas, ya que en el recién nacido y lactante se comporta como aminoácido esencial. El triptófano es un precursor de la serotonina que interviene en la función de los neurotransmisores, cuyo déficit provoca una alteración de los patrones del sueño [33]. Con el contenido proteico elevado de la mayoría de las leches infantiles, el contenido en triptófano es el adecuado, pero a costa de que el resto de la mayoría de los aminoácidos sea elevado. Se ha demostrado que disminuyendo la cantidad de proteína en la fórmula infantil con una mayor proporción de  $\alpha$ -lactoalbumina resultan concentraciones de triptófano en plasma similares a las de niños alimentados con lactancia materna [34]. Se conoce que las concentraciones de triptófano y cisteína en la leche de vaca son aproximadamente la mitad de las que se encuentran en la leche humana, cuando se expresan como proporción de la proteína total. Para el caso de la cisteína, componente del tripéptido glutatión, importante en el sistema antioxidante del neonato, también es precursor de la taurina, un aminoácido que no se incorpora a las proteínas pero que es un componente de las sales biliares y que también puede desempeñar un papel en el desarrollo del cerebro [34].

La mayoría de las fórmulas tienen un contenido de proteínas similar entre ellas. El aporte proteico en las leches de inicio oscila entre 1,2

a 2,0 g/100 ml para imitar el valor biológico de las proteínas de la leche materna (0,9 a 1,1 g/100 ml) con un contenido adecuado de aminoácidos esenciales [3]. Mientras que en las fórmulas de continuación el promedio es de 2,4 g/100 ml representando una carga renal de solutos moderada, que alcanza a cubrir las necesidades de aminoácidos esenciales en la alimentación mixta y asegura la síntesis de aminoácidos no esenciales necesarios para la función plástica de las proteínas [3].

Un aspecto controversial y a considerar en el uso de fórmulas es precisamente esta mayor ingesta de proteínas de los lactantes que manifiestan concentraciones significativamente más altas de aminoácidos plasmáticos y nitrógeno ureico en sangre que los niños que reciben lactancia materna [30]. Esto ha sido considerado como una fuente potencial de “estrés metabólico” en tejidos como el hígado y riñones de un lactante aún en desarrollo [35]. Quizás más preocupante son las concentraciones significativamente más altas de insulina sérica en lactantes alimentados con fórmula, probablemente causado por las elevadas concentraciones de aminoácidos insulínogénicos (valina, leucina, isoleucina) [35]. Las consecuencias a largo plazo de esta hiperinsulinemia temprana se han vinculado al mayor riesgo de diabetes y obesidad [35-37].

Las fórmulas infantiles se pueden clasificar además como intactas (o no hidrolizadas), fórmulas parcialmente hidrolizadas, fórmulas extensamente hidrolizadas y fórmulas de aminoácidos, dependiendo del grado de hidrólisis de sus proteínas [38]. Usando una variedad de métodos artificiales, estas proteínas intactas pueden romperse hacia abajo en componentes más pequeños o péptidos [39]. En general, las parcialmente hidrolizadas tienen péptidos que son <5 kDa con una distribución de tamaño de 3-10 kDa, mientras que las extensamente hidrolizadas tienen péptidos que son <3 kDa [38]. Las fórmulas a base de aminoácidos contienen aminoácidos libres para bebés que son sensibles incluso a péptidos pequeños de proteína de leche de vaca

[38]. Así, estas fórmulas especiales han sido producidas con el objetivo de estimular la inducción de tolerancia oral manteniendo péptidos de tamaño e inmunogenicidad suficientes [38]. Son fórmulas de leche de vaca modificadas, basadas 100% en proteína de suero y se han sometido a hidrólisis químicas o enzimáticas para reducir el peso molecular [39]. El proceso da como resultado pequeños péptidos y aminoácidos [37]. Estas fórmulas se consideran hipoalérgicas de acuerdo con los estándares de la FDA y son menos propensos a causar una reacción alérgica, aunque también son eficaces para reducir el riesgo de alergias [39]. Para una utilización óptima de la fuente de proteína hidrolizada, esta debe presentar también un patrón de aminoácidos esenciales comparables a la leche materna [40]. Las fórmulas extensamente hidrolizadas tienen como objetivo neutralizar epítopes alérgicos [41]. Son recomendadas para intolerancia y sensibilidad a la leche de vaca y/o proteína de soya y para enfermedades de malabsorción gastrointestinal o hepatobiliar [42]. Las fórmulas a base de aminoácidos que contienen 100% de aminoácidos libres están hechas específicamente para bebés cuyos síntomas de hipersensibilidad persisten ampliamente incluso habiendo usado proteína de leche de vaca hidrolizada y se indican para el manejo dietético de la mala digestión de proteínas, malabsorción, deterioro del tracto gastrointestinal, síndrome del intestino corto, alergias alimentarias severas, trastornos gastrointestinales eosinofílicos y, en general, casos graves como anafilaxia [43].

### 3.3. Lípidos

El aporte correcto de grasas en las fórmulas lácteas según ESPGHAN sería de 4,4 g a 6 g por 100 kcal del total energético diario, es decir, de 2,7 a 4,1 g/100 ml; para ello, en las leches infantiles se usan aceites de cártamo, soya, girasol, oliva [44] o bien aceite de palma para lograr el ácido palmítico en niveles similares a los de la leche humana [45]. En resumen, una mezcla de

aceites vegetales para conseguir un acidograma similar al de la leche materna. El RSA chileno prohíbe la utilización de aceite de sésamo y aceite de algodón, además de declarar que los ácidos láurico y mirístico en conjunto no deberán superar el 20% mientras que ácido erúcico (C22:1n-9) solo el 1% y el contenido de ácidos grasos trans no deberá superar el 3% del contenido total de ácidos grasos y no se utilizarán aceites y grasas hidrogenadas comercialmente [13].

El recién nacido y lactantes alimentados con leches de inicio están en inferioridad de condiciones en cuanto a la digestión de las grasas que los niños alimentados con leche materna [1]. Al igual que la leche humana, los lípidos en la leche bovina están presentes principalmente en los glóbulos como una emulsión de aceite en agua [46]. La mayor parte de la grasa está saturada y alrededor del 11% de los ácidos grasos son ácidos grasos de cadena corta, casi la mitad de los cuales es ácido butírico (C4:0) [43]. En la leche materna el ácido palmítico está esterificado preferentemente en posición 2 de los triglicéridos, mientras que en los preparados para lactantes con grasa de leche de vaca no modificada lo está en las posiciones 1,3 [1]. Esta distribución específica de los ácidos grasos en el triglicérido desempeña un papel clave en la digestión y absorción de los lípidos [1]. Con esta modificación de la grasa parece que se consigue una disminución de la esteatorrea fisiológica que podría presentar el niño alimentado con fórmulas, y de la cantidad de jabones calcáreos de las heces, disminuyendo su consistencia [47].

De los ácidos grasos esenciales (AGE) aquellos que los seres humanos no pueden sintetizar y por eso deben ser aportados desde el exterior, el ácido linoléico (C18:2n-6, AL) aportará un 7,1% del aporte energético total; el ácido alfa-linolénico (C18:3n-3, ALA), un 0,9 % de la energía total [7]; y, la relación n-6/ n-3 estará entre un 5:1 a un máximo de 15:1 [7,13]. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA) como el ácido araquidónico (C20:4n-6, ARA) y el ácido docosahexanoico (C22:6n-3, DHA) son impor-

tantes en la fisiología del sistema nervioso, inmunológico y se ha demostrado una correlación directa entre los aportes de los LCPUFA y un correcto crecimiento somático y de las estructuras del SNC en el prematuro. La suplementación con LCPUFA en las fórmulas para recién nacidos a término ni perjudica ni parece indispensable, pues en el cerebro del recién nacido a término hay una correcta elongación y desaturación [48].

La composición de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en la leche humana varía según la ingesta alimentaria de la madre [49]. En general, las concentraciones de DHA son las más variables de todas las concentraciones de ácidos grasos en la leche humana, aspecto que en nuestro grupo de investigación pudimos evaluar en mujeres chilenas [49] mientras que el contenido de ARA es mucho más estable [50]. Esta situación tan dependiente de la dieta materna es uno de los aspectos positivos de entregar una fórmula láctea con DHA incorporado, el cual permite asegurar el aporte necesario y estable de este LCPUFA con su consecuente beneficio asociado [51]. De hecho, dada la mejora significativa en el comportamiento y los resultados de desarrollo neurológico en la primera infancia, una nueva regulación de la Unión Europea establece la adición obligatoria de DHA a la fórmula infantil a partir del año 2020 [3], aunque esto ya ha despertado controversia y un panel de expertos de la Academia Europea de Pediatría y la Fundación de Salud Infantil ya ha publicado su postura al respecto, recomendando de manera encarecida que junto con DHA debe proporcionarse además ARA en cantidades, al menos, iguales [51].

El área con mayores proyecciones respecto a los ingredientes funcionalmente activos de tipo graso es la inclusión de membranas de glóbulos grasos de leche (MFGM) en fórmulas infantiles. Varios ensayos clínicos destacan los beneficios de esta suplementación, mostrando resultados positivos respecto a la capacidad de proteger contra el daño intestinal por *Clostridium difficile* o la reducción de la incidencia de otitis media aguda [52,53].

### 3.4. Micronutrientes

Probablemente de todos los micronutrientes a incorporar (Tabla 2), la fortificación de hierro sea la más relevante. Esta se implementó en 1959 en respuesta al reconocimiento de una alta prevalencia de deficiencia de hierro y anemia entre lactantes alimentados con fórmula. El hierro de la leche humana se absorbe a una tasa mayor (20% a 50%) en comparación con la leche de vaca (4% a 7%) [54]. Por ello, para compensar la menor biodisponibilidad, todas las fórmulas fortificadas contienen 1,8 mg/100 kcal de hierro en comparación con 0,45 a 0,9 mg /100 kcal en leche humana [3]. La recomendación encarecida es que todos los bebés alimentados con fórmula reciban fórmulas fortificadas con hierro para prevenir la anemia [17].

La vitamina D en la actualidad se presenta como un nutriente en deficiencia de manera transversal en la población [55]. El riesgo general de deficiencia de vitamina D en los lactantes no es sólo por la ingesta sino también está correlacionado con la exposición general al sol con un riesgo creciente en climas con un índice solar más bajo [56]. Además, las reservas normales de vitamina D presentes al nacer se agotan en ocho semanas [57]. Por ello, la recomendación es la exposición a la luz de sol y el uso de suplementos de vitamina D para lactantes amamantados [58]. Sin embargo, dada la cantidad aportada en las fórmulas, los bebés alimentados con estas a menudo tienen una concentración sérica más alta de metabolitos de vitamina D [12]. Respecto al contenido de otros micronutrientes en las fórmulas infantiles, se basa en una combinación de conjuntos de datos, incluidos ingestas dietéticas de referencia específicas para la edad, composición de la leche humana, diferencias inherentes en la biodisponibilidad de nutrientes específicos en la leche humana y la fórmula, entre otros.

### 3.5. Otros nutrientes

En los últimos años se han adicionado dife-

rentes sustancias a las fórmulas infantiles:

### 3.5.1. Taurina:

Es el segundo aminoácido más abundante en la leche materna y se considera condicionalmente esencial en el prematuro y lactante. Mejora la absorción de las grasas, aumenta la síntesis de los ácidos biliares y es muy importante para el desarrollo de la retina y maduración del SNC [1]. El recién nacido tiene una escasa actividad enzimática hepática, necesaria para el metabolismo de los aminoácidos sulfurados cuyo producto final es la taurina, por lo que parece razonable el aporte exógeno de este aminoácido en las fórmulas [6].

### 3.5.2. Lactoferrina:

Se une a un complejo de hierro y ácido siálico y actúa como factor de crecimiento intestinal además de tener propiedades antimicrobianas. La concentración de lactoferrina en la leche de vaca es menor que en la leche humana, por lo que las fórmulas basadas en leche de vaca contienen cantidades inferiores de lactoferrina [6]. En la actualidad es un ingrediente disponible y considerado seguro para su inclusión en la fórmula infantil [58].

### 3.5.3. Nucleótidos:

Son nutrientes semiesenciales que pueden convertirse en esenciales para el lactante. Actúan fundamentalmente estimulando el sistema inmunitario en el tracto gastrointestinal y son importantes en épocas de crecimiento y en la recuperación de los daños tisulares [59]. La adición de nucleótidos en las fórmulas infantiles estimula y modula el sistema inmunitario, mejora el desarrollo y crecimiento de la microbiota intestinal, mejora la absorción de hierro y regula el metabolismo lipídico [59]. Sin embargo, es preciso un mayor estudio de los efectos funcionales a largo plazo para determinar los valores óptimos y seguros, así como recomendar la generalización de su empleo en fórmulas infantiles para lactantes a término [59].

### 3.5.4. Luteína:

La luteína se deriva de la familia de los carotenoides junto con su isómero zeaxantina y se encuentra en vegetales de hoja verde. Los humanos no pueden sintetizar estos pigmentos en el cuerpo. Por lo tanto, se requiere la ingesta a través de alimentos o suplementos [60].

## 4. Conclusión

---

Hoy se continúa estudiando la leche humana como patrón de referencia para la incorporación de factores presentes en ella, que aún son un desafío para el futuro. Sin duda la constante comparación de los componentes de las fórmulas lácteas con la leche humana lleva a reflexionar sobre la importancia que este alimento tan noble tiene para nuestra especie. Los constantes estudios y avances tecnológicos permiten que hoy tanto fórmulas lácteas de inicio como de continuación logren cubrir requerimientos de energía, macro y micronutrientes (vitaminas y minerales) del lactante. Incluso hoy se le agregan otros nutrientes, tales como taurina, lactoferrina, nucleótidos, luteína, etc. Pero, aún así, se mantienen diferencias con la leche materna como, por ejemplo, la ausencia de componentes inmunológicos. Actualmente se mantiene un permanente esfuerzo para incorporar todos los avances en el campo de la nutrición infantil, de manera de tener la mejor opción posible de reemplazo de la leche materna, y ser capaces al momento de indicar un alimento como sustituto o complemento, de asegurarnos que este sea el más adecuado según los requerimientos del lactante. Los esfuerzos en políticas estructurales de los gobiernos deben estar volcados en asegurar, ante todo, la leche materna como primer alimento y la investigación debe avanzar en entregar la evidencia que nos permita poder ofrecer un producto de la calidad nutricional lo más cercana posible a este estándar de oro, cuando este no es posible de entregar.

## Referencias

- Martínez B. Estudio comparativo de la leche de mujer con las leches artificiales. *An. Pediatr. (Barc)*. 2005;03 Supl 1:43-53.
- Barness L.A. History of infant feeding practices. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987;46 Suppl 1:168-70.
- Ahern G.J. y cols.. Advances in Infant Formula Science. *An. Rev. Food Sci. Technol.* 2019;10:75-102.
- Vahlquist B.O. Modalidades de la lactancia natural en la actualidad. Informe sobre el estudio en colaboración de la OMS acerca de la lactancia natural. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 1981.
- Mena P. y cols. Nutrición intrahospitalaria del prematuro. Recomendaciones de la Rama de Neonatología de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev. Chil. Pediatr.* 2016;87:305-21.
- Trabazo R.L. Tendencias actuales en la formulación de alimentos para niños. *An. Pediatr. (Barc)*. 2005;03 Supl 1:3-15.
- Koletzko B. y cols. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005;41:584-99.
- Agostoni C. y cols. Breast-feeding: A Commentary by the ESPGHAN. Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009;49:1.
- Academia Americana de Pediatría. Documento recomendaciones sobre lactancia materna. 2018. Disponible en línea: <https://www.healthychildren.org/English/ages-stages/baby/breastfeeding/Pages/default.aspx>. (Acceso el 05/02/2020).
- Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones sobre lactancia materna. 2012. Disponible en línea: <https://www.aeped.es/sites/default/files/201202-recomendaciones-lactancia-materna.pdf>. (Acceso el 05/02/2020).
- Organización Mundial de la Salud. Alimentación del lactante y del niño pequeño. 2018. Disponible en línea: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>. (Acceso 05/02/2020).
- Martin C.R. y cols. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*. 2016;8:279.
- República de Chile ministerio de salud división jurídica. Reglamento sanitario de los alimentos. DTO. N° 977/96. Publicado en el Diario Oficial de 13.05.97.
- Zeisel S.H. y cols. Choline, phosphatidylcholine and sphingomyelin in human and bovine milk and infant formulas. *J. Nutr.* 1986;116:50-8.
- Tamayo G. y cols. Fórmulas infantiles especiales. *An. Esp. Pediatr.* 1997;47:455-65.
- Agostoni C. y cols. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal* 2014;12:3760.
- Martínez J.A. y Ballew M.P. Infant Formulas. *Pediatrics in Review* 2011;32:5.
- Crawley H. y Westland S. *Infant Milks in the UK: A Practical Guide for Health Professionals*. London, UK: First Steps Nutrition Trust; 2017.
- Saxena J. y cols. Physicochemical properties and surface composition of infant formula powders. *Food Chem.* 2019;297:124967.
- Alves I.N. y cols. Influence of dilution, time, and temperature after preparation on the osmolality of infant formulas given to newborns. *Rev. Paul. Pediatr.* 2018;36:415-21.
- Brunser O. Hidratos de carbono complejos en la leche materna: los oligosacáridos. *Rev. Chil. Nutr.* 2019; 46:626-32.
- Brunser O. Leche Materna: Características funcionales de los oligosacáridos de la leche materna. *Rev. Chil. Nutr.* 2019;46:633-43.
- S.Martín-Sosa, M.J. y cols. Sialyloigosaccharides in Human and Bovine Milk and in Infant Formulas: Variations with the Progression of Lactation. *Journal of Dairy Science* 2003; 86: 52-9.
- Gibson G.R. y Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995;125:1401-12.
- Brunser O. Leche Materna: Efectos de los oligosacáridos de la leche materna en el crecimiento y desarrollo de los lactantes. *Rev. Chil. Nutr.* 2019; 46:644-52.
- Vandenplas Y. y cols. Oligosaccharides in infant formula: more evidence to validate the role of prebiotics. *Br. J. Nutr.* 2015;113:1339-44.
- Wopereis H. y cols. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: effects of prebiotics and role in eczema development. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141:1334-42.e5.
- Bettler J. y Euler A.R. An evaluation of the growth of term infants fed formula supplemented with fructooligosaccharide. *Int. J. Probiotics Prebiotics* 2006;1:19-26.
- Braegger C. y cols. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN.* 2011;52:2.
- Mena P. y Milad M. Variaciones en la composición nutricional de la leche materna. Algunos aspectos de importancia clínica. *Rev. Chil. Pediatr.* 1998;69:116-21.
- Martínez A. y Martínez de Victoria E. Proteínas y péptidos en nutrición enteral. *Nutr. Hosp.* 2006;21:01-14.
- Lien E.L. Infant formulas with increased concentrations of alpha-lactalbumin. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:1555S-58S.
- Heine W.E. The significance of tryptophan in infant nutrition. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999;467:705-10.
- Vina J. y cols. L-Cysteine and glutathione metabolism are impaired in premature-infants due

- to cystathionase deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995;61:1067-69.
35. Koletzko B. y cols. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89:1836-45.
  36. Lönnerdal B. Infant formula and infant nutrition: bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99:712S-7S.
  37. Totzauer M. y cols. Effect of Lower Versus Higher Protein Content in Infant Formula Through the First Year on Body Composition from 1 to 6 Years: Follow-Up of a Randomized Clinical Trial. *Obesity.* 2018;26:1203-10.
  38. Cabana MD. The Role of Hydrolyzed Formula in Allergy Prevention. *Ann. Nutr. Metab.* 2017;70:38-45.
  39. Vandenplas Y. y cols. Hydrolyzed formulas for allergy prevention. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014;58:549-52.
  40. Rigo J. y cols. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1995;49:S26-38.
  41. Martínez B. Fórmulas extensivamente hidrolizadas. Importancia del grado de hidrólisis. *Acta Pediatr Esp.* 2018;76:115-22.
  42. Vandenplas Y. y cols. Middle East Consensus Statement on the prevention, diagnosis, and management of cow's milk protein allergy. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2014;17:61-73.
  43. Berni Canani R. y cols. Amino acid-based formula in cow's milk allergy: long-term effects on body growth and protein metabolism. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017;64:632-38.
  44. Månsson H.L. Fatty acids in bovine milk fat. *Food & Nutr. Res.* 2008;52:1821.
  45. Bronsky J. y cols. Palm Oil and Beta-palmitate in Infant Formula: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019;68:742-60.
  46. García C. y cols. Fat and protein of cow's milk: components, synthesis, and modification. *Arch. Zootec.* 2014;63:85-105.
  47. Aggett P.J. y cols. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. ESPGAN Committee on Nutrition. *Acta Paediatr. Scand.* 1991;80:887-96.
  48. Lama More R.A. y Moráis López A. Las grasas en la alimentación infantil. Importancia de los ácidos grasos poliinsaturados. *An. Pediatr (Barc).* 2005;1:16-23.
  49. Barrera C. y cols. The Impact of Maternal Diet during Pregnancy and Lactation on the Fatty Acid Composition of Erythrocytes and Breast Milk of Chilean Women. *Nutrients.* 2018;28;10.
  50. Brenna J.T. y cols. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;85:1457-64.
  51. Koletzko B. y cols. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;00:1-7.
  52. Bhinder G. y cols. Milk fat globule membrane supplementation in formula modulates the neonatal gut microbiome and normalizes intestinal development. *Sci. Rep.* 2017;7:45274.
  53. Timby N. y cols. Infections in infants fed formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015;60:384-89.
  54. González R. Biodisponibilidad del hierro. *Revista Costarricense de Salud Pública.* 2005;14:6-12.
  55. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017;18:153-65.
  56. Mendoza B. y Ronco A. Estacionalidad de la vitamina D plasmática: su importancia en la clínica y en la salud. *Revista Médica del Uruguay.* 2016;32:80-86.
  57. Alibercha R.M. y cols. Vitamin D: pathophysiology and clinical applicability in paediatrics. *An. Pediatr. (Barc).* 2012;77:279.e1-279.e10.
  58. Wakabayashi H. y cols. Quality control of commercial bovine lactoferrin. *BioMetals* 2018;31:313-19.
  59. Brunser O. y cols. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrheal disease in infants. *Acta Paediatrica.* 1994;83:188-91.
  60. Eggersdorfer M. y Wyss A. Carotenoids in human nutrition and health. *Arch. Biochem. Biophys.* 2018;652:18-26.



## PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS EN LÁCTEOS Y SU RELACIÓN CON LA SALUD

**Paola Cáceres R.**

Departamento de Nutrición,  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

### Resumen

---

Los probióticos son microorganismos vivos que confieren beneficios a la salud cuando son administrados en cantidades adecuadas. Pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, aunque también hay levaduras y cepas de otros géneros. Entre sus propiedades cepa-específicas se encuentra el equilibrio y/o restauración de la microbiota intestinal, neutralización de bacterias patógenas y carcinógenos dietarios, inmunomodulación y el aporte de enzimas de interés nutricional. Si bien la mayoría provienen del tracto gastrointestinal de sujetos sanos, múltiples estudios muestran potencial probiótico con igual efectividad en cepas aisladas de la leche de distintos mamíferos, incluyendo la humana, y productos lácteos fermentados. Los prebióticos, por otra parte, son mayormente oligosacáridos indigestibles que son fermentados selectivamente en el colon y modulan específicamente la composición y/o actividad de su microbiota, confirmando beneficios para la salud del huésped. Proviene mayormente de vegetales, aunque los lácteos también aparecen como una fuente interesante gracias a los derivados de la lactosa como galacto-oligosacáridos, lactulosa, epilactosa, lactitol, lactosacarosa y D- tagatosa. Sus beneficios se relacionan con el aumento de especies bacterianas beneficiosas para el huésped y la producción de ácidos grasos volátiles que ejercen sus efectos mediante la estimulación de receptores específicos (GpR41, GpR43) ubicados en varios tejidos del organismo.

#### Palabras claves:

Probióticos, prebióticos, lácteos, salud, lácteos fermentados, quesos.

### 1. Introducción

---

Los probióticos y prebióticos son compuestos utilizados como ingredientes en un sinnúmero de alimentos, suplementos y nutracéuticos

[1-3]. Esto a raíz del número creciente de publicaciones que, aunque heterogéneas en cuanto a metodologías y cepas/compuestos evaluados, avalan los efectos beneficiosos que ambos componentes tienen sobre la salud humana [4,5]. El

efecto tanto de los pro como de los pre bióticos radica en el hecho de influir positivamente en la microbiota intestinal de quien los consume, lo que deriva en beneficios que, si bien son principalmente sobre la salud intestinal [6,7] se extienden más allá de esta, pudiendo contribuir en la prevención, recuperación y/o abordaje de patologías tan importantes y prevalentes como el cáncer [8].

Tanto pro como prebióticos son posibles de encontrar y aislar en distintas fuentes. Los primeros son mayormente de origen intestinal humano, mientras que los segundos provienen mayoritariamente de vegetales, tanto terrestres como marinos. Pese a ello, ambos también pueden tener como origen la leche y/o productos lácteos [9-16]. El objetivo de este capítulo es conceptualizar a los probióticos y prebióticos, identificando los tipos principales, ahondando en aquellos de origen lácteo, y describiendo las propiedades que se les atribuyen, que los harían recomendables en el marco de una dieta saludable.

## 2. Probióticos

La definición de probióticos más reconocida y utilizada es aquella acuñada por la FAO/OMS el año 2001 [17], que los define como “microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del huésped”. Esta definición, propuesta por Guarner y Schaafsma en 1998 [18] y revisada por Hill y cols. en 2014 [19], menciona tres condiciones básicas para clasificar a un microorganismo como probiótico; lo primero es que debe estar vivo, lo que quiere decir que, una vez ingerido, independiente de la matriz alimentaria en la que se encuentre, debe soportar el paso por el estómago y el intestino para poder actuar [20]; lo segundo es que debe ser administrado en cantidades suficientes para producir un efecto, no basta con

su sola presencia en el alimento [21]; y, lo último, es que debe ser beneficioso para el consumidor [22]. Esto último implica que hayan sido demostrados sus efectos previamente, considerando su cepa-especificidad.

El interés por el uso de los probióticos para consumo humano nace con los estudios del ruso Eli Metchnikoff y el pediatra francés Henry Tissier, quienes fueron los primeros en sugerir, a inicios de 1900, que el uso de microbios presentes en alimentos podía modificar la microbiota propia del intestino. Metchnikoff ganó el premio Nobel por sus estudios con bacterias ácido lácticas que fueron la base de la industria actual de los probióticos, mientras Tissier inició el estudio de la utilidad de ciertas bacterias para ayudar a restaurar la microbiota intestinal en niños con diarrea. Si bien estas investigaciones parecían promisorias desde el punto de vista comercial, no fue sino hasta a inicios del 2000 donde la investigación en este ámbito fue más fructífera, al demostrarse los efectos beneficiosos del consumo de probióticos en la salud humana [23,24].

### 2.1. Tipos de probióticos

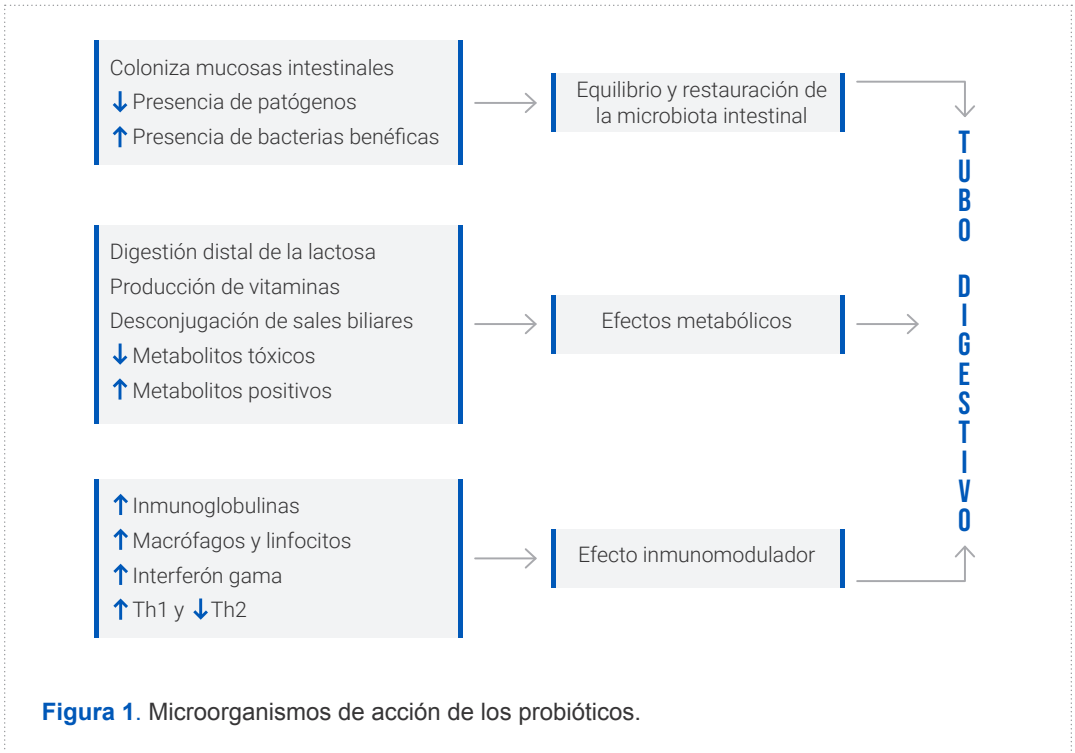
Muchos microorganismos han sido estudiados por sus efectos probióticos, sin embargo, las bacterias del género *Lactobacillus* son las que ocupan el primer lugar en cuanto a su presencia en productos con probióticos en el mercado [25,26]. Le siguen las bacterias del género *Bifidobacterium* que, junto con las primeras, son las más usadas tanto en alimentos como en suplementos alimenticios [27]. Dentro del género *Lactobacillus*, hay mínimo 13 especies distintas estudiadas por su función probiótica, mientras que del género *Bifidobacterium* hay, por lo menos, siete. Dentro de cada especie a su vez, hay una o varias cepas caracterizadas como probióticos, las cuales han sido evaluadas en cuanto a su seguridad y efectos positivos en múltiples estudios clínicos. Estos estudios se han realizado tanto para

cada cepa como con una combinación de ellas, y utilizando un formato aislado como nutraceutico o suplemento o como parte de diversas matrices alimentarias, siendo la más común los productos lácteos. [1,28,29]. Por otra parte, existen además otras bacterias tanto ácido lácticas, como no ácido lácticas, consideradas probióticos. Dentro de las primeras hay bacterias del género *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus* y *Leuconostoc*, mientras que, en las segundas, mucho menos utilizadas en alimentos, se han estudiado y clasificado como tales, bacterias de las especies *Escherichia coli* y *Bacillus* tanto *cereus* como *coagulans*. Finalmente, además de bacterias, existen otros microorganismos como las levaduras que también son consideradas probióticos como es el caso de *Sacharomyces boulardii* y *Sacharomyces cerevisiae*, la primera ampliamente conocida y utilizada en la práctica clínica, especialmente como coadyuvante en el tratamiento de la diarrea por distintas causas [30,31].

## 2.2. Propiedades de los probióticos

Las propiedades atribuidas a los probióticos son diversas y, si bien se enfocan mayormente en la salud digestiva, se han descrito funciones en órganos tan apartados del intestino como son la piel, el cerebro, el corazón y el aparato urogenital [32]. Los beneficios que ejercen los probióticos en la salud humana se podrían agrupar en tres tipos según su mecanismo de acción; *i*) contribución al equilibrio y/o restauración de la microbiota intestinal del huésped, *ii*) efectos metabólicos y *iii*) efecto inmunomodulador [33,37]. En el primer caso, los probióticos actúan colonizando, permanente o transitoriamente, las mucosas intestinales, principalmente a nivel colónico, como sucede post antibióticoterapia, por ejemplo. A su vez, los probióticos son capaces de disminuir poblaciones patógenas provenientes de contaminantes ambientales o alimentarios,

inhibiendo su proliferación, al mismo tiempo que pueden aumentar el número de poblaciones beneficiosas para el organismo. Este conjunto de acciones contribuye a mantener la salud del tubo digestivo en su totalidad y a combatir varias de las enfermedades que lo afectan [38-41]. Dentro de los efectos metabólicos de los probióticos se encuentra la digestión distal de la lactosa; la producción de diversas vitaminas; la desconjugación de sales biliares; la disminución de la producción de metabolitos tóxicos derivados de proteínas; y, la producción de metabolitos positivos que incluyen bacteriocinas, ácidos grasos volátiles y péptidos que pueden actuar como blancos epigenéticos en la prevención del cáncer [42,43]. Finalmente, los probióticos estimulan el sistema inmune mediante el aumento de la producción de inmunoglobulinas, especialmente IgA; mejoran la actividad de macrófagos y linfocitos; y, aumentan la producción de interferón gama; modifican la respuesta de las células T realizando la respuesta Th1 y disminuyendo Th2, actuando tanto en la inmunidad innata como adquirida [44]. Estos efectos han sido mostrados en poblaciones de distintas edades, siendo su uso considerado positivo tanto en población pediátrica [45] como en adultos mayores [46], siempre y cuando se tome en consideración que los efectos demostrados para los probióticos son cepa-específicos y patología-específicos [47]. La (**Figura 1**) presenta los mecanismos de acción de los probióticos.



### 2.3. Probióticos en lácteos

Como se mencionó, los probióticos pueden tener su origen en distintas fuentes, siendo la principal, y aquella recomendada por la FAO/OMS, el tracto gastrointestinal humano [48]. La mayoría de las cepas tienen su origen en el intestino [10,49-51], sin embargo, existen cepas evaluadas con potencial probiótico en la mucosa oral [52], en el estómago [53,54] y otras que han sido aisladas de heces de sujetos sanos [55,56]. También existen algunas que han sido aisladas desde intestinos de animales [57,58], las cuales, en general, se usan como probióticos para alimentación animal. En cuanto a otras fuentes distintas al tracto gastrointestinal, hay probióticos aislados de leche materna (humana y de otros animales) [59,60], otros alimentos de origen animal, vegetales tanto naturales, como fermentados [50,55,61] e incluso del agua y suelo.

La leche de distintos mamíferos y los pro-

ductos derivados de esta, son buenas fuentes de probióticos, especialmente aquellos productos que han pasado por un proceso de fermentación. Las cepas de microorganismos aislados de productos lácteos que han sido evaluados por su potencial probiótico se pueden ver en la (Tabla 1) junto a las principales propiedades que se les atribuyen. Estos probióticos provienen de diversos orígenes, los cuales incluyen fermentados ancestrales de distintas culturas, realizados a partir de leche de diferentes mamíferos [48,62]. A continuación, se describen los productos lácteos más nombrados en la literatura como fuente de probióticos y los géneros y/o cepas que aportarían:

**Koumis:** Bebida láctea fermentada que fabrican los pueblos nómadas de Asia central y Mongolia a partir de leche de yegua, a la que agregan un fermento especial, diferente al del yogurt, compuesto de bacterias, principalmente del género *Lactobacillus*, y levaduras, especialmente

de los géneros *Kluyveromyces* y *Saccharomyces*. Actualmente se fabrica en otras partes del mundo, pero a partir de leche de vaca [63,64].

**Kule Naoto:** Bebida láctea fermentada que se fabrica en Massai, Kenia a partir de la leche, con un fermento compuesto por más de 300 bacterias ácido lácticas especialmente del género *Lactobacillus*, donde el principal representante es la especie *plantarum*, seguido por los géneros *Enterococcus*, *Lactococcus* y *Leuconostoc*. [65].

**Leche de Yak y Kurut:** El yak es un mamífero bovino, capaz de vivir a gran altitud, característicos del Tibet, donde sus habitantes los han domesticado consumiendo su carne y leche. A partir de su leche además, preparan una bebida fermentada con presencia de bacterias potencialmente probióticas como *Lactococcus lactis* ssp., *Lactobacillus helveticus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, y *Acetobacter* [66,67].

**Leche de mamíferos no bovinos:** De leche de camella se han aislado cepas como *Lb. reuteri*-KX881777, *Lb. plantarum*-KX881772, *Lb. plantarum*-KX881779, con las cuales es posible fabricar derivados fermentados [68,69]. Por otra parte, se han evaluado propiedades probióticas de leche cruda de cabra, oveja, búfala, entre otras [68-72].

**Kéfir:** Conjunto de bacterias y levaduras agrupadas en "granos", capaces de fermentar distintos medios líquidos como el té, el agua o la leche. Este último es el más conocido y al que se le conoce como "kéfir búlgaro". Dentro de los microorganismos presentes se han estudiado cepas de *Lactobacillus* spp., *Lactococcus* spp. y *Pediococcus* spp. respecto de su potencial probiótico, destacándose las cepas de *Lactobacillus acidophilus* Z1L, *Lactobacillus acidophilus* LA15, *Lactobacillus plantarum* B23 y *Lactobacillus kefirri* D17 como aquellos posibles de utilizar en alimentos como probióticos [73,74].

**Quesos:** El queso se define como producto fresco o maduro, sólido o semisólido, que resulta

de la coagulación de la leche, nata y suero de la mantequilla o bien, de una mezcla de algunos de estos productos, por la acción del cuajo u otros coagulantes apropiados, seguida del desuerado del coágulo obtenido. Sus diferentes variedades dependen del origen de la leche empleada, de los métodos de elaboración seguidos y del grado de madurez alcanzado. Al respecto, se han evaluado cepas con potencial probiótico de diferentes quesos tradicionales de Grecia como Feta, Kasseri, Xynotyri, Graviera, Formaela, Galotyri, y Kefalotyri. También, en quesos tradicionales chinos se determinaron las cepas de *Lactobacillus plantarum* 27053 y 27172 y *Lactobacillus helveticus* 27058 con potencial probiótico. Así mismo se han evaluado posibles cepas probióticas de *Lactobacillus plantarum* de quesos italianos, argentinos, iraníes, entre otros [75-80].

Como es sabido, cada probiótico tiene propiedades comunes, sin embargo, muchas otras son cepas específicas. En este sentido, se han estudiado bastante las propiedades y características de las distintas cepas, pero se ha explorado poco la eficacia de las cepas de distinto origen. Vemuri y cols. 2018 compararon diversos parámetros de cepas de origen humano, vegetal y lácteo, mostrando mayor eficacia en una cepa de origen humano [81]. Sin embargo, otros estudios muestran que los probióticos aislados de fuentes distintas al origen humano, tienen igual efectividad cumpliendo con todos los requisitos exigidos para ser considerados probióticos, de hecho, algunas cepas de *Lactobacillus* provenientes de queso han mostrado mayor capacidad de adherencia a células intestinales que las cepas de origen humano [48,49,82].

Microorganismos evaluados	Fuente láctea [Referencia]	Propiedades evidenciadas	Posibles efectos en la salud
<i>Lb. helveticus</i> NS8	Koumiss [63]	Moderada sobrevida en el TGI  Excelente adhesión a células epiteliales intestinales in vitro	Inmunomodulador  Propiedades antiinflamatorias
<i>Lb. acidophilus</i>	Kule Naoto [65]	Resistencia a jugos gástricos y bilis  Actividad hidrolasa para sales biliares y asimilación del colesterol in vitro	Degradación del colesterol
<i>Lb. fermentum</i>	Kule Naoto [65]	Alta sobrevida al TGI	
17 bacterias ácido lácticas	Leche de Yak [66]	Sobrevida a pH ácido, sales biliares y propiedades de adherencia  Sustancias antimicrobianas	Degradación del colesterol  Propiedades anticancerígenas  Digestión de la lactosa
<i>Lb. reuteri</i> -KX881777 <i>Lb. plantarum</i> -KX881772 <i>Lb. plantarum</i> -KX881779	Leche de Camella [68]	Actividad inhibitoria de ECA, inhibición $\alpha$ -amilasa y $\alpha$ -glucosidasa in vitro	Propiedades anticancerígenas  Propiedades antioxidantes  Regulación presión sanguínea
<i>Lb. paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> WXD5	Leche de Camella [69]	Tolerancia al medio intestinal y adherencia a su epitelio  Disminución en la secreción de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en suero e hígado, y de la expresión de factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ e interleukina (IL)-6 en hígado e intestino	Inhibición del daño hepático en el marco de una enfermedad inflamatoria
<i>E. durans</i> <i>E. lactis</i> <i>L. casei</i> <i>P. pentosaceus</i>	Leche de Camella [70]	Tolerancia a bilis y acidez gástrica.  Producción de bacteriocinas.	Antimicrobiano
<i>Lb. acidophilus</i> LA15 <i>Lb. plantarum</i> B23 <i>Lb.s kefir</i> D17	Kéfir [74]	Tolerancia a bilis y acidez gástrica.  Alta adherencia a células Caco-2 in vitro  Actividad hidrolasa para sales biliares y asimilación del colesterol in vitro	Regulación metabolismo del colesterol, disminución LDL, aumento HDL, aumento excreción de colesterol y sales biliares en deposiciones (ratones)

**Tabla 1.** Microorganismos de origen lácteo evaluados por su potencial probiótico, y sus propiedades.

Microorganismos evaluados	Fuente láctea [Referencia]	Propiedades evidenciadas	Posibles efectos en la salud
<i>Lb. acidophilus</i> Z1L	Kéfir [73]	Tolerancia a bilis y acidez gástrica.  Producción de ácido láctico, peróxido de hidrógeno y exopolisacáridos	Antimicrobiano
<i>Lb. plantarum</i> ACA-DC 2640 y ACA-DC 4039  <i>Streptococcus thermophilus</i> ACA-DC 26 y ACA-DC 170	Quesos tradicionales griegos [75]	Tolerancia a bilis y acidez gástrica.  Alta adherencia a células Caco-2 in vitro  Actividad hidrolasa para sales biliares  Actividad inhibitoria de ECA, aumento IL-10	Antiinflamatorio  Regulación presión arterial
<i>Lb. plantarum</i> 27053 y 27172  <i>Lb. helveticus</i> 27058	Quesos artesanales de China [76]	Tolerancia a bilis y acidez gástrica.  Inhibición crecimiento de bacterias entero patógenas y formación de biofilms	Prevención y tratamiento de enfermedades gastrointestinales
<i>Lb. plantarum</i> 790, 813 y 998	Quesos italianos y argentinos [77]	Tolerancia a bilis y acidez gástrica, actividad $\beta$ -galactosidasa	Digestión

Lb: Lactobacillus  
TGI: Tracto gastrointestinal

**Tabla 1.** Microorganismos de origen lácteo evaluados por su potencial probiótico, y sus propiedades.

### 3. Prebióticos

La primera definición de prebióticos fue propuesta por Gibson y Roberfroid en 1995, más de 10 años después de que se iniciaran las primeras investigaciones en el tema y los definía como “un ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiosamente al hospedador al estimular selectivamente el crecimiento y/o actividad de uno o un limitado número de especies bacterianas en el colon y que, por lo tanto, mejora la salud” [83]. En 2004, Gibson y cols., revisaron esta definición incluyendo el modo de acción al agregar que los beneficios para la salud y bienestar del individuo se debían a los cambios en la micro-

biota intestinal derivados de la fermentación selectiva de estos ingredientes no digeribles [84]. Estos ingredientes alimentarios hacían referencia mayormente a carbohidratos no digeribles por las enzimas humanas, principalmente polisacáridos no almidón y oligosacáridos. El año 2016 el consejo de expertos del International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) actualizó la definición a “sustratos que son selectivamente utilizados por la microbiota del huésped confiriendo un beneficio a su salud” [85]. Esta definición es más sencilla que las anteriores y posibilita la inclusión como prebióticos de sustancias distintas que carbohidratos, elimina el origen únicamente alimentario de estos ingredientes y deja “salud del huésped” en

términos amplios posibilitando efectos en órganos distantes al tracto gastrointestinal además de considerar como huésped no tan solo a humanos sino también a otros animales [85].

Dentro de su definición, es necesario diferenciar el término prebiótico de lo que se conoce como fibra dietaria. Esta última engloba a un conjunto de sustancias que, al igual que los prebióticos, no son digeribles ni absorbibles y ejercen beneficios a la salud del consumidor, sin embargo, las fibras pueden ser o no fermentables por la microbiota intestinal. Así, por ejemplo, la fibra insoluble es escasamente fermentada por bacterias ejerciendo sus efectos positivos mediante otros mecanismos. A su vez, la fibra soluble es reconocida como fermentable, sin embargo, algunas fibras son altamente solubles y/o viscosas pero no son fermentadas por la microbiota. En resumen, no toda la fibra es considerada como prebiótica, pero algunos prebióticos son un subconjunto de fibras solubles que son parte de la fibra dietaria [86].

A diferencia de la definición de probióticos, el término prebiótico es menos entendido por la comunidad en general, habiendo diferencias en su comprensión y uso entre científicos, organismos reguladores, industria alimentaria, personal de salud y consumidores [87]. Esto se debe principalmente al hecho de la selectividad de su uso por parte de las bacterias que componen el tracto gastrointestinal y a las complejas interacciones que podrían existir entre un compuesto prebiótico y la microbiota, las cuales no necesariamente podrían tener como consecuencia un beneficio para la salud [88]. Finalmente, la mayoría de los prebióticos hasta ahora se clasifican como carbohidratos no digeribles ni absorbibles, sin embargo, hay compuestos como los polifenoles, vitaminas y minerales que también podrían modificar las poblaciones bacterianas de la microbiota ejerciendo beneficios al huésped que estarían quedando fuera de esta definición [89].

### 3.1. Tipos de prebióticos

La mayoría de los prebióticos son carbohidratos y, dentro de estos, la mayoría son oligosacáridos [90]. De estos últimos, los prebióticos dietarios que más evidencia científica poseen son los fructanos y galactanos. A pesar que hay muchos sustratos que se comercializan a nivel mundial como prebióticos, la evidencia científica en humanos solo avala los efectos demostrados por los fructanos (inulina y fructooligosacáridos), galactanos, lactulosa y oligosacáridos de la leche humana (HMO) [91]. Los fructanos provienen de fuentes vegetales, principalmente raíces y bulbos. De estos se obtiene mayormente inulina, la cual puede ser hidrolizada en fructooligosacáridos (FOS). Los galactanos están compuestos por los galactooligosacáridos (GOS) que se encuentran naturalmente en la leche de mamíferos, incluyendo la humana, o bien son producidos industrialmente a partir de la transglucosilación de la lactosa [90,91]. De la leche también se obtiene la lactulosa, derivada de la lactosa, y los HMO que son oligosacáridos exclusivos de la leche humana. Por otra parte, con menos evidencias en humanos, pero con estudios *in vitro* e *in vivo*, hay otra serie de compuestos que también han sido postulados como prebióticos. Este es el caso del almidón resistente, ya que cumple con el criterio de no ser digerido ni absorbido y puede ser fermentado por varios grupos de Firmicutes, especialmente por *Ruminococcus bromii* [92]. También en este grupo se encuentran los oligosacáridos derivados de otras fuentes como la glucosa donde se encuentran los glucooligosacáridos y la polidextrosa, aquellos derivados de pectina, o pectinooligosacáridos (POS), los derivados del xilano, arabinosa e isomaltosa, para los cuales se encuentran aún en estudio las cepas bacterianas a las cuales estimularían su crecimiento [93]. Finalmente, hay prebióticos no oligosacáridos como los flavonoles derivados de cocoa que también han mostrado estimular el crecimiento de bacterias ácido lácticas tanto en estudios *in*



*vitro* como *in vivo* [94].

### 3.2. Propiedades de los prebióticos

El principal efecto de los prebióticos, y que los define, es su capacidad de modular específicamente la composición y/o actividad de la microbiota colónica, principalmente estimulando el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, géneros conocidos por ser beneficiosos para el huésped. Los fructanos, por ejemplo, estimulan selectivamente el crecimiento de *Bifidobacterias* y *Lactobacilos*, a su vez que disminuyen el de *Bacteroides* y *Clostridios* [90]. Los GOS, por su parte, estimulan el crecimiento de bacterias lácticas y *Bifidobacterium*, además de *Enterobacterias*, *Bacteroidetes* y *Fermicutes*, aunque en menor proporción [91]. La capacidad de ser fermentados por las bacterias es dependiente de la estructura y largo de la cadena del prebiótico. Así, por ejemplo, inulina puede ser fermentada por unas pocas especies mientras que FOS, de menor largo de cadena, puede ser fermentado por un gran número de microorganismos [92]. Los prebióticos también estimulan indirectamente el crecimiento de otras poblaciones bacterianas además de las que los fermentan, esto debido a que compuestos intermediarios de su fermentación pueden ser fermentados, a su vez, por otras poblaciones bacterianas. Esto es lo que se conoce como *cross-feeding* y ocurre por ejemplo con *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei* W20 que es capaz de fermentar inulina mediante la enzima exo-inulasa, generando productos menores que son fermentados por *Lactobacillus salivarius* W57, otra cepa del mismo género [95]. Por otra parte, los prebióticos también modifican la composición de la microbiota intestinal por medio del descenso del pH del lumen, fenómeno generado por los productos de su fermentación los cuales son mayormente ácidos. La modificación del pH del ambiente intestinal produce un descenso de poblaciones sensibles a la acidez y potencialmente perjudiciales como son los *Bac-*

*teroides*, *Fusobacterium* y *Clostridium*, además de promover la formación de butirato por *Fermicutes*, lo que se conoce como efecto butirogénico que es muy positivo para la salud intestinal [96]. Por otra parte, los prebióticos ejercen sus efectos positivos sobre el huésped por medio de la producción, a través de su fermentación, de ácidos grasos volátiles de cadena corta (AGV) como ácido propiónico, butírico y acético, los cuales son utilizados como sustrato energético por los colonocitos, o bien, pasan a la circulación sanguínea actuando en target distales al colon, mediante la estimulación de receptores específicos (GpR41, GpR43) ubicados en varios tejidos del organismo, produciendo efectos metabólicos e inmunomoduladores mediante la regulación de vías inflamatorias y secreción de péptidos con actividad hormonal [97]. Finalmente, los prebióticos aumentan el volumen, la consistencia y calidad de las deposiciones, reduciendo el tiempo de tránsito gastrointestinal, a través de la estimulación de la secreción de agua y sales producto del aumento del metabolismo de las células epiteliales del colon [5,91].

En resumen, los prebióticos contribuyen a mantener la “normobiosis” de la microbiota intestinal, estado positivo para la mantención de la salud en general, especialmente debido al aumento de bifidobacterias, lo que puede ser considerado incluso, como un marcador de salud intestinal [97]. Por el contrario, los prebióticos contribuyen a evitar el estado de “disbiosis” de la microbiota que se considera una condición que propicia la aparición de diferentes patologías propias del sistema digestivo [6,42] pero también extraintestinales o sistémicas incluyendo enfermedades de tipo crónicas no transmisibles [8,28,29,32,35,44,99-101].

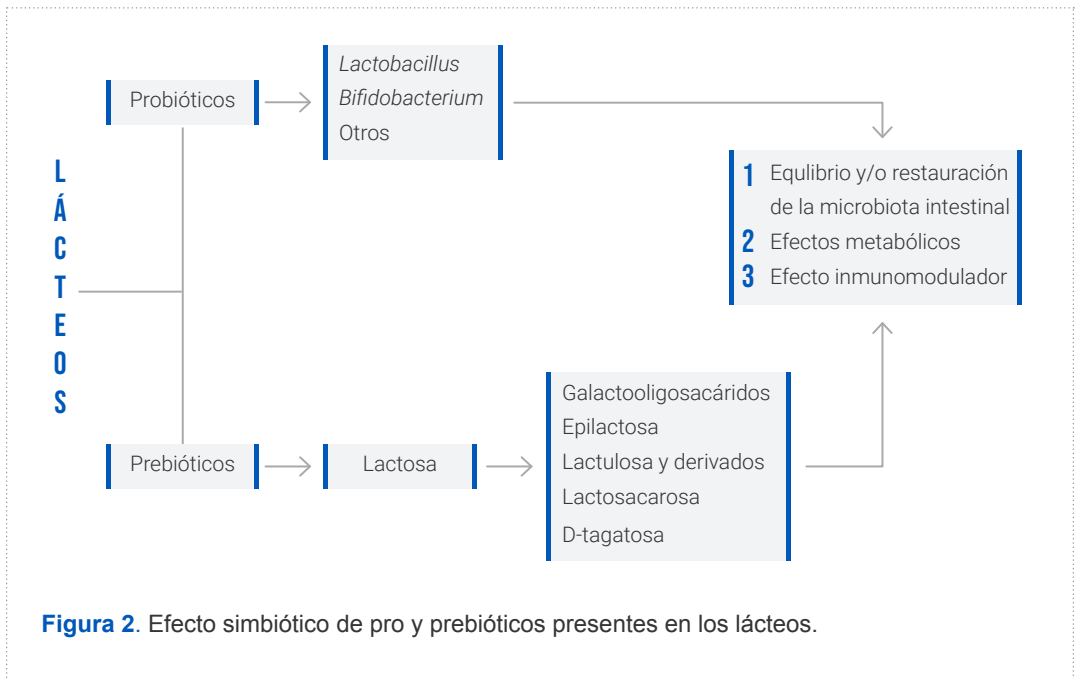
### 3.3. Prebióticos en lácteos

Los prebióticos se encuentran naturalmente en alimentos tanto de origen vegetal como animal. Dentro de los primeros, están más pre-

sentes en vegetales como achicoria, plátanos, espárragos, tomates, betarraga, topinambur, ajo y cebollas, en granos de cereales (trigo, cebada, centeno) y en leguminosas (arvejas, porotos, soja) [90]. Por otra parte, las macro y microalgas también son fuentes de prebióticos según últimas investigaciones, muchos de ellos poli y oligosacáridos considerados parte de la fibra soluble [14]. Los prebióticos de origen animal se encuentran principalmente en la leche humana y de otros mamíferos. Los prebióticos de origen lácteo y su formación son ilustrados en la (Figura 2.). En la leche humana se encuentran los HMO (del inglés human milk oligosaccharides) que promueven el desarrollo de la microbiota intestinal del lactante además de la microbiota específica de la leche materna, por ello actualmente se utilizan para enriquecer fórmulas lácteas infantiles [102]. En la leche de vaca y de otros mamíferos, de todas maneras, estos oligosacáridos están presentes en muy bajas concentraciones, sin embargo, de todas maneras la leche puede considerarse una fuente de prebióticos ya que de la lactosa derivan múltiples oligosacáridos con efecto prebiótico, los cuales pueden ser producidos mediante la fermentación por la microbiota, en caso de no ser absorbida completamente, o bien pueden ser producidos industrialmente por medio de la síntesis enzimática [101,103]. La lactosa es un disacárido compuesto de galactosa y glucosa, que se encuentra únicamente en la leche y que puede ser biotransformado en varios derivados distintos que incluyen los galactooligosacáridos (GOS), epilactosa, lactulosa, lactosacarosa y D-tagatosa. A su vez, de la lactulosa derivan otros oligosacáridos con efecto prebiótico [16,103]. Los prebióticos derivados de lactosa y lactulosa muestran, en diversas investigaciones clínicas, efectos beneficiosos tanto en el sistema gastrointestinal, como a nivel sistémico. En relación a la salud intestinal, GOS reduce el riesgo de varios tipos de diarrea como la diarrea del viajero, la diarrea osmótica y la diarrea asociada a *Clostridium difficile*; lactulosa y lactosacarosa contribuyen a prevenir enfermedades inflamato-

rias intestinales; lactulosa y lactitol contribuyen a reducir el riesgo de encefalopatía hepática; y lactulosa, GOS y lactitol contribuyen a prevenir constipación en sujetos de diferentes edades [104]. A su vez, los GOS contribuyen a aliviar la sintomatología asociada a la intolerancia a la lactosa [105]. También han sido evaluados en sujetos con síndrome de intestino irritable, en cuyo caso, una baja dosis aliviaría su sintomatología, efecto que no ocurre o puede agravarse con altas dosis de suplementación [106]. En cuanto a sus efectos en patologías sistémicas, su consumo se ha asociado con la prevención o postergación de diferentes enfermedades asociadas a la dieta como obesidad, diabetes, dislipidemias, enfermedad cardiovascular y cáncer [90,91,98-101,107,108]. Además, su consumo también sería beneficioso para prevenir la osteoporosis a través del mejoramiento de la absorción de calcio y magnesio, el aumento en la densidad mineral por la formación de osteoclastos y osteoblastos, y la liberación de factores de modulación ósea y la degradación de complejos de minerales con ácido fítico [101,108].

Los prebióticos derivados de la lactosa se producen cuando la lactosa no es absorbida o lo es parcialmente, en cuyo caso llegaría al intestino grueso donde sería fermentada selectivamente por bacterias de la microbiota, que generarían los compuestos antes mencionados. Por esta razón, y considerando la baja concentración natural de prebióticos en los alimentos, estos compuestos son sintetizados industrialmente a partir de subproductos de la industria quesera y/o de la producción de caseína además de la proteína de suero láctico, que también se ha empezado a utilizar para estos fines [107,109,110]. Los prebióticos sintetizados con fines comerciales se venden como nutracéuticos o bien se utilizan como ingredientes funcionales para adicionar a diversos productos alimenticios, muchos de ellos de la industria láctea.



**Figura 2.** Efecto simbiótico de pro y prebióticos presentes en los lácteos.

#### 4. Conclusión

La leche y sus derivados son fuente tanto de pro como prebióticos, dos componentes alimenticios que se utilizan en la industria alimentaria como ingredientes funcionales, debido a sus comprobados efectos beneficiosos para la salud de quien los consume. La leche, en su estado sin pasteurizar, y los lácteos fermentados contienen probióticos que han sido estudiados y caracterizados por sus efectos metabólicos, inmunológicos y moduladores de la microbiota del huésped. Por otra parte, los prebióticos derivados de la lactosa presente únicamente en la leche y derivados, son fermentados por cepas bacterianas específicas de la microbiota intestinal, generando metabolitos que también contribuyen con efectos positivos. De esta forma, tanto pro como prebióticos promueven un estado de normobiosis intestinal, pudiendo actuar simbióticamente para contribuir a la mantención y restauración de la salud y la prevención de enfermedades tanto digestivas como otras asociadas a la dieta,

tales como obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y algunos tipos de cánceres, todas altamente prevalentes en la población actual.

#### Referencias

1. Gareth, G. y cols. Probiotics - the versatile functional food ingredients. *J. Food Sci. Technol.* 2016;53:921-33.
2. Passariello, A. y cols. A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014;30:1055-64.
3. Homayoni, Rad. y cols. The Comparison of Food and Supplement as Probiotic Delivery Vehicles. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2016;56:896-909.
4. Setbo, E. y cols. Utility of Probiotics for Maintenance or Improvement of Health Status in Older People - A Scoping Review. *J. Nutr. Health. Aging.* 2019;23:364-72.
5. Markowiak, P. and Śliżewska, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017;9.
6. De Preter, V. y cols. The impact of pre- and/or probiotics on human colonic metabolism: does it affect human health?. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011;55:46-57.

7. Wilkins, T. and Sequoia, J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am. Fam. Physician.* 2017;96:170-78.
8. Ambalam, P. y cols. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2016;30:119-31.
9. Mandal, H. y cols. Isolation and characterization of lactobacilli from human faeces and indigenous fermented foods for their potential application as probiotics. *Can. J. Microbiol.* 2016;62:349-59.
10. Gaudana, S.B. y cols. Probiotic attributes of Lactobacillus strains isolated from food and of human origin. *Br. J. Nutr.* 2010;103:1620-8.
11. Jariwala, R. y cols. Indigenous lactobacilli strains of food and human sources reverse enteropathogenic *E. coli* O26:H11-induced damage in intestinal epithelial cell lines: effect on redistribution of tight junction proteins. *Microbiology.* 2017;163:1263-72.
12. Delgado, S. y cols. Subtractive screening for probiotic properties of lactobacillus species from the human gastrointestinal tract in the search for new probiotics. *J. Food Sci.* 2007; 72:M310-5.
13. Caggia, C. y cols. Probiotic features of Lactobacillus strains isolated from Ragusano and Pecorino Siciliano cheeses. *Food Microbiol.* 2015;50:109-17.
14. De Jesus Raposo M.F. y cols. Emergent Sources of Prebiotics: Seaweeds and Microalgae. *Mar. Drugs.* 2016;14.
15. Vazquez-Olivo, G. y cols. Prebiotic compounds from agro-industrial by-products. *J Food Biochem.* 2019;43:e12711.
16. Moreno, F.J. y cols. Analysis, structural characterization, and bioactivity of oligosaccharides derived from lactose. *Electrophoresis.* 2014;35:1519-34.
17. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. World Health Organization. 2001.
18. Guarner, F. and Schaafsma, G.J. Probiotics. *Int. J. Food Microbiol.* 1998;39:237-8.
19. Hill, C. y cols. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;11:506-14.
20. Morelli, L. In vitro selection of probiotic lactobacilli: a critical appraisal. *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2000;1:59-67.
21. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Food and Agricultural Organization of the United Nations. 2002.
22. Sanders, M. E. How do we know when something called "probiotic" is really a probiotic? A guideline for consumers and health care professionals. *Functional Food Rev.* 2009;1,3-12.
23. Ezepchuk, Y.V. y cols. Life story and scientific heritage. *Ukr. Biochem. J.* 2016;88:98-109.
24. Ozen, M. and Dinleyici, E.C. The history of probiotics: the untold story. *Benef. Microbes.* 2015;6:159-65.
25. Saxelin M. Probiotic formulations and applications, the current probiotics market, and changes in the marketplace: a European perspective. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46 Suppl 2:S76-9; discussion S144-51.
26. Jacobsen, C.N. y cols. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of Lactobacillus spp by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl. Environ. Microbiol.* 1999;65:4949.
27. Khan, S.H. and Ansari, F.A. Probiotics—the friendly bacteria with market potential in global market. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2007;20:76-82.
28. Olveira, G. and González-Molero, I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr. Hosp.* 2007;22:26-34.
29. Brüssow, H. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update. *Faculty Rev-1157.* 2019;8.
30. Terziolo, C. y cols. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019;12:67-82.
31. Kunyeyit, L. y cols. Probiotic Yeasts Inhibit Virulence of Non-albicans Candida Species. *MBio.* 2019; 10(5). pii: e02307-19.
32. Reid, G. y cols. How do probiotics and prebiotics function at distant sites? *Benef. Microbes.* 2017;8:521-33.
33. Reid, G. y cols. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nature Rev. Microbiol.* 2011;9:27–38.
34. Passariello, A. y cols A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014; 30:1055-64.
35. Markowiak, P. and Śliżewska, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017;9. pii: E1021.
36. Kechagia, M. y cols. Health benefits of probiotics: a review. *ISRN Nutr.* 2013;2013:481651.
37. Lee, E.S. y cols. Probiotics in human health and disease: from nutraceuticals to pharmabiotics. *J. Microbiol.* 2018;56:773-82.
38. Azad, M.A.K. y cols. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *Biomed. Res. Int.* 2018;8:9478630.
39. Wilkins, T. and Sequoia, J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am. Fam. Physician.* 2017;96:170-78.
40. Hojsak, I. Probiotics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1125:121-37.
41. Ford, A.C. y cols. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome.

- Aliment. Pharmacol. Ther. 2018;48:1044-60.
42. De Preter, V. y cols. The impact of pre- and/or probiotics on human colonic metabolism: does it affect human health? *Mol. Nutr. Food. Res.* 2011;55:46-57.
  43. Kumar, M. y cols. Probiotic metabolites as epigenetic targets in the prevention of colon cancer. *Nutr. Rev.* 2013;71:23-34.
  44. Peters, V.B.M. y cols. Mechanisms and immunomodulatory properties of pre- and probiotics. *Benef. Microbes.* 2019;10:225-36.
  45. Sansotta, N. y cols. The good bugs: the use of probiotics in pediatrics. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019;31:661-69.
  46. Setbo, E. y cols. Utility of Probiotics for Maintenance or Improvement of Health Status in Older People - A Scoping Review. *J. Nutr. Health. Aging.* 2019;23:364-72.
  47. McFarland, L.V. y cols. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med. (Lausanne).* 2018;5:124
  48. Zielińska, D. and Kolożyn-Krajewska, D. Food-Origin Lactic Acid Bacteria May Exhibit Probiotic Properties: Review. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:5063185.
  49. Mandal, H. and Bagchi, T. In Vitro Screening of Indigenous Lactobacillus Isolates for Selecting Organisms with Better Health-Promoting Attributes. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2018;185:1060-74.
  50. Ren, D. y cols. In vitro evaluation of the probiotic and functional potential of Lactobacillus strains isolated from fermented food and human intestine. *Anaerobe.* 2014;30:1-10.
  51. Kirtzalidou, E. y cols. Screening for lactobacilli with probiotic properties in the infant gut microbiota. *Anaerobe.* 2011;17:440-3.
  52. Strahinic, I. y cols. Molecular and biochemical characterizations of human oral lactobacilli as putative probiotic candidates. *Oral Microbiol. Immunol.* 2007;22:111-7.
  53. Ryan, K.A. y cols. Isolation of lactobacilli with probiotic properties from the human stomach. *Lett. Appl. Microbiol.* 2008;47:269-74.
  54. García, C.A. y cols. Probiotic properties of Lactobacillus spp isolated from gastric biopsies of Helicobacter pylori infected and non-infected individuals. *Rev. Med. Chil.* 2009;137:369-76.
  55. Mandal, H. y cols. Isolation and characterization of lactobacilli from human faeces and indigenous fermented foods for their potential application as probiotics. *Can. J. Microbiol.* 2016;62:349-59.
  56. Tulumoglu, S. y cols. Probiotic properties of lactobacilli species isolated from children's feces. *Anaerobe.* 2013;24:36-42.
  57. Yun, J.H. y cols. Isolation and characterization of potential probiotic lactobacilli from pig feces. *J. Basic Microbiol.* 2009;49:220-6.
  58. Tsai, C.C. y cols. Antagonistic activity against Salmonella infection in vitro and in vivo for two Lactobacillus strains from swine and poultry. *Int. J. Food Microbiol.* 2005;102:185-94.
  59. Rokana, N. y cols. Screening of cell surface properties of potential probiotic lactobacilli isolated from human milk. *J. Dairy. Res.* 2018;85:347-54.
  60. Quilodrán-Vega, S.R. y cols. Isolation of lactic acid bacteria from swine milk and characterization of potential probiotic strains with antagonistic effects against swine-associated gastrointestinal pathogens. *Can. J. Microbiol.* 2016;62:514-24.
  61. Ramos, C.L. y cols. Strain-specific probiotics properties of Lactobacillus fermentum, Lactobacillus plantarum and Lactobacillus brevis isolates from Brazilian food products. *Food Microbiol.* 2013;36:22-9.
  62. Fontana, L. y cols. Sources, isolation, characterization and evaluation of probiotics. *Br. J. Nutr.* 2013;109:S35-50.
  63. Rong, J. y cols. Probiotic and anti-inflammatory attributes of an isolate Lactobacillus helveticus NS8 from Mongolian fermented koumiss. *BMC Microbiol.* 2015;15:196.
  64. Guo, L. y cols. Study of bacterial and fungal community structures in traditional koumiss from Inner Mongolia. *J. Dairy Sci.* 2019;102:1972-84.
  65. Mathara, J.M. y cols. Functional characteristics of Lactobacillus spp. from traditional Maasai fermented milk products in Kenya. *Int. J. Food Microbiol.* 2008;126:57-64.
  66. Kaur, M. y cols. Lactic acid bacteria isolated from yak milk show probiotic potential. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2017;101:7635-52.
  67. Liu, W.J. y cols. A survey of the bacterial composition of kurut from Tibet using a culture-independent approach. *J. Dairy. Sci.* 2012;95:1064-72.
  68. Ayyash, M. y cols. In vitro investigation of anti-cancer and ACE-inhibiting activity,  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibition, and antioxidant activity of camel milk fermented with camel milk probiotic: A comparative study with fermented bovine milk. *Food Chem.* 2018;239:588-97.
  69. Xu, R.H. y cols. Probiotic and hepatoprotective activity of lactobacillus isolated from Mongolian camel milk products. *Benef. Microbes.* 2019:1-12.
  70. Davati, N. y cols. Study of lactic acid bacteria community from raw milk of Iranian one humped camel and evaluation of their probiotic properties. *Jundishapur. J. Microbiol.* 2015;8:e16750.
  71. Singh, N. y cols. Impairment of Cronobacter sakazakii and Listeria monocytogenes biofilms by cell-free preparations of lactobacilli of goat milk origin. *Folia Microbiol (Praha).* 2019.
  72. Abdou, A.M. y cols. Interspecies comparison of probiotics isolated from different animals. *Vet World.* 2018;11:227-30.
  73. Sabir, F. y cols. Assessment of potential probiotic properties of Lactobacillus spp., Lactococcus spp., and Pediococcus spp. strains isolated from kefir. *J. Food Sci.* 2010;75:M568-73.

74. Zheng, Y. y cols. Probiotic properties of *Lactobacillus* strains isolated from Tibetan kefir grains. *PLoS One*. 2013;8:e69868.
75. Zoumpopoulou, G. y cols. Probiotic Features of Lactic Acid Bacteria Isolated from a Diverse Pool of Traditional Greek Dairy Products Regarding Specific Strain-Host Interactions. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2018;10:313-22.
76. Cui, X. y cols. Antibacterial and Antibiofilm Activity of Lactic Acid Bacteria Isolated from Traditional Artisanal Milk Cheese from Northeast China Against Enteropathogenic Bacteria. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2018;10:601-10.
77. Zago, M. y cols. Characterization and probiotic potential of *Lactobacillus plantarum* strains isolated from cheeses. *Food Microbiol.* 2011;28:1033-40.
78. Ghahremani, y cols. Phenotypic and genotypic characterization of lactic acid bacteria from traditional cheese in Khorramabad city of Iran with probiotic potential. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2015;175:2516-27.
79. Ugarte, M.B. y cols. Nonstarter lactobacilli isolated from soft and semihard Argentinean cheeses: genetic characterization and resistance to biological barriers. *J. Food Prot.* 2006, 69: 2983-91.
80. G. P. Martino, y cols. Safety assessment and functional properties of four enterococci strains isolated from regional Argentinean cheese. *Int. J. of Food Microbiol.* 2018;277:1-9.
81. Vemuri, R. y cols. A human origin strain *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 exhibits superior in vitro probiotic efficacy in comparison to plant or dairy origin probiotics. *Int. J. Med. Sci.* 2018;15:840-48.
82. Aziz, K, y cols. *Lactobacillus fermentum* strains of dairy-product origin adhere to mucin and survive digestive juices. *J. Med. Microbiol.* 2019.
83. Gibson, G.R. and Roberfroid, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995;125:1401-12.
84. Gibson, G.R. y cols. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr. Res. Rev.* 2004;17:259-75.
85. Gibson, G.R. y cols. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14:491-502.
86. Holscher, H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8:172-84.
87. Hutkins, R.W. y cols. Prebiotics: why definitions matter. *Curr. Opin Biotechnol.* 2016; 37:1-7.
88. Bindels, L.B. y cols. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:303-10.
89. Steinert, R. y cols The prebiotic concept and human health: a changing landscape with riboflavin as a novel prebiotic candidate? *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016;70:1348-53.
90. Davani-Davari, D. y cols. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019;8. pii: E92.
91. Corzo, N. y cols. Prebiotics: concept, properties and beneficial effects. *Nutr. Hosp.* 2015;31:S99-S118.
92. Zaman, S.A. and Sarbini, S.R. The potential of resistant starch as a prebiotic. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2016;36:578-84.
93. Chung, W.S.F. y cols. Prebiotic potential of pectin and pectic oligosaccharides to promote anti-inflammatory commensal bacteria in the human colon. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2017;93.
94. Tzounis, X. y cols. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;93:62-72.
95. Boger, M.C.L. y cols. Cross-Feeding among Probiotic Bacterial Strains on Prebiotic Inulin Involves the Extracellular exo-Inulinase of *Lactobacillus paracasei* Strain W20. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018; 84: pii: e01539-18.
96. Walker, A.W. y cols. Ph and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005;71:3692-700.
97. Kimura, I. y cols. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol. Rev.* 2020;100:171-210.
98. Roberfroid, M. y cols. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br. J. Nutr.* 2010;104:S1-63.
99. Skiba, M.B. y cols. The Association between Prebiotic Fiber Supplement Use and Colorectal Cancer Risk and Mortality in the Women's Health Initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019.
100. Barengolts E. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of obesity and prediabetes: review of randomized controlled trials. *Endocr. Pract.* 2016;22:1224-34.
101. Ashwini, A. y cols. Reactive mechanism and the applications of bioactive prebiotics for human health: Review *J. Microbiol. Methods.* 2019;159:128-37.
102. Aakko, J. y cols. Human milk oligosaccharide categories define the microbiota composition in human colostrum. *Benef. Microbes.* 2017;8:563-67.
103. Xiao, Y. y cols. An overview on biological production of functional lactose derivatives. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2019;103:3683-91.
104. Nath, A. y cols. Biological Activities of Lactose-Derived Prebiotics and Symbiotic with Probiotics on Gastrointestinal System. *Medicina (Kaunas).* 2018;54.
105. Arnold, J.W. y cols. Prebiotics for Lactose Intolerance: Variability in Galacto-Oligosaccharide Utilization by Intestinal *Lactobacillus rhamnosus*. *Nutrients.* 2018;10. pii: E1517.
106. Wilson, B. and Whelan, K. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: defini-

- tion, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2017;32 Suppl 1:64-68.
107. Florowska A, Krygier K, Florowski T, et cols. Prebiotics as functional food ingredients preventing diet-related diseases. *Food Funct.* 2016;7:2147-55.
108. Nath, A. y cols. Biological Activities of Lactose-Based Prebiotics and Symbiosis with Probiotics on Controlling Osteoporosis, Blood-Lipid and Glucose Levels. *Medicina (Kaunas).* 2018;54. pii: E98.
109. Padilla, B. y cols. Evaluation of oligosaccharide synthesis from lactose and lactulose using  $\beta$ -galactosidases from *Kluyveromyces* isolated from artisanal cheeses *J. Agric. Food Chem.* 2012;60:5134-41.
110. Kareb, O, and Aider, M. Whey and Its Derivatives for Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Functional Foods: a Critical Review. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019;11:348-69.

## AVANCES EN LÁCTEOS FUNCIONALES

**Andrés Bustamante P., Francisca Echeverría G., Paula Jiménez P., Paula García C.**

Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

### Resumen

---

Durante las últimas tres décadas los productos lácteos han estado en el centro de los alimentos funcionales. En su composición nutricional, la leche tiene péptidos bioactivos, calcio y algunos ácidos grasos como el ácido linoleico conjugado, que podrían contribuir a la prevención de enfermedades como obesidad, hipertensión, cáncer y diabetes. Además, los lácteos permiten la adición y/o enriquecimiento con nutrientes y no nutrientes de interés funcional, destacando los probióticos, prebióticos, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3, fitoesteroles, proteínas básicas de la leche (MBP), entre otros. De estos alimentos, los lácteos fermentados o con adición de probióticos corresponden a la categoría con mayor desarrollo, debido a sus efectos positivos para la salud intestinal y el sistema inmune. Dado el elevado consumo y versatilidad que tienen los productos lácteos, estos resultan ser una en la matriz ideal para la formulación de productos funcionales. En este sentido, los beneficios para la salud obtenidos al consumir lácteos funcionales han potenciado el desarrollo de una amplia gama de nuevos productos, transformándose en una prioridad para la academia y la industria, proyectándose a corto plazo un crecimiento importante enfocado a consumidores con necesidades especiales. El objetivo del presente capítulo es revisar y discutir los avances en cuanto al desarrollo de productos lácteos, sus principales componentes funcionales y las últimas tendencias en el desarrollo de este tipo de productos.

#### Palabras claves:

Lácteos funcionales, lácteos fermentados, probióticos, osteoporosis.

### 1. Introducción

---

Los alimentos funcionales forman parte de una dieta saludable, ya que contribuyen a la

prevención, mantención, o tratamiento de enfermedades crónicas [1]. En los últimos años, la población ha mostrado interés creciente por dichos productos, demandando un desarrollo constante de estos, los cuales además de pro-

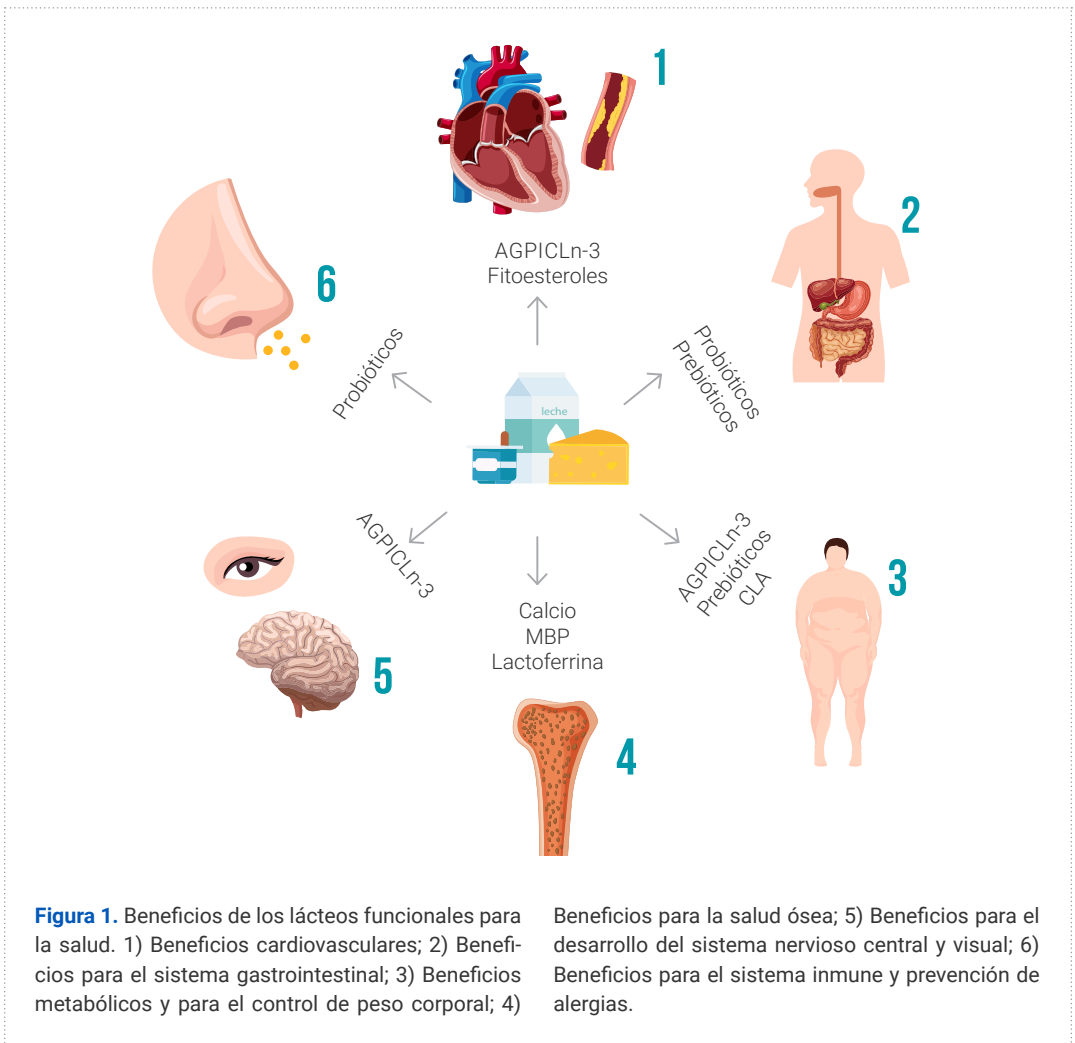


ver beneficios para la salud, deben poseer una buena calidad sensorial [2]. Dentro de la gran gama de productos existentes, los lácteos han destacado como alimentos funcionales, ya que son de consumo habitual por diferentes segmentos de la población, ofrecen distintos formatos y son alimentos de elevada densidad nutricional, que además permiten la adición de nutrientes y no nutrientes de interés [3]. En relación con ello, son diversas las estrategias que permiten el desarrollo de lácteos funcionales, entre ellas, destacan la fortificación o enriquecimiento; la suplementación o los cambios dietarios del ganado lechero; y la fermentación de la leche [3–5]. Estas estrategias permiten obtener productos lácteos: leche, bebidas lácteas, yogurt, mantequilla, queso, entre otros, con un mayor contenido y/o con incorporación de compuestos bioactivos, así como también con una disminución de algún compuesto no deseado [3]. Estos productos se han enfocado principalmente en la salud cardiovascular y metabólica, control de peso corporal, funcionamiento del sistema gastrointestinal, y en potenciar el sistema inmune, entre otros beneficios [2,3]. Sin embargo, para que estos productos puedan tener realmente un efecto, su consumo debe ser frecuente y en cantidades habituales. Para ello, el alimento tiene que ser estable al almacenamiento, presentar buena calidad sensorial y permitir que los componentes funcionales se mantengan íntegros en cantidad y función en el producto desde su procesamiento hasta el consumo [2,6,7]. Una de las técnicas que contribuye a aumentar la estabilidad de los compuestos bioactivos es la encapsulación, la cual permite su protección del medio externo, además de enmascarar posibles aromas, sabores o colores no deseados y favorecer que lleguen al sitio anatómico de interés, lo que posibilita la formulación de un lácteo funcional sin alterar su calidad y/o estabilidad [3,7,8]. Por lo tanto, el presente capítulo tiene por objetivo revisar y discutir los avan-

ces en cuanto al desarrollo de productos lácteos, sus principales componentes funcionales y las últimas tendencias en el desarrollo de este tipo de productos.

## 2. ¿Qué son los lácteos funcionales?

Actualmente, existen diversas definiciones de alimentos funcionales, por lo que en 2015 el *Functional Food Center* propuso la siguiente definición: “alimentos naturales o procesados que contienen compuestos conocidos o desconocidos que tienen actividad biológica, los cuales, en cantidades definidas y no-tóxicas, proveen un beneficio a la salud documentado y probado clínicamente, para la prevención, mantención o tratamiento de alguna enfermedad crónica” [1]. Existe gran diversidad de alimentos funcionales en el mercado, destacando los productos lácteos funcionales [9], entendidos en este capítulo como aquellos productos obtenidos del procesamiento de la leche [10] que proveen un beneficio para la salud según la definición anteriormente expuesta (**Figura 1**) [1]. Una característica fundamental de un alimento funcional es que sus compuestos bioactivos conserven sus propiedades durante el procesamiento y almacenamiento comercial. Bajo esta perspectiva, los productos lácteos, debido a su matriz alimentaria, su contenido de calcio y a su amplio consumo, se convierten en una matriz ideal para su funcionalización. Dentro de estos productos se encuentran lácteos con proteínas básicas de la leche (MBP), probióticos y/o prebióticos, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 (AGPCL n-3), ácido linoleico conjugado (CLA), fitoesteroles, entre otros productos [9], los cuales se detallan a continuación.



### 3. Lácteos y osteoporosis: calcio, proteínas básicas de la leche y lactoferrina

La osteoporosis es una enfermedad ósea muy frecuente en la población de adultos mayores y mayormente en mujeres post menopáusicas. Esta condición resulta de un desbalance en el proceso de formación y resorción ósea o de remodelación natural de los huesos. Esta enfermedad cursa con una reducción en la densidad ósea y degeneración de la estructura de los huesos que resulta en debilidad de estos y en un aumento en riesgo de fractura [11]. La leche

y sus productos derivados son ricos en calcio y podrían ser útiles en la prevención de osteoporosis. Dentro de los minerales, el calcio es probablemente el más empleado en el desarrollo de lácteos funcionales. Su uso se sustenta en una gran cantidad de información científica que lo vincula a la reducción del riesgo de osteoporosis [12], siendo sus propiedades biológicas descritas extensamente en la literatura [13].

Además del calcio, los lácteos son abundantes en proteínas, lípidos, potasio, sodio, zinc, fosfatos, vitamina A y B2, junto a compuestos funcionales como fosfopéptido de caseína, proteínas básicas de la leche (MBP) (su punto

isoeléctrico se encuentra a pH básico) y lactoferrina. Dentro de MBP, se encuentran los factores de crecimiento transformante  $\beta$ -1 y  $\beta$ -2 (TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 2) y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). Estos factores favorecen la proliferación y diferenciación de osteoblastos y previenen la generación de osteoclastos y resorción ósea. Las MBP además contienen cistatina C, que inhibe la cisteína proteasa asociada a la liberación de calcio y digestión del colágeno óseo en presencia de trombina, interleuquina 1 y prostaglandinas [11]. Las MBP se obtienen a partir de la fragmentación del suero de la leche y podrían ser una interesante alternativa para la formulación de productos lácteos funcionales. Por ejemplo, en modelos animales se ha observado que la suplementación con MBP aumenta la resistencia de los huesos y suprime la resorción ósea en ratas ovariectomizadas [14]. Asimismo, en ratones con fracturas de tibia suplementados con MBP durante 56 días, se observó que mejoró la reparación de sus fracturas y resistencia ósea comparados con ratones no suplementados [15]. La evidencia más reciente muestra el potencial que tendría este tipo de proteínas para el desarrollo de alimentos funcionales, reportándose que TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 2 de origen bovino podrían inducir la producción de colágeno en líneas de células mesenquimales humanas como fibroblastos y osteoblastos [16]. La evidencia a nivel de estudios en humanos es reducida. Sin embargo, se observan promisorios resultados producto de la suplementación con MBP. En este sentido, se ha reportado que mujeres jóvenes (19-30 años) y postmenopáusicas con ingesta normal de calcio suplementadas con MBP (suero de leche) por 6-8 meses, aumentaron su densidad mineral ósea principalmente a nivel de espina dorsal y radio [17-20]. La información disponible indica la necesidad de profundizar en el efecto de MBP en humanos. Sin embargo, abre una amplia gama de oportunidades para el desarrollo de lácteos funcionales.

Por otra parte, la lactoferrina es una glicoproteína presente en la leche que tiene potentes

efectos anabólicos en el hueso, asociándose a un aumento en el número de osteoblastos y a una supresión en la formación de osteoclastos. Se ha observado que un yogurt funcional adicionado de lactoferrina bovina retiene la estructura y funcionalidad de esta glicoproteína hasta por 21 días a 4°C [21]. La acción anabólica de esta proteína en el hueso se vincula al receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP) que estimula a proteínas quinasas activadas por mitógenos para así causar una rápida mitogénesis celular [11]. Estudios en modelos animales de postmenopausia demuestran que es posible prevenir la pérdida de masa ósea a través de la suplementación con lactoferrina de origen bovino. Por ejemplo, en una intervención de 27 semanas se suplementó a ratonas ovariectomizadas con 1-20 g de lactoferrina/kg de dieta. Los resultados de esta investigación mostraron la presencia de lactoferrina en la circulación sanguínea periférica, que a la vez moduló la respuesta en la formación y resorción del hueso, encontrándose un aumento de la densidad mineral ósea y mayor resistencia a nivel de fémur [22]. Resultados similares se reportan en mujeres postmenopáusicas sanas (45-60 años) que recibieron una leche enriquecida con lactoferrina durante aproximadamente 25 semanas. En este grupo se describe una disminución en biomarcadores de resorción ósea (fosfatasa alcalina específica del hueso, osteocalcina, N-telopéptidos y deoxipiridinolina urinaria), es decir, ocurrió un aumento de la formación ósea, demostrando el potencial uso de este compuesto para la prevención de osteoporosis y para su inclusión en alimentos funcionales [23].

#### 4. Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped [24]. Estos se encuentran disponibles en el mercado como suplementos dietarios o

como parte de alimentos funcionales, principalmente en productos lácteos fermentados como kéfir y yogurt [25]. Los lácteos fermentados requieren bacterias ácido lácticas para comenzar la fermentación, permitiendo la metabolización de lactosa a ácido láctico, lo que aumenta la acidez del producto y favorece la proliferación de otros microorganismos [26]. En el caso del yogurt, generalmente se utilizan las cepas *Lactobacillus delbrueckii* spp. *bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* para comenzar la fermentación láctica, pudiendo adicionar, además, cepas con efecto probiótico [27]. El efecto beneficioso de estas bacterias (**Figura 2**) principalmente ocurre a nivel intestinal y del sistema inmune, para lo cual el producto debe contener una concentración adecuada de al menos  $10^6$  UFC/ml de bacterias viables al momento del consumo [28]. En un estudio transversal, aleatorizado, doble ciego, hombres jóvenes aparentemente sanos (n=14) recibieron 400 g/d de yogurt con probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* GG) o leche acidificada (con d-(+)-glucono- $\delta$ -lactona; 2%) durante dos semanas. Luego de dicho período, se evaluó la respuesta postprandial a una comida alta en grasas, que se espera genere un estado proinflamatorio transitorio. Al final de la intervención, los sujetos presentaron menores niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias (interleuquina-6; IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa; TNF- $\alpha$ ) comparado con la línea de base. A su vez, hubo diferencia en la abundancia de distintas cepas bacterianas en la microbiota fecal, siendo más abundantes las cepas *Streptococcus salivarius* spp. *thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* spp. *bulgaricus* luego del consumo de yogurt con probióticos, en comparación con la leche acidificada [29]. También se ha descrito en distintos modelos que los lácteos fermentados y las cepas probióticas provenientes de estos, podrían tener un efecto favorable en la prevención del desarrollo de algunas alergias [30,31]. Shoda T. y cols. 2017, realizaron un estudio de cohorte (n=1166) en el que encontraron que el consumo de yogurt en la infancia se asocia inversamente con dermatitis

atópica y alergia alimentaria hasta los 5 años [30]. En el caso de las alergias alimentarias, se ha descrito que estas son precedidas por disbiosis intestinal, por lo que la administración de probióticos podría ser especialmente beneficiosa [32]. Fu L. y cols. 2019, estudiaron en un modelo de ratón BALB/c (n=6 por grupo) el efecto de dos cepas probióticas provenientes de yogurt (*Bifidobacterium longum* y *Bacillus coagulans*  $2 \times 10^{10}$  CFU, 300  $\mu$ l por ratón) sobre la alergia a la tropomiosina (proteína presente en los camarones). El tratamiento con ambas cepas disminuyó las alteraciones intestinales producidas por la alergia alimentaria, redujo la apoptosis de las células epiteliales intestinales y la acumulación de células inmunes (CD4+, células T y eosinófilos) en el intestino y revirtió la disbiosis de la microbiota intestinal [31]. Por otro lado, los microorganismos probióticos promueven la digestión de la lactosa, lo que resulta en una disminución de su concentración en productos fermentados, además de promover el incremento de la actividad de la enzima lactasa en el intestino delgado [33]. En consecuencia, estos productos serían aptos para personas con intolerancia a la lactosa, aliviando síntomas gastrointestinales luego del consumo de lácteos [34]. Sin embargo, una dificultad de los lácteos con probióticos es la mantención de la viabilidad de los microorganismos, los cuales deben resistir el procesamiento del alimento, almacenamiento y consumo del producto, hasta llegar al sitio anatómico de acción [7,35]. La encapsulación es un proceso que permite recubrir un activo con un agente encapsulante para producir partículas de tamaño nano o micro que pueden ser agregadas a productos alimentarios [7]. Esta tecnología ha sido utilizada para mejorar la viabilidad de los probióticos en productos lácteos, además de permitir su incorporación a distintas matrices alimentarias y favorecer la liberación controlada del activo [7,36]. Afzaal M. y cols. 2019, evaluaron la viabilidad y estabilidad de bacterias incorporadas a un yogurt en forma libre y microencapsulada. Los autores encontraron que los probióticos microencapsulados tuvieron ma-

yor viabilidad durante el almacenamiento (28 días, -20°C), mayor estabilidad en condiciones gastrointestinales simuladas y una mayor acep-

tabilidad sensorial del producto, en comparación con el yogurt con probióticos sin encapsular [36].



## 5. Prebióticos

Los prebióticos se definen como “sustratos que son selectivamente utilizados por los microorganismos del huésped otorgando beneficios para la salud”, destacando algunas fibras solubles fermentables, oligosacáridos, almidón resistente, inulina, entre otros [37]. Los prebióticos también se encuentran presentes en una gran variedad de lácteos funcionales, favoreciendo el control del apetito y otorgando beneficios cardiometabólicos, de salud mental y ósea, y a nivel del tracto gastrointestinal (Figura 2) [37,38]. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado,

se evaluó la sensación de saciedad en mujeres adultas jóvenes aparentemente sanas (n=19) luego de 8 días de consumir un yogurt con 6 g de inulina al desayuno. Después de un día de consumo, no hubo diferencias en la sensación de saciedad. Sin embargo, al cabo de 8 días las participantes reportaron un menor deseo de comer y presentaron un menor consumo prospectivo de alimentos, aunque sin diferencias en cuanto a la ingesta energética [39]. La fermentación colónica de los prebióticos favorece la actividad de la microbiota intestinal, además de generar ácidos grasos de cadena corta con actividad biológica [38], los cuales han mostrado efecto en la dis-

minución de peso corporal, control de glicemia, disminución de inflamación a nivel intestinal, entre otros [40]. Aryana K. y cols. 2015, analizaron la aceptabilidad y fermentabilidad de un yogurt enriquecido con almidón resistente en un grupo de niños y adolescentes. El yogurt presentó buena aceptabilidad, además de disminuir el pH de las deposiciones de los sujetos y aumentar el contenido fecal de ácidos grasos de cadena corta, incluyendo acetato [41]. No obstante, se debe considerar al momento de adicionar prebióticos a algún producto lácteo, que su adición no altere las propiedades sensoriales del alimento ni la estabilidad de estos compuestos durante el procesamiento y almacenamiento, con el fin de asegurar un beneficio para el consumidor [38]. Crispín-Isidro G. y cols. 2015 evaluaron las propiedades microestructurales, reológicas y sensoriales de un yogurt batido reducido en grasas al agregar inulina (RIN) o fructanos de agave (RFR) en distintas concentraciones (20, 40 y 60 g L<sup>-1</sup>). Los autores encontraron que RIN y RFR presentaron diferencias en la estructura de red de proteínas, en comparación con el control. A su vez, RIN en (40 g L<sup>-1</sup>) y RFR (60 g L<sup>-1</sup>) presentaron características sensoriales superiores al control [42]. Una tecnología que podría utilizarse en la producción de lácteos con adición de probióticos y prebióticos es el ultrasonido de alta intensidad (HIUS), el cual permitiría mejorar la supervivencia bacteriana, además de cambiar la estructura de los prebióticos, facilitando el acceso de los microorganismos [43]. La aplicación de HIUS en una leche fermentada redujo el tiempo de fermentación requerido para alcanzar pH 4,7 y provocó una ruptura de las paredes celulares de los microorganismos, liberando  $\beta$ -galactosidasa, la cual promovió la hidrólisis de lactosa y aumentó los niveles de oligosacáridos, favoreciendo la fermentación [44].

## 6. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 (AGPCL n-3), principalmente el ácido eicosapentaenoico (C20:5; EPA) y ácido docosahexaenoico (C22:6; DHA), son ácidos grasos -de al menos 20 carbonos- que tienen su primer doble enlace en tercera posición y son sintetizados a partir de reacciones de elongación y desaturación del ácido  $\alpha$ -linolénico (C18:3) [45]. Dentro de los productos lácteos con adición de AGPCL n-3 se encuentran: yogurt, leches, bebidas lácteas, mantequillas, entre otros [46], los cuales, mayoritariamente, están dirigidos a mejorar la salud cardiovascular de quienes los consumen [47,48]. En relación con ello, sujetos con hipertrigliceridemia (n=53) participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el cual consumieron un yogurt control, un yogurt enriquecido con 0,8 g de AGPCL n-3, o un yogurt con 3 g de estos ácidos grasos, durante 10 semanas. Los sujetos que consumieron el producto con 3 g de AGPCL n-3, presentaron mayores niveles de estos ácidos grasos en plasma y eritrocitos, junto con mayores niveles plasmáticos de mediadores derivados del EPA, además de una mejoría de los parámetros de riesgo cardiovascular como de los niveles plasmáticos de colesterol HDL y de triglicéridos [47]. Por otro lado, los AGPCL n-3, además de tener beneficios cardiometabólicos, son fundamentales para el desarrollo del sistema nervioso central y de la retina durante la gestación y desarrollo en la infancia [49]. De hecho, se ha descrito que la ingesta de productos fuente de AGPCL n-3 durante el embarazo y lactancia, aumenta el contenido de DHA en la leche materna [50] y se asocia positivamente con el desarrollo neurológico de su descendencia [51]. Mujeres que consumieron una bebida láctea enriquecida con 60 mg/porción de DHA y 14 mg/porción de EPA durante el embarazo y lactancia, presentaron un au-

mento la concentración de EPA y DHA en los fosfolípidos de membrana de los eritrocitos y en la leche materna, lo que sugiere que los productos lácteos serían un buen vehículo para aumentar la ingesta de AGPCL n-3 en esta etapa [52]. No obstante, una dificultad que tiene la formulación de alimentos que contengan estos ácidos grasos es su aroma y sabor, además de su baja estabilidad oxidativa [53]. En consecuencia, se deben utilizar estrategias que permitan agregar estos compuestos bioactivos sin alterar las características sensoriales del producto y que no disminuyan la vida útil de este [48]. En este sentido, la encapsulación nuevamente cobra importancia, ya que este proceso permite incorporar AGPCL n-3 en una matriz alimentaria, enmascarando su sabor y aroma y favoreciendo su estabilidad oxidativa [48,53]. Ghorbanzade T y cols. 2017 estudiaron las propiedades sensoriales y estabilidad de un yogurt fortificado con aceite de pescado nano-encapsulado (Y+NFO) *versus* un yogurt con aceite de pescado sin encapsular (Y+FO). Los autores reportaron que no hubo diferencias en la aceptabilidad de Y+NFO y del yogurt control (sin adición de aceite de pescado), teniendo una menor aceptabilidad el Y+FO. A su vez, el Y+NFO mantuvo su nivel de peróxidos durante 21 días de almacenamiento, mientras que Y+FO aumentó los niveles de peróxidos en un 75% ( $p < 0,05$ ) [48]. Otra estrategia es la suplementación del ganado lechero con aceite de pescado, lo cual se ha descrito como un enfoque efectivo para aumentar el contenido de AGPCL n-3 en la leche, sin afectar la producción de leche, ni las propiedades sensoriales de esta [54].

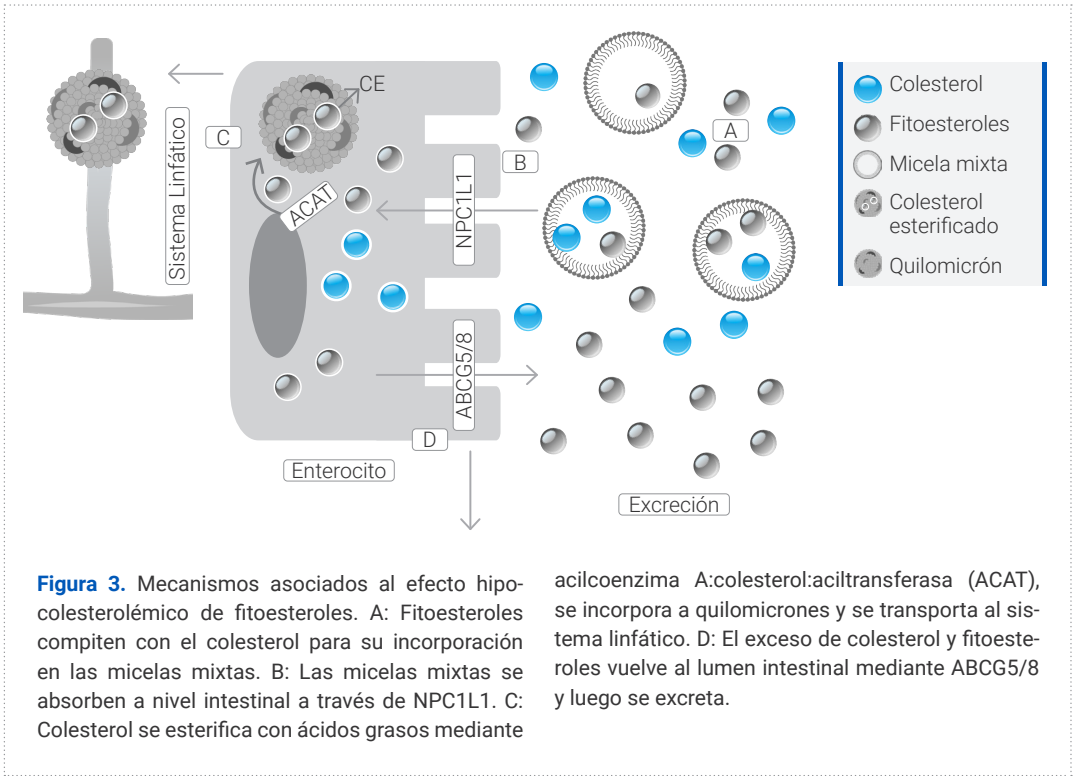
## 7. Ácido linoleico conjugado

El ácido linoleico conjugado (CLA) corresponde a una mezcla de isómeros del ácido linoleico (c9, c12 C18:2; AL), principalmente 9c, 11t y 10t, 12c, resultantes de la isomerización y

biohidrogenación del AL en el rumen por bacterias ruminales, por lo que su principal fuente son la carne de rumiantes y los productos lácteos [55]. Distintos beneficios se le han atribuido al CLA, destacando un efecto anti-carcinogénico, reducción de grasa corporal, prevención de aterosclerosis y disminución de la glicemia [56]. En un estudio realizado en sujetos aparentemente sanos (n=10) el consumo de 200 g a la semana de queso rico en CLA (1,56 g/100 g de ácidos grasos) durante 10 semanas, resultó en menores niveles de citoquinas proinflamatorias y menor agregación plaquetaria [57]. También se ha descrito en humanos aparentemente sanos (n=36) que la ingesta de 90 g/d durante 2 y 4 semanas de un queso enriquecido en CLA, aumentaría los niveles plasmáticos de AGPCL n-3, pudiendo ser uno de los mecanismos mediante los cuales ejerce efectos positivos para la salud [58]. Sin embargo, la concentración de CLA en productos lácteos es muy variable (3,4 a 9,4 mg/g de grasa) [59], por lo que se han estudiado distintas técnicas que permitan aumentar el contenido de este ácido graso en estos productos, tales como fermentación y modificaciones de la dieta del ganado lechero [5,59]. Se ha descrito que, además de las bacterias ruminales, otras cepas bacterianas con actividad linoleato isomerasa son capaces de convertir el AL en CLA [59]. Por lo tanto, los lácteos fermentados podrían tener un mayor contenido de CLA según la cepa bacteriana utilizada, sumado a un efecto probiótico [60]. Por otro lado, Gagliostro G. y cols. 2018, analizaron la composición nutricional de la leche de vacas alimentadas con una ración control (C-TMR) *versus* la leche de vacas alimentadas con la misma ración con adición de 0,144 kg/d de microalgas y 0,72 kg/d de aceite de soya (L-TMR). Luego de 6 semanas, la leche aumentó sus niveles de CLA de 0,14 g/100 g de ácidos grasos a 1,41 g/100 g de ácidos grasos en el grupo L-TMR en comparación con el grupo control [5]. No obstante, si bien los efectos del CLA son promisorios en modelos animales [61,62], sus efectos en la salud humana

no son concluyentes, por lo que actualmente no existen mensajes saludables permitidos en el eti-

quetado nutricional, de acuerdo con la opinión de expertos de la EFSA [63].



## 8. Fitoesteroles

Los fitoesteroles corresponden a un grupo de compuestos esteroideos, lipofílicos, de origen vegetal, conformado por esteroles y estanoles. Los más representativos son  $\beta$ -sitosterol, sitostanol, campesterol y stigmasterol [12]. En el último tiempo, este grupo de compuestos ha sido incorporado a lácteos funcionales con el fin de contribuir a prevenir la hipercolesterolemia. Esta condición se caracteriza por un elevado nivel de colesterol total y de colesterol LDL, que son uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de cardiopatía coronaria. Se ha reportado que los fitoesteroles son una alternativa viable para el tratamiento de hipercolesterolemia, sobre todo en personas con niveles de 200-240 mg/dL de colesterol total [64]. Se han propuesto varios

mecanismos que explican este efecto, dentro de ellos, la competencia entre fitoesteroles y colesterol por su incorporación a micelas mixtas en el tracto digestivo; la competencia entre ésteres de fitoesteroles y colesterol esterificado por las enzimas digestivas hidrolíticas; la competencia entre fitoesteroles y colesterol por su absorción intestinal a través de transportadores (NPC1-L1 y SR-BI); el aumento de eflujo apical de colesterol desde el enterocito hacia el lumen intestinal vía ABCG5/G8; y, la inhibición de colesterol acil-CoA transferasa (ACAT), que es responsable de la esterificación de colesterol antes de su incorporación a los quilomicrones (**Figura 3**) [65]. Gran parte de los estudios muestran que la dosis más efectiva para lograr una disminución del 5-15% del colesterol LDL es de 2-3 g/día. Sin embargo, la ingesta estimada de fitoesteroles en adultos es de 150-400 mg/día (10-20% de la dosis suge-



rida) [12]. Por lo tanto, una alternativa para aumentar su ingesta es adicionarlo a bebidas lácteas. En este sentido, se observó que el consumo de una leche descremada fortificada con fitoesteroles (1,5 g/día) causó una disminución del colesterol LDL, colesterol total y presión diastólica en sujetos sin tratamiento farmacológico para reducción del colesterol [66]. En un reciente meta-análisis que analizó 31 estudios donde hubo fortificación de productos lácteos con fitoesteroles, se encontró que el consumo de estos alimentos se asoció a una disminución de hasta 6-12% en el colesterol LDL. Las conclusiones de este estudio confirman que el uso de fitoesteroles es una alternativa viable para su indicación en sujetos moderadamente hiperlipidémicos, ya que mejora los biomarcadores de riesgo cardiovascular con una respuesta dosis dependiente [67]. Más aún, se ha observado que la composición de los fitoesteroles adicionados a los lácteos funcionales tiene un efecto sobre la acción hipocolesterolemica, que aumenta en aquellos productos con mayor contenido de sitosterol [68]. En el desarrollo de lácteos funcionales con la adición de fitoesteroles, es importante elegir una matriz alimentaria y seleccionar adecuadamente el tipo de fitoesteroles a emplear, debido a que afectan la biodisponibilidad y funcionalidad de estos compuestos. Los fitoesteroles existen en forma libre y esterificada y pueden ser incorporados a matrices con o sin materias grasas, líquidas o sólidas [69]. De los mecanismos hipocolesterolemicos, la competencia entre colesterol y fitoesteroles por la formación de la micela es de los más aceptados (micelización). Esta capacidad depende de la eficiencia con que se transfieren los fitoesteroles desde el alimento a la micela, de la hidrofobicidad de los fitoesteroles y del tipo de matriz alimentaria [65]. Por ejemplo, en un yogurt bajo en grasa se observó que los fitoesteroles esterificados con ácidos grasos de cadena larga tienen mayor capacidad micelizante que fitoesteroles esterificados con ácidos grasos de cadena media y que aquellos no esterificados o libres. Sin embargo, este orden cambia al incorporar los

fitoesteroles en aceite de oliva, donde aquellos con mayor capacidad micelizante son los fitoesteroles esterificados con ácidos grasos de cadena media [65]. Por otra parte, se ha observado que la formulación del producto tiene un impacto sobre el efecto hipocolesterolemico de los fitoesteroles. En un estudio simple ciego, aleatorizado, se suplementó a 12 sujetos sanos con fitoesteroles en forma de una pasta untable durante las comidas o de una bebida, 30 minutos después de comer. Los resultados indican que se logró disminuir la presencia de colesterol en los quilomicrones en un 43 y 59%, respectivamente. A pesar de estas diferencias, ambos sistemas logran un importante efecto micelizante que depende en gran medida de la distribución de los fitoesteroles en la fase oleosa, lo que sugiere una redistribución de estos compuestos en el estómago y duodeno [70]. Los antecedentes muestran que el vehículo que se utilice para la fortificación o enriquecimiento con fitoesteroles puede tener un efecto significativo sobre el efecto biológico de estos compuestos. En este sentido, se ha encontrado que las mayores reducciones en el colesterol LDL en humanos se obtienen al adicionar los fitoesteroles en productos lácteos, yogurt, pastas untables y mayonesas, comparado con otros alimentos como jugo de naranja, croissants, muffins, barras de cereal o chocolates [71]. De igual forma, se observa una mayor reducción de colesterol LDL al adicionar fitoesteroles a lácteos bajos en grasa respecto a pan o cereales [72]. Existe una serie de dificultades para la adición de fitoesteroles en productos lácteos funcionales. Dentro de ellas, su baja solubilidad en medio acuoso y su punto de fusión de 120-140 °C. Por lo tanto, usualmente se elaboran emulsiones o se microencapsulan por secado por atomización para facilitar su incorporación en distintos alimentos [73]. En el caso de las emulsiones, corresponden a sistemas con una fase oleosa, una fase acuosa y una fase anfífilica que permiten contener a estos compuestos en una forma dispersable en agua. El tipo de producto lácteo y sus ingredientes tienen efectos considerables en la

estabilidad de estas emulsiones y en la viabilidad del producto. La cristalización de los fitoesteroides en la interfase de las emulsiones disminuye su biodisponibilidad, describiéndose que el uso de proteína de suero láctea contribuye a evitar este proceso [74]. Por lo tanto, en la elaboración de lácteos funcionales es posible combinar el efecto positivo de sus ingredientes para aumentar la biodisponibilidad de sus componentes activos. La estabilidad de los fitoesteroides además puede estar afectada por su susceptibilidad a la oxidación. En este sentido, se ha descrito que un vehículo adecuado para adicionar estos compuestos es una bebida láctea con frutas, donde después de 6 meses de almacenamiento a temperatura ambiente no se observó un aumento significativo de fitoesteroides oxidados (oxiesteroides) ni una disminución de su biodisponibilidad [75]. En el caso de la microencapsulación, uno de los métodos más usados es el secado por atomización, debido a que da origen a micropartículas estables y es un proceso rápido y de bajo costo. Esta técnica consiste en la atomización de una solución o líquido en suspensión en forma de pequeñas gotas en una cámara de secado, donde se enfrentan a una corriente de aire caliente que evapora el solvente, dando origen a un polvo [76]. Dada la hidrofobicidad de los fitoesteroides, esta técnica se utiliza para elaborar productos que puedan ser añadidos a formulaciones de naturaleza acuosa como lácteos, sopas y bebidas de fantasía [73]. En este sentido, se han usado distintos materiales encapsulantes o polímeros en la encapsulación de fitoesteroides. En un reciente estudio se evaluó el uso de aislado proteico de suero, inulina y quitosano en el escalamiento productivo de fitoesteroides microencapsulados. Este estudio mostró la factibilidad técnica de producir micropartículas con hasta un 25% de fitoesteroides, manteniendo su estabilidad [77]. Usualmente, este tipo de estudios busca mejorar el rendimiento de encapsulación y la estabilidad del producto. Por ejemplo, en la encapsulación de fitoesteroides con goma arábiga y maltodextrina se evaluó el efecto de las variables de proceso

(temperatura de ingreso del aire, flujo de aire, flujo de alimentación, contenido de fitoesteroides en solución, y contenido de sólidos de la solución a atomizar) sobre el rendimiento productivo, retención de fitoesteroides y eficiencia de encapsulación. Los resultados indicaron que bajo las condiciones óptimas de secado (160°C) se obtiene un rendimiento del 84%, una retención del 72% y una eficiencia de encapsulación del 76%. [73]. En general, los antecedentes planteados resaltan el rol de la investigación aplicada en el desarrollo de lácteos funcionales y la necesidad del estudio sistemático de los múltiples factores que podrían afectar la calidad del producto.

## 9. Conclusión

Los lácteos son alimentos naturalmente ricos en nutrientes, que además permiten la adición de otros compuestos de interés funcional. Además de su composición química, son consumidos habitualmente en la dieta, y son muy variados en presentación y características sensoriales. Por lo tanto, los lácteos funcionales se han transformado en productos de interés tanto para quienes los consumen como para la industria y la academia. Múltiples nutrientes y no nutrientes se han utilizado en el desarrollo de estos productos: probióticos y prebióticos, AGPCL n-3, CLA, fitoesteroides, entre otros. Las estrategias de funcionalización son diversas: enriquecimiento, adición, fermentación, encapsulación o modificación de la dieta del ganado lechero; utilizando diferentes tecnologías que aseguren su funcionalización efectiva. El consumo de estos productos ha mostrado un efecto biológico promisorio, favoreciendo el funcionamiento del sistema inmune y gastrointestinal y contribuyendo a la salud ósea y cardiovascular, entre otros. Para lograr un impacto real en la salud de los consumidores, se debe tener en cuenta la calidad sensorial y aceptabilidad de los distintos productos por parte del grupo objetivo. Finalmente, el desarrollo de lácteos fun-

cionales se proyecta como un nicho de mercado en continua expansión que requiere demostrar la funcionalidad de sus productos mediante una aproximación científica sistemática que articule industria con academia.

## Referencias

- Martirosyan D.M. y Singh J. A new definition of functional food by FFC: what makes a new definition unique? *Funct. Foods Heal Dis.* 2015;5:209–23.
- Vicentini A. y cols. Functional foods : Trends and development of the global market. *Ital. J. Food Sci.* 2016;28:338–52.
- Martins N. y cols. Development of Functional Dairy Foods. In 2018. p. 1–19.
- Hati S. y cols. Technological advancement of functional fermented dairy beverages. In: *Engineering Tools in the Beverage Industry.* Elsevier; 2019. p. 101–36.
- Gagliostro G.A. y cols. Improving the quality of milk fatty acid in dairy cows supplemented with soybean oil and dha-micro algae in a confined production system. *Agric. Sci.* 2018;09:1115–30.
- Granato D. y cols. Probiotic dairy products as functional foods. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2010;9:455–70.
- Burgain J. y cols. Encapsulation of probiotic living cells: From laboratory scale to industrial applications. Vol. 104, *Journal of Food Engineering.* 2011. p. 467–83.
- Mourtzinis I. y Goula A.M. Polyphenols in agricultural byproducts and food waste. In: Ronald Ross Watson, editor. *Polyphenols in plants : isolation, purification and extract preparation.* Second. London, U.K.: Andre Gerhad Wolff; 2019. p. 23–38.
- Varzakas T. y cols. Functional dairy foods and flora modulation. Yildiz F, editor. *Development and manufacture of yogurt and other functional dairy products.* p. 339–64.
- Food and Agriculture Organization. *Codex General Standard for the Use of Dairy Terms. CODEX STAN 206-1999.* 1999.
- Rajput R. y cols. Nutraceuticals for better management of osteoporosis: An overview. *J. Funct. Foods.* 2018;47:480–90.
- Rodríguez-Pérez C. y cols. *New Trends and Perspectives in Functional Dairy-Based Beverages. Milk-Based Beverages.* Elsevier Inc.; 2019. p. 95–138.
- Włodarek D. y cols. Calcium intake and osteoporosis: The influence of calcium intake from dairy products on hip bone mineral density and fracture incidence - A population-based study in women over 55 years of age. *Public Health Nutr.* 2014;17:383–9.
- Toba Y. y cols. Milk basic protein: A novel protective function of milk against osteoporosis. *Bone.* 2000;27:403–408.
- Yoneme H. y cols. Milk basic protein supplementation enhances fracture healing in mice. *Nutrition.* 2015;31:399–405.
- Ono-Ohmachi A. y cols. Collagen production ability of milk basic protein is dependent on stimulatory effect of transforming growth factor- $\beta$ 1 and  $\beta$ 2. *Int. Dairy J.* 2019;97:71–5.
- Zou Z.Y. y cols. Evaluation of milk basic protein supplementation on bone density and bone metabolism in Chinese young women. *Eur J Nutr.* 2009;48:301–6.
- Aoe S. y cols. Controlled trial of the effects of Milk Basic Protein (MBP) supplementation on bone metabolism in healthy adult women. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2001;65:913–8.
- Aoe S. y cols. A controlled trial of the effect of milk basic protein (MBP) supplementation on bone metabolism in healthy menopausal women. *Osteoporos. Int.* 2005;16:2123–8.
- Yamamura J.I. y cols. Milk basic protein (MBP) increases radial bone mineral density in healthy adult women. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2002;66:702–4.
- Naot D. y cols. Lactoferrin – A Potential Anabolic Intervention in Osteoporosis. In: Dionyssiotis Y. *Osteoporosis.* 2012. p. 803–821.
- Blais A. y cols. Oral bovine lactoferrin improves bone status of ovariectomized mice. *Am. J. Physiol. – Endocrinol. Metab.* 2009;296:1281–8.
- Bharadwaj S. y cols. Milk ribonuclease-enriched lactoferrin induces positive effects on bone turnover markers in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2009;20:1603–11.
- Hill C. y cols. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;11:506–14.
- Roy D. Fecal microbiota and probiotic yogurt intake. In: *Yogurt in Health and Disease Prevention.* Elsevier Inc.; 2017. p. 237–58.
- Overview P.A. y cols. Impact on Human Health of Microorganisms Present in Fermented Dairy Role of Microorganisms Present in Dairy Fermented Products in. *Biomed. Res. Int.* 2015;2015:2–4.
- Fazilah N.F. y cols.. Influence of probiotics, prebiotics, synbiotics and bioactive phytochemicals on the formulation of functional yogurt. *J. Funct. Foods.* 2018;48:387–99.
- Yildiz F. Overview of yogurt and other fermented dairy products. In: Yildiz F, editor. *Development and Manufacture of Yogurt and Other Function-*

- al Dairy Products. 2010 by Taylor and Francis Group, LLC; 2016. p. 1–45.
29. Burton K.J. y cols. Probiotic yogurt and acidified milk similarly reduce postprandial inflammation and both alter the gut microbiota of healthy, young men. *Br. J. Nutr.* 2017;117:1312–22.
  30. Shoda T. y cols. Yogurt consumption in infancy is inversely associated with atopic dermatitis and food sensitization at 5 years of age: A hospital-based birth cohort study. *J. Dermatol. Sci.* 2017;86:90–6.
  31. Fu L. y cols. Yogurt-sourced probiotic bacteria alleviate shrimp tropomyosin-induced allergic mucosal disorders, potentially through microbiota and metabolism modifications. *Allergol. Int.* 2019;68:506–14.
  32. Zhao W, Ho H en, Bunyavanich S. The gut microbiome in food allergy. Vol. 122, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2019. p. 276–82.
  33. Oak S.J. y Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019;59:1675–83.
  34. He T. y cols. Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects. *J. Appl. Microbiol.* 2008; 104:595-604
  35. Đorđević V. y cols. Trends in Encapsulation Technologies for Delivery of Food Bioactive Compounds. *Food Eng. Rev.* 2015;7:452–90.
  36. Afzaal M. y cols. Functional exploration of free and encapsulated probiotic bacteria in yogurt and simulated gastrointestinal conditions. *Food Sci. Nutr.* 2019;7(12):3931–40.
  37. Gibson G.R. y cols. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Vol. 14, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 491–502.
  38. Prasanna P.H.P. y Rastall R.A. Potential applications of prebiotics to yogurt and impact on health. In: *Yogurt in Health and Disease Prevention*. Elsevier; 2017. p. 171–82.
  39. Heap S.y cols. Eight-day consumption of inulin added to a yogurt breakfast lowers postprandial appetite ratings but not energy intakes in young healthy females: A randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2016 Jan 28;115:262–70.
  40. Koh A. y cols. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. Vol. 165, *Cell*. Cell Press; 2016. p. 1332–45.
  41. Aryana K. y cols. A resistant-starch enriched yogurt: fermentability, sensory characteristics, and a pilot study in children. *F1000Research*. 2015;4(139).
  42. Crispín-Isidro G. y cols. Effect of inulin and agave fructans addition on the rheological, microstructural and sensory properties of reduced-fat stirred yogurt. *LWT - Food Sci Technol.* 2015 Jun 1;62:438–44.
  43. Guimarães J.T. y cols. High-intensity ultrasound: A novel technology for the development of probiotic and prebiotic dairy products. Vol. 57, *Ultrasonics Sonochemistry*. Elsevier B.V.; 2019. p. 12–21.
  44. Nguyen T.M.P. y cols. Stimulating fermentative activities of bifidobacteria in milk by highintensity ultrasound. *Int. Dairy J.* 2009;19(6–7):410–6.
  45. De Roos B. y cols. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: New insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease. Vol. 158, *British Journal of Pharmacology*. 2009. p. 413–28.
  46. Packaged Facts. Global Market for EPA/DHA Omega-3 Products. Internet. 2012 cconsultado el 20 Ene 2020.. Disponibe en: [www.packaged-facts.com](http://www.packaged-facts.com)
  47. Dawczynski C. y cols. Randomized placebo-controlled intervention with n-3 LC-PUFA-supplemented yoghurt: Effects on circulating eicosanoids and cardiovascular risk factors. *Clin Nutr.* 2013;32:686–96.
  48. Ghorbanzade T. y cols. Nano-encapsulation of fish oil in nano-liposomes and its application in fortification of yogurt. *Food Chem.* 2017;216:146–52.
  49. Echeverría F. y cols. Docosahexaenoic acid (DHA), a fundamental fatty acid for the brain: New dietary sources. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids.* 2017;124:1-10.
  50. Cimatti A.G. y cols. Maternal Supplementation With Krill Oil During Breastfeeding and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) Composition of Human Milk: A Feasibility Study. *Front Pediatr.* 2018;20;6:407.
  51. Ogaz-González R. y cols. Maternal dietary intake of polyunsaturated fatty acids modifies association between prenatal DDT exposure and child neurodevelopment: A cohort study. *Environ. Pollut.* 2018;238:698–705.
  52. Atalah S.E. y cols. Consumption of a DHA-enriched milk drink by pregnant and lactating women, on the fatty acid composition of red blood cells, breast milk, and in the newborn. *Arch. Latinoam. Nutr.* 2009;59:271–7.
  53. Beindorff C.M. y Zuidam N.J. Microencapsulation of fish oil. In: Zuidam NJ, Nedović VA, editors. *Encapsulation Technologies for Active Food Ingredients and Food Processing*. Springer New York; 2010. p. 161–85.
  54. Kitessa S.M. y cols. Supplementation of grazing dairy cows with rumen-protected tuna oil enriches milk fat with n -3 fatty acids without affecting milk production or sensory characteristics . *Br. J. Nutr.* 2004;91:271–7.
  55. Shokryazdan P. y cols. Conjugated linoleic acid: A potent fatty acid linked to animal and human health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017;57:2737–48.

56. Fuke G. y Nornberg J.L. Systematic evaluation on the effectiveness of conjugated linoleic acid in human health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017;57:1–7.
57. Sofi F. y cols. Effects of a dairy product (pecorino cheese) naturally rich in cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid on lipid, inflammatory and haemorheological variables: A dietary intervention study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010;20:117–24.
58. Murru E. y cols. Dietary Conjugated Linoleic Acid-Enriched Cheeses Influence the Levels of Circulating n-3 Highly Unsaturated Fatty Acids in Humans. *Int. J. Mol. Sci. Artic. Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:1730.
59. Gorissen L. y cols. Bacterial Production of Conjugated Linoleic and Linolenic Acid in Foods: A Technological Challenge. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2015;55:1561–74.
60. Ribeiro S.C. y cols. Conjugated linoleic acid production and probiotic assessment of *Lactobacillus plantarum* isolated from Pico cheese. Vol. 90, *LWT - Food Science and Technology.* 2018. p. 403–11.
61. Kanter J.E. y cols. 10,12 conjugated linoleic acid-driven weight loss is protective against atherosclerosis in mice and is associated with alternative macrophage enrichment in perivascular adipose tissue. *Nutrients.* 2018;10.
62. Chen Y. y cols. Orally Administered CLA Ameliorates DSS-Induced Colitis in Mice via Intestinal Barrier Improvement, Oxidative Stress Reduction, and Inflammatory Cytokine and Gut Microbiota Modulation. *J. Agric. Food Chem.* 2019;67:13282–98.
63. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to conjugated linoleic acid (CLA) isomers and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 686, 726, 1516, 1518, 2892, 3165), increase in lean body mass (ID 49. EFSA J. 2010;8:1794.
64. Zhu H. y cols. Plasma cholesterol-lowering activity of soybean germ phytosterols. *Nutrients.* 2019;11:1–18.
65. Gleize B. y cols. Form of phytosterols and food matrix in which they are incorporated modulate their incorporation into mixed micelles and impact cholesterol micellarization. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016;60:749–59.
66. Cheung C.L. y cols. Randomized controlled trial of the effect of phytosterols-enriched low-fat milk on lipid profile in Chinese. *Sci. Rep.* 2017;7:1–6.
67. Soto-Méndez M.J. y cols. Role of Functional Fortified Dairy Products in Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Clinical Trials. *Adv. Nutr.* 2018;10:S251–71.
68. Ying J. y cols. Phytosterol compositions of enriched products influence their cholesterol-lowering efficacy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2019;1579–93.
69. Cusack L.K. y cols. The Food Matrix and Sterol Characteristics Affect the Plasma Cholesterol Lowering of Phytosterol/Phytostanol. *Adv. Nutr.* 2013;4(6):633–43.
70. Amiot M.J. y cols. Comparable reduction in cholesterol absorption after two different ways of phytosterol administration in humans. *Eur. J. Nutr.* 2013;52:1215–22.
71. AbuMweis S.S. y cols. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr. Res.* 2008;52:1–17.
72. Clifton P.M. y cols. Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters differ in milk, yoghurt, bread and cereal. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004;58:503–9.
73. Di Battista C.A. y cols. Process analysis and global optimization for the microencapsulation of phytosterols by spray drying. *Powder Technol.* 2017;321:55–65.
74. Zychowski L.M. y cols. Physical and interfacial characterization of phytosterols in oil-in-water triacylglycerol-based emulsions. *Food Struct.* 2019;19:100101.
75. Alvarez-Sala A. y cols. Safe intake of a plant sterol-enriched beverage with milk fat globule membrane: Bioaccessibility of sterol oxides during storage. *J. Food Compos. Anal.* 2018;68:111–7.
76. Kuang S.S. y cols. Microencapsulation as a tool for incorporating bioactive ingredients into food. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2010;50:951–68.
77. Tolve R. y cols. Preparation and characterization of microencapsulated phytosterols for the formulation of functional foods: Scale up from laboratory to semi-technical production. *Food Res. Int.* 2019;116:1274–81.

## FORTIFICACIÓN DE LECHE E IMPORTANCIA EN NUTRICIÓN

Álvaro Pérez B.

Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

### Resumen

---

La deficiencia de micronutrientes afecta a más de 2.000 millones de personas en el mundo, con serias consecuencias para la salud de los individuos y para el desarrollo de los países. Por lo mismo, desde el año 1992 la FAO y la OMS mantienen dentro de sus prioridades la erradicación de este tipo de malnutrición. La fortificación es una medida costo-efectiva muy importante y eficiente en el combate de la deficiencia de micronutrientes. Hoy son 14 los países que cuentan con políticas de fortificación obligatoria de leche y varios más los que cuentan con políticas de fortificación focalizadas, debido principalmente a que la leche es altamente nutritiva y consumida en el mundo entero. Los micronutrientes adicionados con mayor frecuencia son las vitaminas D y A. La fortificación tiene sus dificultades, principalmente en relación con el conocimiento de los patrones de consumo de la población objetivo, la identificación del vehículo apropiado para la fortificación, la determinación del impacto potencial y la realización de un adecuado monitoreo. Por otro lado, la estrategia de fortificar la leche en algunos países ha permitido generar un gran impacto en la reducción de la deficiencia de micronutrientes en sus poblaciones.

#### Palabras claves:

Fortificación, leche, micronutrientes, vitaminas, minerales.

### 1. Introducción

---

De acuerdo con datos de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), más de 2.000 millones de personas en el mundo padecen la deficiencia de uno o más micronutrientes, condición que afecta el crecimiento y desarrollo físico e intelectual, disminuye la capacidad productiva y aumenta el

riesgo de enfermar y morir prematuramente [1]. Si bien afecta a individuos en todo el mundo, los mayores problemas se presentan en países subdesarrollados, siendo un serio impedimento para el desarrollo socio-económico [2]. Aunque la deficiencia de micronutrientes es en sí misma una forma de malnutrición por déficit, hoy en día se observa tanto en individuos enflaquecidos como obesos, asociada en este último caso al consu-

mo de alimentos de alta densidad energética pero de pobre calidad nutricional [3].

A nivel mundial, las principales deficiencias de micronutrientes son las deficiencias de vitamina A, hierro, zinc y yodo, aunque se carece de datos suficientes para estimar la prevalencia global de otras deficiencias tales como selenio o vitamina B12 [1,4]. Las consecuencias de estas deficiencias son múltiples y dependen del micronutriente afectado, incluyendo problemas de visión (vitamina A); anemia y retraso en el desarrollo cognitivo (hierro); bocio y cretinismo (yodo); y, mayor susceptibilidad a infecciones (vitamina A, hierro y zinc) [3,5]. Adicionalmente, en los últimos años se ha observado que deficiencias subclínicas crónicas de distintos micronutrientes contribuyen a la aparición de enfermedades tales como cáncer [6], demencia [7], diabetes mellitus tipo 2 [8], hígado graso no alcohólico [9], e hipertensión [10], entre otras.

Desde 1992, la FAO y la Organización Mundial de la Salud (OMS) mantienen dentro de sus prioridades la erradicación de las deficiencias de micronutrientes [11]. Para esto existen distintas estrategias que se pueden implementar, entre las que se incluyen: educación nutricional, mejoramiento de las medidas sanitarias, fortificación de los alimentos y suplementación, siendo complementarias entre sí [12]. La fortificación es una medida muy efectiva respecto al costo, pudiendo mejorar rápidamente el estado nutricional de la población [12]. Sin embargo, depende fuertemente de la elección del alimento a fortificar. La historia de la fortificación comienza en Estados Unidos a principios de 1930 con la adición de vitamina D para la prevención del raquitismo, enfermedad con alta prevalencia en aquella época [13]. Con el tiempo, nuevas experiencias de fortificación incluyeron la adición de vitamina C, vitamina A, hierro y yodo, entre otras [14,15]. El objetivo de este capítulo es revisar evidencia acerca del efecto de la fortificación de la leche sobre el estatus de micronutrientes.

## 2. ¿Qué es la fortificación?

Según el *Codex Alimentarius*, la fortificación es “...la adición de uno o más nutrientes esenciales a un alimento, esté o no contenido normalmente en dicho alimento, con el propósito de prevenir o corregir una deficiencia demostrada de uno o más nutrientes en la población o grupos específicos de la población” [16]. Entre sus ventajas destacan la capacidad de mantener el estatus de micronutrientes de manera más efectiva y eficiente que la suplementación; aportar concentraciones relativamente “naturales” de micronutrientes; abarcar una gran cantidad de población simultáneamente sin requerir cambios en la conducta alimentaria ni adherencia; poder incorporar múltiples micronutrientes a la vez; y, tener bajo riesgo de toxicidad [12]. Sin embargo, todo esto depende de una adecuada planificación de la fortificación, la cual debe considerar [12,13,17,18] (Figura 1):

1. La identificación de la necesidad de fortificación, la cual debe sustentarse en indicadores bioquímicos o clínicos o, en su defecto, en el conocimiento de los patrones de consumo de alimentos de la población.
2. La determinación del vehículo o vehículos adecuados para la fortificación y la factibilidad técnica de la fortificación, tomando en cuenta la biodisponibilidad del fortificante y la capacidad de ser adicionado en las dosis necesarias sin alterar las características organolépticas de los alimentos fortificados.
3. El estudio del impacto potencial de la fortificación sobre la ingesta y estatus de los micronutrientes seleccionados para los distintos grupos etarios y géneros, cautelando no sobrepasar la ingesta máxima tolerable.
4. La realización de un adecuado monitoreo post-fortificación, de forma de asegurar la sustentabilidad del programa.



**Figura 1.** Etapas del diseño de un programa de fortificación.

Idealmente, un alimento fortificado debiera [16]:

1. Ser consumido habitualmente por la población objetivo.
2. Tener un patrón de consumo constante y con bajo riesgo de consumo excesivo.
3. Tener buena estabilidad durante su almacenamiento.
4. Ser accesible.
5. Ser procesado de manera centralizada y con mínima estratificación del fortificante.
6. No tener interacciones entre el fortificante y el vehículo.
7. Ser consumido por la mayoría de la población, independiente de su condición socio-económica.
8. Estar ligado con el consumo de energía de la población.

### 3. ¿Por qué fortificar la leche?

En primer lugar, por sus características nutricionales. La leche es un alimento nutricionalmente muy completo, compuesta en promedio de un 87% de agua, 4 a 5% de lactosa, 3% de proteínas, 3 a 4% de grasa, 0,8% de minerales y 0,1% de vitaminas, si bien su composición puede variar en función de factores tales como la genética de los animales, las condiciones ambientales, la etapa de lactancia y el estado nutricional del animal [19]. Sus proteínas son de excelente calidad, con un perfil de aminoácidos balanceado y elevada digestibilidad y biodisponibilidad [19]. Contiene tanto vitaminas liposolubles (A, D y E) como hidrosolubles (complejo B y vitamina C), si bien el contenido de vitaminas liposolubles disminuye drásticamente luego del descremado. En cuanto a su composición mineral, la leche tiene un contenido promedio de calcio de aproximadamente 1.200 mg/L, lo que implica que el consumo de una porción de 250 ml de leche aporta alrededor de 1/4 del requerimiento de calcio diario de un individuo adulto. También aporta fósforo, magnesio, zinc y selenio [19].



En segundo lugar, por su consumo. En 2007 el consumo de leche alcanzó los 84,9 kg/habitante/año a nivel mundial, aunque en países desarrollados el consumo fue casi cuatro veces mayor que en países en vías de desarrollo (231,7 kg/habitante/año versus 55,2 kg/habitante/año). Pese a estas diferencias, entre 1961 y 2007 el consumo de alimentos de origen animal aumentó al doble en países en vías de desarrollo, asociado con un aumento en el ingreso y una mayor urbanización. Además, para el periodo comprendido entre 1987 y 2007, el crecimiento anual del consumo de leche en países desarrollados alcanzó tan sólo un 0,1% versus un 2,0% observado en países en vías de desarrollo [20]. De acuerdo con la Federación Internacional de Lechería (IDF-FIL) en 2017 el consumo de leche alcanzó un promedio de 113 kg/habitante/año a nivel mundial [21], aunque todavía se mantienen amplias diferencias entre regiones [21].

En tercer lugar, por sus propiedades saludables, las cuales van más allá de sus propiedades nutricionales. Por ejemplo, la leche juega un importante rol en el crecimiento y desarrollo de los niños. De acuerdo con Dror y Allen 2011, el consumo de leche en niños se ha asociado positivamente con un mejor z-score en talla para la edad y peso para la edad, lo cual podría estar ligado a una mayor producción de IGF-1 [22]. Además, las proteínas de la leche dan origen a distintos péptidos bioactivos, los cuales presentan efectos antibacterianos, antivirales, antifúngicos y antihipertensivos [19]. Otras propiedades saludables del consumo de leche y lácteos se abordan en otros capítulos de este libro.

#### 4. Estudios de fortificación de leche

La mayor cantidad de información sobre los beneficios de la fortificación de la leche proviene de estudios de eficacia (*efficacy studies*), los cuales evalúan los efectos de la fortificación en condiciones ideales a través de la administración de cantidades definidas del alimento fortificado [12]. Este tipo de estudios está diseñado para maximizar la probabilidad de observar efectos mediante la incorporación de estrictos criterios de inclusión y de exclusión y un alto nivel de estandarización de dosis y tiempo de exposición [23]. Su principal desventaja es que habitualmente sobreestiman el efecto de la intervención cuando esta es llevada a cabo en condiciones de campo [23].

En la (Tabla 1) se pueden observar algunos ejemplos de estudios de eficacia publicados en los últimos cinco años. Como se puede ver, los estudios de eficacia son bastante heterogéneos, con diferencias en cuanto a los micronutrientes fortificados, las dosis y tiempos de administración y las características de las poblaciones objetivo, entre otras cosas. Si bien la mayoría de los estudios analizados muestran una mejoría en el estatus de los micronutrientes fortificados, esto no sucede en todos los casos, lo cual podría deberse a diferencias en el estatus inicial de micronutrientes de los individuos participantes, a la dosis del fortificante, al tipo de fortificante utilizado (biodisponibilidad), al tiempo de duración del estudio o al número de sujetos evaluados.

Referencia	País	Diseño del estudio y población objetivo	Efectos de la fortificación
Szymlek-Gay y cols., 2019 [31]	Nueva Zelanda	Sujetos: Niños entre 12 y 20 meses de edad. Consumo estimado de leche al día: ~370 ml. Fortificación: Yodo Duración de la intervención: 20 semanas.	Incremento de la ingesta de yodo. Incremento del yodo urinario.

Tabla 1. Estudios de eficacia de fortificación de leche publicados durante los últimos 5 años.

Referencia	País	Diseño del estudio y población objetivo	Efectos de la fortificación
Kruger y cols., 2019 [32]	Malasia	Sujetos: Mujeres pre-menopáusicas entre 30 y 50 años. Consumo estimado de leche al día: 2 porciones. Fortificación: Calcio y vitamina D Duración de la intervención: 52 semanas.	Sin efectos observados.
Petrova y cols., 2019 [24]	España	Sujetos: Niños entre 8 y 14 años. Consumo estimado de leche al día: 600 ml. Fortificación: Múltiples vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales. Duración de la intervención: 5 meses.	Incremento de la concentración plasmática de vitamina D y DHA.
Benjeddou y cols., 2019 [33]	Marruecos	Sujetos: Niños entre 7 y 9 años. Consumo estimado de leche al día: 200 ml. Fortificación: Vitaminas A y D, hierro y yodo. Duración de la intervención: 9 meses.	Incremento de la concentración plasmática de vitamina D. Disminución de la prevalencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D.
Salehi y cols., 2018 [25]	Irán	Sujetos: Pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Consumo estimado de leche al día: 250 ml. Fortificación: Vitamina D. Duración de la intervención: 9 semanas.	Incremento de la concentración plasmática de vitamina D. Disminución de la prevalencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D.
Kruger y cols., 2018 [34]	Malasia	Sujetos: Mujeres sobre 55 años, post-menopáusicas. Consumo estimado de leche al día: 2 porciones. Fortificación: Calcio, vitamina D, magnesio y zinc. Duración de la intervención: 52 semanas.	Incremento de la concentración plasmática de vitamina D. Disminución de la prevalencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D.
Wang y cols., 2017 [35]	China	Sujetos: Niños entre 12 y 14 años. Consumo estimado de leche al día: 250 ml. Fortificación: Múltiples vitaminas y minerales. Duración de la intervención: 6 meses.	Disminución de la deficiencia de hierro y de vitamina B2.
Guevara y cols., 2017 [36]	Ecuador	Sujetos: Niños entre 6 y 10 años. Consumo estimado de leche al día: 480 ml. Fortificación: Vitaminas A, C, D, hierro, zinc y calcio. Duración de la intervención: 23 semanas.	Sin efectos observados.

**Tabla 1.** Estudios de eficacia de fortificación de leche publicados durante los últimos 5 años.

Referencia	País	Diseño del estudio y población objetivo	Efectos de la fortificación
Kuriyan y cols., 2016 [37]	India	Sujetos: Niños entre 7 y 10 años. Consumo estimado de leche al día: 400 ml. Fortificación: Múltiples vitaminas y minerales. Duración de la intervención: 23 semanas.	Incremento del estado nutricional de hierro (hemoglobina, ferritina sérica y hierro corporal total), folatos en eritrocitos y vitamina B12 plasmática. Disminución de la prevalencia de deficiencia de hierro y vitamina B2.
Cheong y cols., 2016 [38]	Singapur	Sujetos: Mujeres entre 21 y 35 años. Consumo estimado de leche al día: 400 ml. Fortificación: Ácido fólico, vitaminas B6, B12 y D. Duración de la intervención: 12 semanas.	Incremento de folatos plasmáticos y eritrocitarios y de vitaminas B12, D y piridoxal fosfato plasmáticos.
Wibowo y cols., 2016 [39]	Indonesia	Sujetos: Mujeres entre 18 y 35 años con 8 a 12 semanas de embarazo. Consumo estimado de leche al día: 400 ml. Fortificación: Vitaminas A, B1, C, D, calcio y zinc. Duración de la intervención: Hasta las 36 – 38 semanas de gestación.	Incremento de la concentración plasmática de vitamina B1.
Kruger y cols., 2016 [40]	Malasia	Sujetos: Mujeres entre 30 y 45 años premenopáusicas y sobre 55 años postmenopáusicas. Consumo estimado de leche al día: 2 porciones. Fortificación: Vitamina D, calcio, magnesio y zinc. Duración de la intervención: 12 semanas.	Incremento de la concentración plasmática de vitamina D.
El Menchawy y cols., 2015 [41]	Marruecos	Sujetos: Niños entre 7 y 9 años. Consumo estimado de leche al día: 200 ml. Fortificación: Vitaminas A, D, hierro y yodo. Duración de la intervención: 9 meses.	Incremento de ferritina sérica. Disminución de la prevalencia de deficiencia de hierro.

**Tabla 1.** Estudios de eficacia de fortificación de leche publicados durante los últimos 5 años.

Un punto interesante a destacar es que si bien el objetivo de la fortificación es la prevención o corrección de una deficiencia nutricional comprobada, hoy son varios los estudios cuyo objetivo es evaluar el efecto de esta práctica so-

bre condiciones particulares de salud. Así, por ejemplo, el estudio de Petrova y cols. 2019, tiene como objetivo primario evaluar el efecto de la fortificación sobre las habilidades cognitivas de niños en edad escolar [24], mientras que el

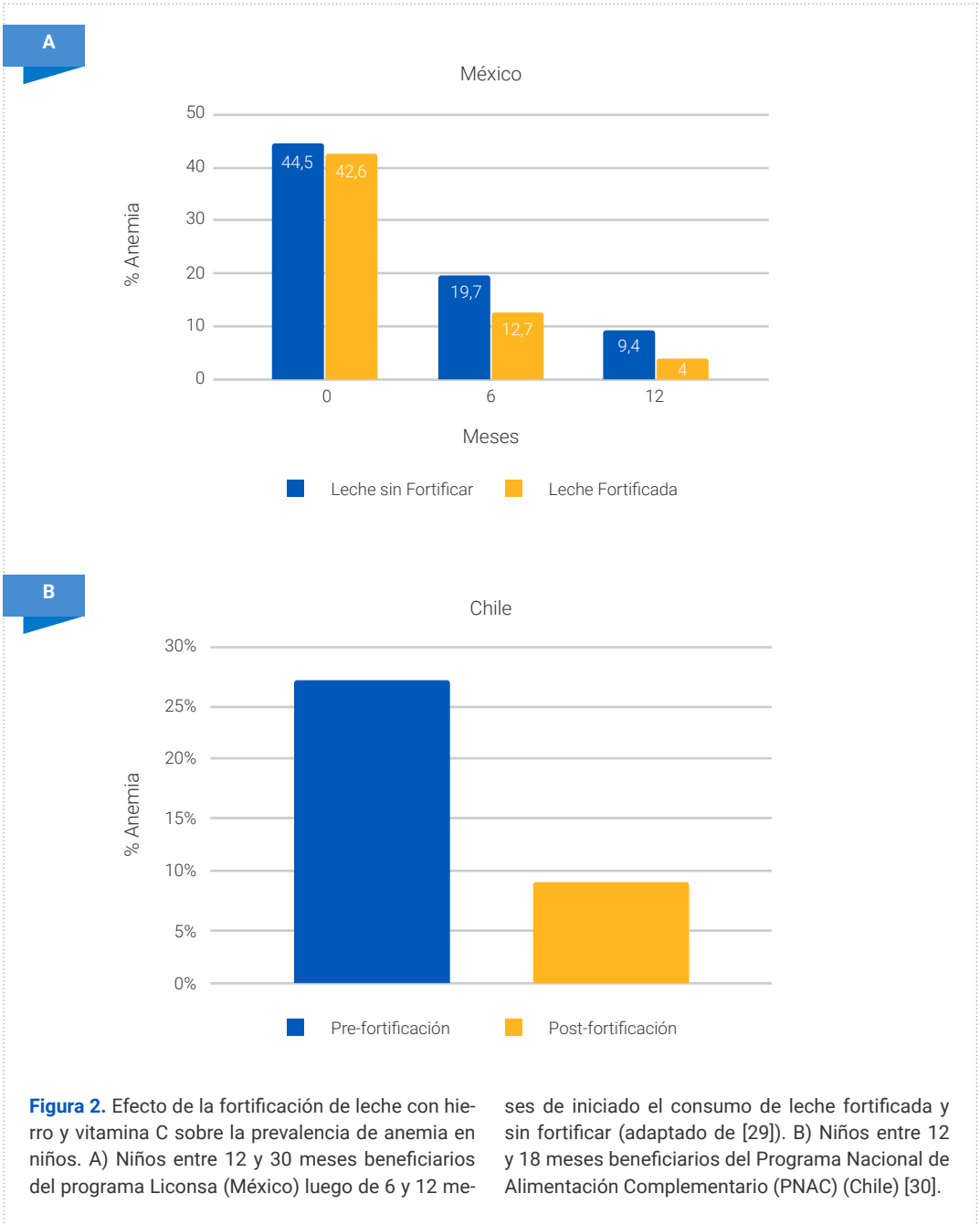
estudio de Salehi y cols. 2018 evalúa el efecto de la fortificación con vitamina D sobre los factores de riesgo cardiometabólicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [25]. Sin embargo, si bien el interés por la fortificación ha mutado de la prevención de las deficiencias hacia mejorar la salud, aún se desconoce si la fortificación discrecional efectivamente mejora la salud, a la vez que se desconocen sus efectos a largo plazo [13]. A diferencia de los estudios de eficacia, los estudios de efectividad (*effectiveness studies*) evalúan los efectos de las intervenciones en circunstancias más cercanas a la realidad [23]. Sin embargo, la información proveniente de este tipo de estudios es escasa. De acuerdo con López de Romaña y cols. 2018, 14 países han implementado programas de fortificación masiva de la leche, siendo los principales micronutrientes adicionales las vitaminas A y D (en 12 y 11 países, respectivamente). Otros micronutrientes adicionales incluyen calcio (China), ácido fólico y hierro (Costa Rica) y vitamina C (Canadá, solo en leche evaporada) [26].

Uno de los países que ha implementado la fortificación obligatoria de la leche es Finlandia. En Finlandia, la leche fluida, al igual que las margarinas, se encuentra fortificada con vitamina D desde 2003 (0,5 µg/100 g). De acuerdo con Piirainen y cols. 2006, la ingesta de vitamina D evaluada en dos cohortes de niños de cuatro años (una pre- y otra post-fortificación) aumentó desde 2,1 µg/día pre-fortificación a 4,5 µg/día post-fortificación, aumentando a su vez la concentración sérica de 25(OH) vitamina D de 54,7 nmol/L a 64,9 nmol/L. La ingesta de vitamina D de la leche pasó de ser un 14,7% del total de vitamina D ingerida previo a la fortificación a un 54,4% post-fortificación [27].

En el caso de Costa Rica, la leche se encuentra fortificada con hierro (bisglicinato ferroso) desde 2001. Además, también se encuentran fortificadas con hierro la harina de maíz (bisglicinato ferroso, desde 1999) y la harina de trigo (fu-

marato ferroso, desde 2002). Entre 1996 y 2008 la prevalencia de deficiencia de hierro en niños se redujo desde un 26,9% a un 6,8%, mientras que la anemia por deficiencia de hierro bajó desde un 6,2% a no detectarse. En mujeres adultas, la prevalencia de anemia (de cualquier origen) disminuyó desde un 18,4% a un 10,2%. De acuerdo con los resultados de las encuestas de consumo alimentario, el aporte de hierro en niños proveniente de la fortificación fue aproximadamente de 3,3 mg, con la mitad del aporte proveniente de la leche fortificada y la otra mitad proveniente de la harina de trigo fortificada [28].

Dos ejemplos de programas de fortificación focalizada se pueden observar en México y Chile. En México, el programa Liconsa fue creado en 1944 para distribuir leche a precios subsidiados destinada a niños de entre 1 y 11 años en situación de pobreza. Desde 2002, la leche es fortificada con hierro y vitamina C, entre otros micronutrientes, para reducir la prevalencia de anemia por deficiencia de hierro. En este contexto, Rivera y cols. 2010 observaron una asociación estadística entre el consumo de leche fortificada y una menor prevalencia de anemia en niños entre 12 y 30 meses, luego de 6 y 12 meses de consumo (**Figura 2A**). Asimismo, observaron una disminución en la deficiencia de hierro evaluada por la concentración de ferritina sérica y el receptor soluble de transferrina [29]. En Chile, en tanto, el Programa Nacional de Alimentación Complementaria entrega 2 kg de leche en polvo por niño de hasta 18 meses de vida. Desde el año 2000, el programa comenzó la fortificación de la leche con hierro (10 mg/100 g como sulfato ferroso), zinc (5 mg/100 g como zinc acetato), cobre (0,4 mg/100 g como sulfato de cobre) y vitamina C (70 mg/100 g de ácido ascórbico). De acuerdo con Brito y cols. 2013, en una muestra de 253 niños entre 12 y 18 meses (128 niños pre-fortificación y 125 niños post-fortificación), la fortificación de la leche disminuyó la prevalencia de anemia desde un 27% a un 9% [30] (**Figura 2B**).



### 5. Limitaciones de la fortificación

Pese a sus beneficios, la fortificación no está exenta de dificultades, las cuales incluyen falta de información al momento de evaluar el esta-

do nutricional de la población, dificultades en la elección del vehículo a fortificar y del fortificante a utilizar, problemas para acceder a la población objetivo, riesgos de consumo excesivo por parte de la población no-objetivo y falta de monitoreo

del estado nutricional post-fortificación [13]. En el caso de la información del estado nutricional de la población, si bien la recomendación es basar la necesidad de fortificación en indicadores bioquímicos o clínicos, estos no siempre se encuentran disponibles. De hecho, algunos países ni siquiera cuentan con información básica respecto del consumo de micronutrientes de la población [13]. Por lo mismo, muchas veces se recurre a la información de ingesta para identificar posibles deficiencias nutricionales, la cual presenta importantes diferencias con las determinaciones basadas en indicadores bioquímicos [13]. Una medida fundamental para minimizar estas diferencias es la mantención de tablas de composición de alimentos actualizadas, de manera de contar con bases de datos apropiadas para realizar las estimaciones de la ingesta de macro y micronutrientes [13].

Respecto de la selección del vehículo, es fundamental tener una estimación precisa del consumo de este para determinar efectivamente el impacto que puede tener el programa de fortificación [13]. En el caso de la leche, las principales dificultades se presentan en las personas con intolerancia a la lactosa, la cual es una limitante importante en el consumo de leche y otros productos lácteos principalmente en países de Asia, junto a los sistemas de producción de pequeña escala, con poca o nula mecanización o innovación tecnológica, que se observan principalmente en países en vías de desarrollo [20]. En este último caso, la falta de un procesamiento centralizado de la leche dificulta la estandarización de los procesos, una adecuada cobertura de la población objetivo y el monitoreo de los resultados, entre otros. En relación con el fortificante, es importante considerar posibles interacciones entre los micronutrientes fortificados o entre los micronutrientes y la matriz del vehículo a fortificar, las cuales pueden favorecer o perjudicar la biodisponibilidad del fortificante. Algunos ejemplos de interacciones incluyen la interacción entre la vitamina C y el hierro, que favorece la absorción de hierro, pero aumenta la velocidad de oxida-

ción de la vitamina C; la interacción entre calcio y fósforo, en la cual el fósforo disminuye la absorción de calcio; o el efecto protector de la vitamina C sobre la degradación de los folatos observado en leche UHT [16]. También se debe considerar la velocidad de degradación de los micronutrientes fortificados como en el caso de la vitamina B12 y la vitamina C y que algunos micronutrientes pueden ocasionar severos problemas organolépticos en el alimento fortificado [13].

Respecto al riesgo de consumo excesivo de los micronutrientes fortificados, dos grupos de riesgo son los sujetos que además de productos fortificados consumen suplementos nutricionales y aquellos individuos que presentan un elevado consumo del vehículo a fortificar [12,13]. Dado que esta situación es inevitable, se debe establecer claramente al momento del diseño del programa de fortificación qué porcentaje de la población se aceptará que se mantenga en riesgo de deficiencia, así como qué porcentaje se aceptará que se encuentre en riesgo de consumo excesivo [12]. Tomando esto en consideración, se debe tener claro que si bien la fortificación presenta importantes ventajas respecto de otros mecanismos para combatir la deficiencia de micronutrientes, como única medida es incapaz de eliminar completamente esta condición de todos los grupos objetivos [17].

## 6. Conclusión

La fortificación es una estrategia muy efectiva respecto a su costo, y es útil para combatir las deficiencias de micronutrientes, siendo la leche un excelente vehículo debido a sus características nutricionales, de consumo y propiedades saludables. Si bien hasta el momento son solo 14 los países que han establecido la fortificación masiva de la leche, mucho menos que los países que yodan la sal o que fortifican la harina, su principal contribución se encuentra en programas de fortificación focalizada dirigida fundamentalmente a niños. La estrategia de fortificar la leche

en algunos países ha permitido generar un gran impacto en la reducción de la deficiencia de micronutrientes, por ejemplo, en Chile con la fortificación con hierro y drástica reducción de la anemia. El aumento del consumo de leche en países en vías de desarrollo seguramente contribuirá a aumentar el número de países con programas de fortificación de leche. Finalmente, se debe mejorar el monitoreo de la efectividad de los programas de fortificación actualmente en curso.

## Referencias

1. The State of Food and Agriculture. Food Systems for Better Nutrition. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2013. 99 p.
2. Amoroso L. The Second International Conference on Nutrition: Implications for Hidden Hunger. *World Rev Nutr Diet.* 2016;115:142-52.
3. Kim M. y cols. Reuniting overnutrition and undernutrition, macronutrients, and micronutrients. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35:e3072.
4. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Second International conference on Nutrition. Rome, 19-21 November 2014. Conference Outcome Document: Rome Declaration on Nutrition. Rome, Italy. 2014. p. 6.
5. Scrimshaw N.S. The Consequences of Hidden Hunger for Individuals and Societies. *Food Nutr. Bull.* 1994;15:1-25.
6. Pieroth R. y cols. Folate and Its Impact on Cancer Risk. *Curr. Nutr. Rep.* 2018;7:70-84.
7. Spence J.D. Metabolic vitamin B12 deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke. *Nutr. Res.* 2016;36:109-16.
8. Issa C.M. Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus. In: Ahmad SI, editor. *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 193-205.
9. Kashyap M.L. y cols. Niacin for treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): novel use for an old drug? *J Clin Lipidol* 2019; 13(6): 873-879.
10. Shi Z. y Abou-Samra A.B. Association of low serum magnesium with diabetes and hypertension: Findings from Qatar Biobank study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;158:107903.
11. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. International Conference on Nutrition. World Declaration and Plan of Action for Nutrition. Rome, December 1992. Rome, Italy. 1992. p. 41.
12. Allen L. y cols., editors. *Guidelines on food fortification with micronutrients.* France: World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2006.
13. Dwyer J.T. y cols. Fortification and health: challenges and opportunities. *Adv. Nutr.* 2015;6:124-31.
14. Medovy H. A plea for vitamin C fortified milk. *Can. Med. Assoc. J.* 1959;80(3):213.
15. Coulter S.T. y Thomas E.L. Enrichment and fortification of dairy products and margarine. *J. Agr. Food Chem.* 1968;16:158-62.
16. *Food Fortification: Technology and Quality Control.* (FAO Food and Nutrition Paper - 60). Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 1996.
17. Landell Mills, Global Alliance for Improved Nutrition (GAIN). *Food Fortification Global Mapping Study 2016.* Disponible en: [https://ec.europa.eu/europeaid/food-fortification-global-mapping-study-2016\\_en](https://ec.europa.eu/europeaid/food-fortification-global-mapping-study-2016_en).
18. Neufeld L.M. y cols. Coverage and Utilization in Food Fortification Programs: Critical and Neglected Areas of Evaluation. *J. Nutr.* 2017;147:1015S-19S.
19. Pereira P.C. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition.* 2014;30:619-27.
20. Gerosa S. y Skoet J. Milk availability: Current production and demand and medium-term outlook. In: Muehlhoff E, Bennett A, McMahon D, editors. *Milk and dairy products in human nutrition.* Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2013. p. 11-40.
21. Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAOSTAT Statistical Database. Disponible en: <http://www.fao.org/faostat/en/#home>.
22. Dror D.K. y Allen L.H. The importance of milk and other animal-source foods for children in low-income countries. *Food Nutr. Bull.* 2011;32:227-43.
23. Singal A.G. y cols. A primer on effectiveness and efficacy trials. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2014;5:e45.
24. Petrova D. y cols. Effects of fortified milk on cognitive abilities in school-aged children: results from a randomized-controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 2019;58:1863-72.
25. Salehi S. y cols. Vitamin D3-fortified milk did not affect glycemic control, lipid profile, and anthropometric measures in patients with type 2 diabetes, a triple-blind randomized clinical trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018;72:1083-92.
26. López de Romaña D. y cols. Chapter 18 - Milk and dairy products. In: Mannar MG, Hurrell RF, editors. *Food Fortification in a Globalized World.* Academic Press; 2018. p. 175-181.
27. Piirainen T. y cols. Impact of national fortification of fluid milks and margarines with vitamin D on dietary intake and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in 4-year-old children. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007;61(1):123-128.

28. Martorell R. y cols. Effectiveness evaluation of the food fortification program of Costa Rica: impact on anemia prevalence and hemoglobin concentrations in women and children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;101:210-17.
29. Rivera J.A. y cols. Effectiveness of a large-scale iron-fortified milk distribution program on anemia and iron deficiency in low-income young children in Mexico. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;91:431-39.
30. Brito A. y cols. Chilean complementary feeding program reduces anemia and improves iron status in children aged 11 to 18 months. *Food Nutr. Bull.* 2013;34:378-85.
31. Szymlek-Gay E.A. y cols. Iodine-fortified toddler milk improves dietary iodine intakes and iodine status in toddlers: a randomised controlled trial. *Eur J Nutr* 2020; 59(3): 909-919.
32. Kruger M.C. y cols. Fortified milk supplementation improves vitamin D status, grip strength, and maintains bone density in chinese premenopausal women living in malaysia. *BioRes. Open Access.* 2019;8:16-24.
33. Benjeddou K. y cols. Effect of multiple micronutrient fortified milk consumption on vitamin D status among school-aged children in rural region of Morocco. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2019;44:461-67.
34. Kruger M.C. y cols. Calcium and vitamin D fortified milk reduces bone turnover and improves bone density in postmenopausal women over 1 year. *Eur. J. Nutr.* 2018;57:2785-94.
35. Wang X. y cols. Micronutrient-Fortified Milk and Academic Performance among Chinese Middle School Students: A Cluster-Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2017; 9(3): 226.
36. Guevara D.A. y cols. Impact of milk based micronutrient supplementation in school children in Quito-Ecuador. *Nutr. Hosp.* 2017;35:50-58.
37. Kuriyan R. y cols. The effects of regular consumption of a multiple micronutrient fortified milk beverage on the micronutrient status of school children and on their mental and physical performance. *Clin. Nutr.* 2016;35:190-98.
38. Cheong M. y cols. Folic acid fortified milk increases blood folate to concentrations associated with a very low risk of neural tube defects in Singaporean women of childbearing age. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2016;25:62-70.
39. Wibowo N. y cols. Effects of *Bifidobacterium animalis lactis* HN019 (DR10TM), inulin, and micronutrient fortified milk on faecal DR10TM, immune markers, and maternal micronutrients among Indonesian pregnant women. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2016;25:S102-S110.
40. Kruger M.C. y cols. Differential effects of calcium- and vitamin D-fortified milk with FOS-inulin compared to regular milk, on bone biomarkers in Chinese pre- and postmenopausal women. *Eur. J. Nutr.* 2016;55:1911-21.
41. El Menchawy I. y cols. Efficacy of multiple micronutrients fortified milk consumption on iron nutritional status in moroccan schoolchildren. *J. Nutr. Metab.* 2015;2015:690954.
42. Bulletin of the International Dairy Federation 494/2018. The World Dairy Situation 2018. Disponible en: <https://store.fil-idf.org/wp-content/uploads/2018/10/WDS2018Preview-1.pdf> [Acceso el 27/03/2020].





## SECCIÓN 4

Importancia de los lácteos en el ciclo vital y patologías específicas

## LÁCTEOS EN EMBARAZO Y LACTANCIA MATERNA

**Lisette Duarte S.**

Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile. Santiago, Chile.

### Resumen

---

La ingesta de nutrientes durante el embarazo y lactancia influye en el crecimiento y desarrollo fetal, y futuro estado de salud del lactante y su madre. El consumo de lácteos durante el embarazo y lactancia contribuyen a alcanzar los requerimientos de calcio, proteínas y otros nutrientes críticos. Se ha demostrado que embarazadas que restringen el consumo de lácteos presentan una ingesta de proteínas, calcio y vitamina D significativamente menor que aquellas que los consumen. Evidencia reciente muestra que el consumo de lácteos resulta ser beneficioso para la salud materno-infantil. Uno de los principales beneficios asociados al consumo de lácteos es la protección de la densidad mineral ósea materna y fetal. Asimismo, se ha demostrado que el consumo de lácteos favorece un crecimiento fetal apropiado y un peso y longitud adecuado al nacer. Adicionalmente, el consumo materno de productos lácteos podría asociarse a un menor riesgo de preeclampsia, nacimiento prematuro y aborto espontáneo. Respecto al desarrollo de trastornos alérgicos infantiles, el consumo de lácteos durante el embarazo podría ser un factor protector. Este capítulo presenta la información actual sobre el consumo materno de lácteos durante el embarazo y lactancia, el crecimiento y desarrollo fetal, y el estado de salud del lactante y de su madre.

#### Palabras claves:

Lácteos, embarazo, crecimiento y desarrollo fetal, lactancia materna.

### 1. Introducción

---

Una alimentación adecuada es fundamental para periodos críticos como el embarazo y la lactancia. Durante el embarazo, los requerimientos de energía y nutrientes se incrementan debido

a que, además de un aumento del metabolismo materno, debe producirse la expansión de la masa de glóbulos rojos para aumentar el volumen sanguíneo, y se deben suministrar los nutrientes necesarios para el crecimiento del feto durante toda su gestación [1]. Durante los prime-

ros 2 años posteriores al nacimiento, el infante presenta un crecimiento acelerado y sus requerimientos deben ser alcanzados mediante el consumo de lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida; y, lactancia materna en conjunto con alimentación complementaria hasta los 2 años de edad o más [2]. Tanto en el embarazo como en la lactancia, la madre debe consumir los nutrientes y micronutrientes necesarios para mantener un buen estado de salud y para permitir que su hijo tenga un crecimiento y desarrollo adecuado [3]. Al respecto, el entorno nutricional del embarazo y lactancia no solo tiene efectos a corto plazo, sino que a través de regulaciones epigenéticas la nutrición temprana puede influir en el desarrollo de enfermedades crónicas en la descendencia tales como obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes, entre otras [4,5].

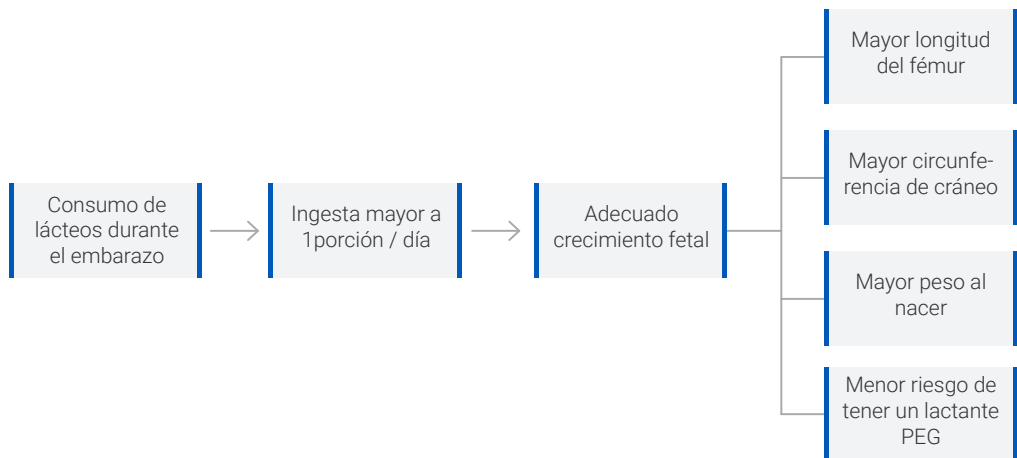
Las recomendaciones dietéticas actuales para estos periodos críticos no solo consideran la ingesta de nutrientes y micronutrientes específicos, sino que recomiendan el consumo de ciertos grupos de alimentos a través del cumplimiento de patrones o guías de alimentación [1]. Uno de los grupos de alimentos recomendados para este periodo crítico son los lácteos. Evidencia reciente muestra que el consumo de lácteos resulta ser beneficioso para la salud materno-infantil, ya que contribuye a alcanzar los requerimientos de proteínas, calcio, fósforo, potasio, yodo, vitamina B12 y riboflavina, entre otros nutrientes críticos para estas etapas [6]. Adicionalmente, el consumo masivo de leche en países occidentales y sus características nutricionales la posiciona como un vehículo adecuado para el enriquecimiento y la fortificación con algunos nutrientes clave para la madre y el hijo [7]. Este capítulo pretende examinar el estado actual del conocimiento sobre la relación entre el consumo materno de lácteos durante el embarazo y lactancia, el crecimiento y desarrollo fetal, y el estado de salud del lactante y de su madre.

## 2. Lácteos en el embarazo y su relación con peso y longitud de nacimiento

El estado nutricional preconcepcional y la alimentación y nutrición de la madre resultan ser los factores con mayor impacto en el crecimiento fetal [8]. Evidencia reciente ha reportado que el consumo materno de lácteos se correlaciona positivamente con un peso adecuado y talla de nacimiento (**Figura 1**). Un estudio transversal, realizado por Malhotra y cols. 2014 [9] en mujeres embarazadas de India informó que las madres que consumían diariamente leche y sus derivados tenían mayores probabilidades de no tener un recién nacido con bajo peso al nacer (OR = 1,17; IC 95%: 1,06–1,29). Por su parte, Hjertholm y cols. 2018 [10] estudiaron mujeres embarazadas de Malawi y reportaron que cada día adicional de consumo de leche se asoció con un aumento de 75,3 g en el peso al nacer ( $p=0,02$ ). En otro estudio transversal realizado por Borazjani y cols. 2013 [11] se observó que las mujeres embarazadas con una ingesta de 155,7 – 465,2 ml de leche diaria mostraron un mayor crecimiento fetal, determinado a partir de la longitud del fémur y la circunferencia de la cabeza. Otro estudio transversal realizado en Canadá por Mannon y cols. 2006, mostró que las mujeres que restringieron la ingesta de leche (<250 ml/día) tuvieron una ingesta significativamente menor de proteínas y vitamina D y que cada taza adicional de leche diaria se asoció con un aumento de 41 g en el peso al nacer (IC del 95%: 14,0-75,1), y cada microgramo adicional de vitamina D, con un aumento de 11 g en el peso al nacer (IC del 95%: 1,2–20,7) [12]. Por su parte, el estudio de cohorte prospectivo llevado a cabo en Dinamarca por Hrolfsdottir y cols. 2013 [13] mostró que el consumo materno de leche  $\geq 150$  ml/día versus <150 ml/día se asoció con un aumento de 0,32 puntos de z score para el peso de nacimiento (IC del 95%: 0,06 a 0,58) y con un aumento de 0,34 en la puntuación z score para la longitud del nacimiento (IC del 95 %: 0,04–0,64). Otro estudio de

cohorte prospectivo llevado a cabo en el mismo país por Olsen y cols. 2007 [14] dio cuenta de que la ingesta materna de leche durante el embarazo se asoció con un mayor peso de nacimiento y un 49% (IC del 95%: 35%- 61 %) de menor riesgo de tener un lactante pequeño para la edad gestacional (PEG). Adicionalmente, un estudio de cohorte prospectivo de mujeres embarazadas realizado por Heppe y cols. 2011, en los Países Bajos [15], encontró que el consumo materno de leche de >3 vasos/día en comparación con <3 vasos/día (1 vaso = 150 ml) durante el embarazo se asoció con un mayor peso al nacer, siendo la diferencia entre las categorías más altas y más bajas de consumo de leche de 88 g (IC del 95%: 39-135). Un estudio de cohorte prospectivo desarrollado en España por Olmedo-Requena y cols. 2016 [16] demostró que el aumento de la ingesta de productos lácteos en 100 g/día durante la primera mitad del embarazo se asoció con una disminución de un 11% del riesgo de tener un lactante PEG (OR = 0,89; IC del 95%: 0,83 - 0,96). Este estudio reportó además que las mujeres que consumieron >6 vasos de leche/día tuvieron un 59% mayor probabilidad de tener un bebé grande para la edad gestacional (LGA) (IC del 95%: 16%-116%). En otro estudio de cohorte retrospectivo

realizado por Chang y cols. 2003, en adolescentes embarazadas afroamericanas [17], la longitud del fémur fetal fue significativamente menor en el grupo de ingesta de lácteos de <2 porciones/día en comparación con el grupo de ingesta de >3 porciones/día ( $p<0,001$ ). Respecto a la composición corporal de recién nacido, un estudio de cohorte prospectiva realizado por Starling y cols. 2017, en Estados Unidos [18], mostró que un patrón de alimentación caracterizado por el mayor consumo de i) vegetales con almidón, ii) huevos, iii) granos no enteros; y una baja ingesta de i) lácteos, ii) vegetales de color verde oscuro, iii) granos enteros y iv) soya se asoció con una mayor glucosa materna en ayunas y un mayor peso y adiposidad en el recién nacido. Finalmente, Li y cols. 2014 [19] en un estudio de intervención que se realizó en China reportaron que el consumo materno de 243 ml de leche resultó en un aumento del peso al nacer en un 1,9% ( $p<0,05$ ) y en un aumento de la estatura promedio de los recién nacidos ( $p<0,05$ ). Además, el porcentaje de lactantes de bajo peso al nacer (<2.500 g) sin suplementación de leche fue significativamente mayor que el porcentaje de lactantes de bajo peso al nacer de las madres que sí recibieron la suplementación con leche (1,8% v/s 0,8%;  $p<0,05$ ) [19].



**Figura 1.** Consumo materno de lácteos y su relación con un adecuado peso y talla de nacimiento

### 3. Lácteos en el embarazo/lactancia y densidad mineral ósea materna y fetal

El calcio y la vitamina D son esenciales para el crecimiento y mantenimiento de los huesos. Un 98% del calcio del cuerpo está contenido dentro del esqueleto y el 2% restante forma parte de sistemas esenciales de señalización celular en nuestro organismo [20]. El esqueleto de una mujer adulta contiene aproximadamente 800 - 1.000 g de calcio, el de un recién nacido contiene aproximadamente 25-30 g de calcio [21,22]. La mujer en el embarazo, además de satisfacer sus propias necesidades de calcio, debe proporcionar al feto 200 a 300 mg/día de calcio durante el tercer trimestre y aproximadamente 300 a 500 mg/día durante las últimas 6 semanas antes del parto [23]. No existen recomendaciones para aumentar la ingesta de calcio durante el embarazo por sobre la ingesta adecuada de 1.000 mg/día para adultos y 1.300 mg/día para adolescentes, debido a que las necesidades fetales de calcio se satisfacen principalmente a través del aumento de la absorción de calcio [24]. El análisis de las biopsias de hueso ilíaco al comienzo y al final del embarazo ha demostrado que el embarazo modifica significativamente el estado del hueso materno [25], pero a pesar de que la masa ósea disminuye al comienzo del embarazo, vuelve a restaurarse al final del mismo. Según la evidencia, se produce un aumento global de la remodelación ósea, con una primera fase de reabsorción seguida de la posterior formación ósea [26].

Durante la lactancia materna, y en particular cuando esta es exclusiva (primeros 6 meses de vida), la leche materna suministra al lactante alrededor de 200 a 300 mg/día de calcio [22]. A diferencia del embarazo, en la lactancia, la absorción intestinal de calcio disminuye a valores normales y gran parte del contenido de calcio de la leche materna debe suministrarse mediante la reabsorción del esqueleto materno [23]. La tasa típica de pérdida de densidad mineral ósea

(DMO) en mujeres normales durante la lactancia es de aproximadamente 1 a 3% por mes [27]. A pesar de lo anterior, algunos estudios longitudinales sugieren que el esqueleto recupera la caída de la DMO durante la lactancia dentro de los 6 a 12 meses posteriores al destete [28,29,30]. En poblaciones con ingestas adecuadas de calcio no se ha demostrado que la suplementación de calcio materno afecte la masa mineral ósea del recién nacido [22], pero una ingesta muy baja de calcio durante el embarazo o la lactancia puede ser un riesgo para la masa ósea de los recién nacidos y de sus madres.

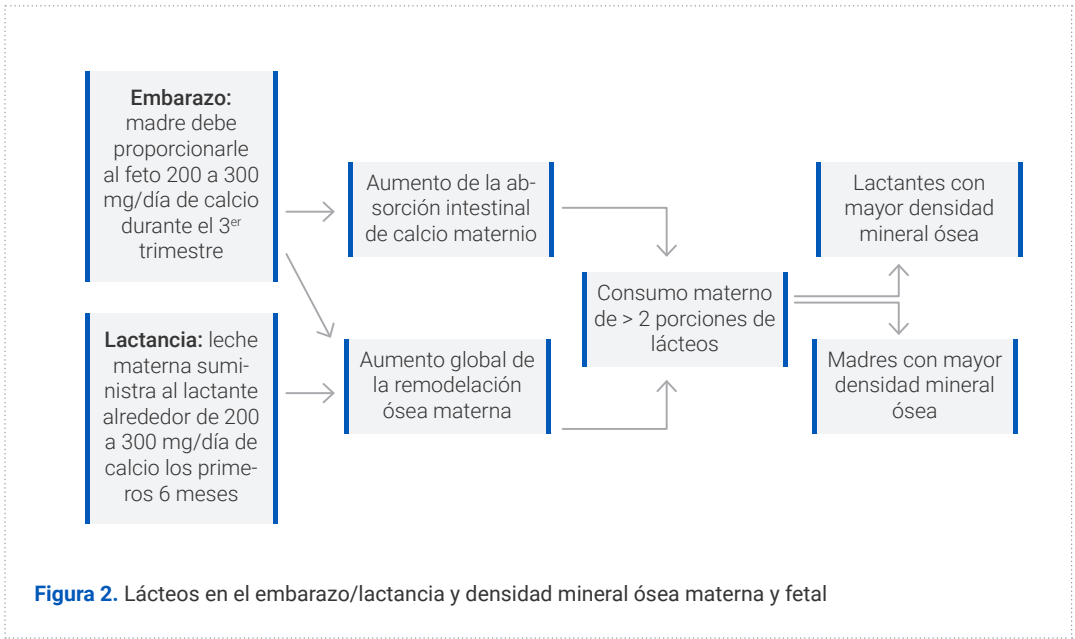
En países donde se consume leche de rumiantes domesticados, los lácteos son una de las principales fuentes de calcio de la dieta y en aquellos países donde la leche que se vende comercialmente se fortifica, los lácteos resultan ser una buena fuente de vitamina D [31]. La eficiencia de absorción relativa de calcio de la mayoría de las dietas es generalmente de alrededor del 30% o menos, pero aumenta cuando la ingesta de calcio es baja y en tiempos de alta necesidad fisiológica [32]. La absorción de calcio de las leches animales se considera alta en relación con la mayoría de otras fuentes, con un promedio de alrededor del 30–35%. Por su parte, la absorción de calcio proveniente de la leche materna excede la de las leches de origen animal [32].

Para aquellas personas que tienen una exposición regular a la luz solar ultravioleta (UVB), la síntesis endógena de vitamina D3 es la fuente principal de vitamina D [33,34]. Sin embargo, en algunos países, ya sea por su temperatura templada o por factores como la contaminación, el estilo de vida o la vestimenta, existe una baja exposición de la piel a la luz solar UVB [33]. Las fuentes alimentarias de vitamina D3 y D2 tales como pescado azul, yemas de huevo y, en menor medida, la carne, son proveedoras importantes de esta prohormona cuando la exposición de la piel a la luz solar UVB es limitada [34]. Las leches de origen animal fortificadas con vitamina D pueden ser una buena fuente de vitamina D, pero si

estas no están fortificadas realizan una pequeña contribución a la ingesta dietaria general de vitamina D [31]. Durante la gestación y la lactancia, la madre transfiere la vitamina D y sus metabolitos a su descendencia a través de la placenta y la leche materna [31]. Según las recomendaciones del Instituto de Medicina (IOM), la ingesta diaria recomendada de vitamina D durante el embarazo y la lactancia es de 600 UI, teniendo en cuenta también las demandas fetales [24]. A pesar que no hay evidencia de que el requerimiento de vitamina D de la madre se incremente en términos absolutos durante el embarazo y lactancia [35], la hipovitaminosis D es común a nivel mundial [36] y la deficiencia de vitamina D en la madre durante el embarazo se asociada con la deficiencia de vitamina D en el lactante [34].

La gran mayoría de los estudios disponibles han indagado en los efectos que tiene el uso de suplementos de calcio y vitamina D sobre la densidad mineral ósea de los lactantes y de sus madres, pero pocas investigaciones han dado cuenta del efecto del consumo de lácteos sobre la DMO. Un estudio realizado en India por Raman y cols. 1978 [37] demostró que la densidad mineral ósea en los lactantes se relacionó significativamente con la masa ósea materna. El ensayo controlado realizado en Estados Unidos por Koo y cols. 1999 [38], que indagó en los efectos de la suplementación de calcio durante el embarazo, mostró que las madres con una baja ingesta habitual de calcio (<600 mg/día) que recibieron suplementos de 2 g/día de calcio elemental dieron a luz a lactantes con una mayor masa mineral ósea que aquellos lactantes cuyas madres no recibieron suplementos. Otro estudio realizado por Javaid y cols. 2006 [39] en 198 niños nacidos en el Reino Unido indicó que el uso materno de suplementos de vitamina D durante el embarazo se asoció significativamente con una mayor masa mineral ósea en los niños a los 9 años de edad. Un estudio longitudinal prospectivo realizado por Young y cols. 2012 [40] en 171 adolescentes embarazadas mostró que las puntuaciones z score

del fémur y húmero fetal y la longitud del nacimiento neonatal fueron significativamente mayores en adolescentes que consumieron  $\geq 1.050$  mg de calcio/día versus aquellas que consumieron <1.050 mg de calcio/día, y que niveles >50 nmol/L de 25 (OH) D materna se asociaron significativa y positivamente con las puntuaciones z score del fémur fetal y del húmero, por tanto, según estos investigadores es necesaria una ingesta óptima de calcio y un estado adecuado de vitamina D materna para maximizar el crecimiento óseo fetal. En cuanto al consumo de lácteos, un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Chang y cols. 2003 [41] en adolescentes afroamericanas embarazadas con una edad promedio de 16 años, reportó que la ingesta de lácteos tuvo un efecto positivo significativo en el crecimiento del fémur fetal después del ajuste por edad gestacional, diámetro biparietal, edad materna y altura, e índice de masa corporal antes del embarazo, y que la longitud del fémur fetal fue significativamente menor en el grupo de menor consumo de lácteos (<2 porciones/día). En otro estudio de intervención realizado por Chan y cols. 2006 [42] en adolescentes embarazadas se evidenció que las madres que recibieron lácteos tenían ingestas más altas de vitamina D y niveles más altos de vitamina D en el cordón umbilical, y que los lactantes hijos de madres que recibieron productos lácteos durante el embarazo presentaron mayor calcio corporal total, mayor peso y mayor mineralización ósea. Finalmente, una investigación llevada a cabo en India por Ganpule y cols. 2006 [43] mostró que los hijos de madres que tuvieron una mayor frecuencia de ingesta de alimentos ricos en calcio durante el embarazo (leche, productos lácteos, legumbres, alimentos no vegetarianos, vegetales de hoja verde y frutas) tuvieron un mayor contenido mineral total, de columna vertebral y DMO. Los efectos del consumo de lácteos en embarazo y lactancia se resumen en la (Figura 2).



#### 4. Lácteos en el embarazo y su relación con la composición de la leche materna

La leche materna es el mejor alimento para los lactantes ya que contiene todo lo que estos necesitan. Como se mencionó anteriormente, se recomienda mantener una lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida y una lactancia materna acompañada de alimentación complementaria hasta los 2 años de edad o más [2]. La leche humana, a diferencia de la fórmula infantil que tiene una composición estándar, presenta cambios en su composición dentro de un mismo tiempo de alimentación, con la hora del día, durante la lactancia y entre madres y poblaciones [44]. Se ha evidenciado que el contenido de minerales de la leche humana se relaciona menos con la ingesta materna que las concentraciones de ácidos grasos y vitaminas [45,46]. Se han realizado varias investigaciones para determinar el efecto de la alimentación materna sobre la composición de la leche materna. Una revisión bibliográfica reciente [44] dio cuenta de 3 estudios que respaldaron el vínculo entre

el consumo de pescado y el alto contenido de ácido docosahexaenoico en la leche materna [47,48,49] y de 2 estudios que informaron una correlación positiva entre la vitamina C en la dieta y las concentraciones de esta vitamina en la leche [50,51]. En cuanto a la influencia de los lácteos en la composición de la leche materna, un estudio de intervención dietética realizado en Estados Unidos por Park y cols. 1999 con 16 mujeres nodrizas [52], mostró que las mujeres que consumían una dieta láctea baja en grasa producían leche humana baja en grasa, en comparación con la leche que producían estas mismas mujeres cuando consumían más grasa proveniente de los productos lácteos ( $46,6 \pm 5,0$  mg/g en comparación con  $38,3 \pm 1,6$  mg/g de leche;  $p < 0,05$ ). Adicionalmente, esta investigación encontró que las nodrizas que consumían dieta láctea alta en grasa presentaban un valor más alto de ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido ruménico y ácido  $\alpha$ -linolénico en su leche materna [52]. En otro estudio realizado por Yahvah y cols. 2015 [53] de 15 mujeres nodrizas con dietas enriquecidas en productos lácteos

con o sin grasa durante 14 días, se observó que una alta ingesta de lípidos por parte de la madre a partir de productos lácteos ricos en grasa se asoció con un aumento de los lípidos y con modificaciones en el perfil de ácidos grasos de la leche materna. Un estudio observacional realizado por Mäkelä y cols. 2013 en Finlandia con 100 nodrizas [54], informó una correlación positiva entre los AGS totales de la leche materna y la ingesta materna de productos lácteos con alto contenido de grasa ( $r=0,21$ ;  $p=0,04$ ). Finalmente, un estudio observacional realizado en Italia por Valent y cols. 2011 [55] informó una correlación positiva entre el selenio de la leche materna y la ingesta materna de huevos ( $r=0,20$ ;  $p=0,04$ ) pero no de verduras, frutas, leche y productos lácteos, carne, pescado, pasta y platos de cereales.

## 5. Lácteos en embarazo y posibles efectos protectores en la morbilidad materna y fetal

### 5.1 Riesgo de preeclampsia en el embarazo

La preeclampsia se caracteriza clínicamente por hipertensión y proteinuria y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad fetal y materna. Se han publicado varios meta-análisis que sugieren un efecto positivo de los suplementos de calcio en la prevención de la preeclampsia [56,57,58], pero los mecanismos bioquímicos que podrían explicar esto, aún no están claros. A pesar de que la leche es la principal fuente de calcio en algunas poblaciones, hasta la fecha existen pocas investigaciones que estudien la relación entre el consumo de lácteos y la preeclampsia. Una investigación de casos y controles desarrollada por Duvekot y cols. 2002 en 163 mujeres con preeclampsia de Países Bajos [59], mostró que las mujeres embarazadas que tenían un consumo de cinco o más lácteos por día

presentaron un riesgo casi cinco veces menor de desarrollar preeclampsia (OR: 0,1; IC del 95% 0,03-0,38). Otro estudio de cohorte realizado por Richardson y cols. 1995 en 9.291 mujeres embarazadas de Estados Unidos [60], mostró que las mujeres que bebieron menos de un vaso de leche por día presentaron un riesgo mayor de desarrollar preeclampsia (RR:1,9; IC del 95% 1,2-2,9), que aquellas mujeres que bebían dos vasos de leche por día, y aquellas mujeres que bebieron tres o más vasos de leche por día mostraron un mayor riesgo (RR: 2,0; IC del 95% 1,2-3,4), al igual que aquellas que bebían cuatro o más vasos por día (RR: 1,8; IC del 95% 1,1-3,0). Teniendo en cuenta lo anterior, faltan más investigaciones para poder determinar si los lácteos tienen un efecto positivo en la prevención de la preeclampsia.

### 5.2 Nacimiento prematuro y aborto espontáneo

El aborto espontáneo es el resultado adverso más común del embarazo que ocurre en aproximadamente entre el 12 y el 15% de los embarazos clínicamente reconocidos [61]. El parto prematuro por su parte presenta una incidencia de 12 a 13% en Estados Unidos y de 5 a 9% en Europa y otros países desarrollados [62]. En cuanto al aborto espontáneo existen algunas investigaciones que han dado cuenta de que el consumo de lácteos podría tener un efecto preventivo. En el estudio de casos y controles desarrollado por Di Cintio y cols. 2001, en Italia [63], se mostró una asociación preventiva entre la ingesta de leche (OR: 0,6; IC del 95% 0,5-0,8) y queso (OR: 0,5; IC del 95% 0,4-0,6) y el riesgo de aborto comparando el mayor con el menor volumen de ingesta. Otro estudio de casos y controles desarrollado por Ahmadi y cols. 2017, en Irán [64] informaron de un consumo significativamente menor de productos lácteos ( $p<0,001$ ) en mujeres que experimentaron un aborto espontáneo antes de las 14 semanas de embarazo versus sus controles pa-



reados. Respecto al parto prematuro, 2 estudios de cohorte prospectiva, uno realizado en Suecia [65] y otro realizado en Holanda [15] analizaron la relación entre el consumo de lácteos y el riesgo de parto prematuro, pero en ninguno de ellos se observó un impacto de la ingesta materna de lácteos en esta complicación neonatal.

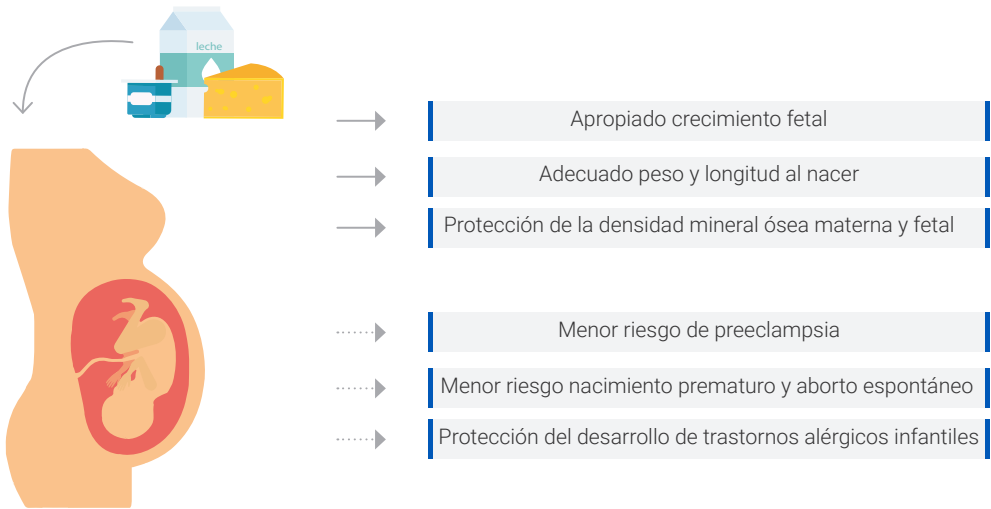
### 5.3 Desórdenes alérgicos infantiles

Otro aspecto importante en el que puede influir la alimentación materna durante el embarazo es en el desarrollo de alergias. Algunas investigaciones han indagado en la relación que existe entre el consumo materno de lácteos y los desórdenes alérgicos infantiles. Un estudio de cohorte realizado por Miyake y cols. 2010 en Japón con 763 parejas madre-hijo [66], concluyó que una mayor ingesta materna de alimentos lácteos durante el embarazo, especialmente leche y queso, se asoció significativamente con un menor riesgo de sibilancias, pero no de eccema, en lactantes de 16 a 24 meses. En un estudio de cohorte realizado por Maslova y cols. 2012 en Dinamarca con 61.909 parejas madre-hijo [67], la ingesta materna de leche y yogur altos en grasa durante el embarazo estuvo significativamente relacionada de manera inversa con el asma infantil a los 18 meses, la ingesta materna de leche semidescremada tuvo una asociación significativamente positiva con el asma infantil a los 18 meses y la ingesta materna del yogur bajo en grasa durante el embarazo tuvo una asociación significativamente positiva con asma infantil y rinitis alérgica a los 7 años de edad. Otro estudio de cohorte realizado por Miyake y cols. 2014 en Japón con 1.354 parejas madre-hijo [68], mostró que una mayor ingesta materna de productos lácteos totales durante el embarazo se asoció significativamente con un menor riesgo de eccema infantil (OR:0,64; IC del 95% 0,42–0,98); que una mayor ingesta materna de queso durante el embarazo se relacionó significativamente con

un menor riesgo de asma infantil diagnosticada por un médico (OR:0,44; IC del 95% 0,18–0,97); y, que los niveles de ingesta materna de yogur durante el embarazo se asociaron significativamente de manera inversa con el eccema atópico infantil diagnosticado por un médico (OR:0,49; IC del 95% 0,20–1,16). A pesar de lo anterior, otras investigaciones no encontraron asociaciones entre la ingesta materna de productos lácteos durante el embarazo y el asma, el eccema y/o la sensibilización alérgica [69, 70, 71, 72]. Por tanto, se necesitan más estudios bien diseñados para conocer la relación entre el consumo de lácteos durante el embarazo y los trastornos alérgicos infantiles.

## 6. Conclusión

Considerando los estudios analizados podemos concluir que tanto el embarazo como la lactancia son periodos críticos en los que el consumo de lácteos contribuye a alcanzar los requerimientos de proteínas, calcio y vitamina D. Existe un gran número de estudios que demuestra asociaciones positivas entre el consumo materno de lácteos y un crecimiento fetal apropiado, y un adecuado peso y longitud al nacer (**Figura 3**). Además, se ha evidenciado que el consumo materno de lácteos durante el embarazo y la lactancia contribuye a la protección de la densidad mineral ósea materna y a una adecuada densidad mineral ósea fetal (**Figura 3**). Finalmente, resulta necesario desarrollar más evidencia científica que sustente el posible efecto protector de los lácteos sobre un menor riesgo de preeclampsia, nacimiento prematuro, aborto espontáneo y sobre la prevención del desarrollo de trastornos alérgicos infantiles.



**Figura 3.** Resumen de los efectos asociados al consumo de lácteos en el embarazo y lactancia.

## Referencias

1. Kaiser, L. and Allen L. Position of the american dietetic association: Nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J. Am. Diet. Assoc.* 2002;102:1479–1490.
2. WHO. Infant and young child nutrition. Geneva (Switzerland): WHO;2003.
3. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee; 2016.
4. Mathers, J.C. Diet and epigenetics. In: Geissler CPH, editor. *Human nutrition* 2017.
5. Godfrey, K. y cols. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2010;21:199–205.
6. Melnik, B y cols. Milk consumption during pregnancy increases birth weight, a risk factor for the development of diseases of civilization. *J. Transl. Med.* 2015;13:13.
7. Achon, M. y cols. Effects of milk and dairy product consumption on pregnancy and lactation outcomes: A systematic review. *Adv. Nutr.* 2019;10:S74-S87.
8. Goldstein, R. y cols. Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2017;317:2207–25.
9. Malhotra, N. y cols. The role of maternal diet and iron-folic acid supplements in influencing birth weight: evidence from India's National Family Health Survey. *J. Trop. Pediatr.* 2014;60:454–60.
10. Hjertholm, y cols. Maternal dietary intake during pregnancy and its association to birth size in rural. *Matern. Child. Nutr.* 2018;14.
11. Borazjani, F. y cols. Milk and protein intake by pregnant women affects growth of foetus. *J. Health. Popul. Nutr.* 2013;31:435–45.
12. Mannion, C. y cols. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ.* 2006;174:1273-7.
13. Hrolfsdottir, L. y cols. Maternal milk consumption, birth size and adult height of offspring: a prospective cohort study with 20 years of follow-up. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013;67:1036–41.
14. Olsen, S. y cols. Milk consumption during pregnancy is associated with increased infant size at birth: prospective cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86:1104–10.
15. Heppe, D. y cols. Maternal milk consumption, fetal growth, and the risks of neonatal complications: the Generation R Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:501–9.
16. Olmedo-Requena, R. y cols. Association between low dairy intake during pregnancy and risk of small-for-gestational-age infants. *Matern. Child. Health. J.* 2016;20:1296–304.
17. Chang, S. y cols. Fetal femur length is influenced by maternal dairy intake in pregnant Af-

- rican American adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:1248–54.
18. Starling, A. y cols. Maternal dietary patterns during pregnancy are associated with newborn body composition. *J. Nutr.* 2017;147:1334-9.
  19. Li, Y. y cols. Effect of daily milk supplementation on serum and umbilical cord blood folic acid concentrations in pregnant Han and Mongolian women and birth characteristics in China. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2014;23:567–74.
  20. Widdowson, E. y cols. Chemical composition of the body; in Comar CL, Bronner F (eds): *Mineral Metabolism*. New York, Academic Press, 1964, pp 1–247.
  21. Pettifor, J. y cols. *Pediatric Bone: Biology and Diseases*. London, Academic Press. 2003, pp 249–269.
  22. Prentice, A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;133:1693S–1699S.
  23. Kovacs, C. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland. Biol. Neoplasia.* 2005;10:105–118.
  24. Ross A. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr.* 2011;14:938-9.
  25. Shahtaheri, S. y cols. Changes in trabecular bone architecture in women during pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1999;106:432–8.
  26. Black, A. y cols. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J. Bone Min. Res.* 2000;15:557–63.
  27. Kovacs, C. and Ralston, S. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. *Osteoporos Int.* 2015;26:2223-41.
  28. Kovacs, C. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2015;40:795–826.
  29. Sowers, M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner. Res.* 1996;11:1052–1060.
  30. Polatti, F. y cols. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet. Gynecol.* 1999; 94:52–56.
  31. Prentice, A. Milk intake, calcium and vitamin D in pregnancy and lactation: effects on maternal, fetal and infant bone in low- and high-income countries. *Nestle Nutr Workshop Ser. Pediatr. Program.* 2011;67:1-15.
  32. Department of Health: Nutrition and Bone Health with Particular Reference to Calcium and Vitamin D. Report of the Subgroup on Bone Health, Working Group on the Nutritional Status of the Population of the Committee on Medical Aspects of the Food Nutrition Policy. London, The Stationery Office, 1998.
  33. Prentice, A: Elsie Widdowson lecture 2006: mining the depths – metabolic insights into mineral nutrition. *Proc. Nutr. Soc.* 2007;66:512–521.
  34. Scientific Advisory Committee on Nutrition: Update on Vitamin D. London, The Stationery Office, 2007.
  35. Kovacs, C: Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;88:520S–528S.
  36. Weinert, L. and Silveiro, S. Maternal-fetal impact of vitamin D deficiency: a critical review. *Matern. Child. Health J.* 2015;19:94-101.
  37. Raman, L. y cols. Effect of calcium supplementation to undernourished mothers during pregnancy on the bone density of the neonates. *Am. J. Clin. Nutr.* 1978;31:466 -9.
  38. Koo, W. y cols. Maternal calcium supplementation and fetal bone mineralization. *Obstet. Gynecol.* 1999;94:577– 82.
  39. Javaid, M. y cols. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet.* 2006;367:36 – 43.
  40. Young, B. y cols. Maternal vitamin D status and calcium intake interact to affect fetal skeletal growth in utero in pregnant adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012;95:1103-12.
  41. Chang, S. y cols. Fetal femur length is influenced by maternal dairy intake in pregnant African American adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:1248–1254.
  42. Chan, G. y cols. Effects of dietary calcium intervention on adolescent mothers and newborns: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2006;108:565– 571.
  43. Ganpule, A. y cols. Bone mass in Indian children – relationships to maternal nutritional status and diet during pregnancy: the Pune Maternal Nutrition Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91:2994–3001.
  44. Bravi, F. y cols. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;104:646-62.
  45. Innis, S. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99:734S–41S.
  46. Lonnerdal, B. Effects of maternal dietary intake on human milk composition. *J. Nutr.* 1986;116:499– 513.
  47. Antonakou, A. y cols. Breast milk fat concentration and fatty acid pattern during the first six months in exclusively breastfeeding Greek women. *Eur. J. Nutr.* 2013;52:963–73.
  48. Lauritzen, L. y cols. Fluctuations in human milk long-chain PUFA levels in relation to dietary fish intake. *Lipids.* 2002;37:237–44.
  49. Olang, B. y cols. Docosahexaenoic acid in breast milk reflects maternal fish intake in Iranian mothers. *Food Nutr. Sci.* 2012;3:441–6.
  50. Kodentsova, V. y cols. Evaluation of the vitamin status in nursing women by vitamin content in breast milk. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006;141:323–7.

51. Salmenpera, L. Vitamin C nutrition during prolonged lactation: optimal in infants while marginal in some mothers. *Am. J. Clin. Nutr.* 1984;40:1050-6.
52. Park, Y. y cols. High-fat dairy product consumption increases delta 9c,11t-18:2 (rumenic acid) and total lipid concentrations of human milk. *Lipids.* 1999;34:543-9.
53. Yahvah, K. y cols. Elevated dairy fat intake in lactating women alters milk lipid and fatty acids without detectible changes in expression of genes related to lipid uptake or synthesis. *Nutr. Res.* 2015;35:221-8.
54. Mäkelä, J. y cols. Breast milk fatty acid composition differs between overweight and normal weight women: the STEPS study. *Eur. J. Nutr.* 2013;52:727-35.
55. Valent, F. y cols. Maternal diet and selenium concentration in human milk from an Italian population. *J. Epidemiol.* 2011;21:285-92.
56. Bucher, H. y cols. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 1996;275:1016-22.
57. Carroli, G. y cols. Calcium supplementation during pregnancy: a systematic review of randomised controlled trials. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1994;101:753-8.
58. Atallah, A. y cols. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002;:CD001059.
59. Duvkot, E. y cols. Pregnant women with a low milk intake have an increased risk of developing preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002;105:11-4.
60. Richardson, B. and Baird, D. A study of milk and calcium supplement intake and subsequent preeclampsia in a cohort of pregnant women. *Am. J. Epidemiol.* 1995;141:667-73.
61. Nelen, W. y cols. Homocystein and folate levels as risk factors for recurrent pregnancy loss. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95: 519-524.
62. Goldenberg, R. y cols. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:75-84.
63. Di Cintio, E. y cols. Dietary factors and risk of spontaneous abortion. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001;95:132-6.
64. Ahmadi, R. y cols. Association between nutritional status with spontaneous abortion. *Int. J. Fertil. Steril.* 2017;10:337-42.
65. Ludvigsson, J. Milk consumption during pregnancy and infant birthweight. *Acta Paediatr.* 2004;93:1474-8.
66. Miyake, Y. y cols. Dairy food, calcium, and vitamin D intake in pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Eur. Respir. J.* 2010;35:1228e1234.
67. Maslova, E. y cols. Low-fat yoghurt intake in pregnancy associated with increased child asthma and allergic rhinitis risk: a prospective cohort study. *J. Nutr. Sci.* 2012;1. e5.
68. Miyake, Y. y cols. Maternal consumption of dairy products, calcium, and vitamin D during pregnancy and infantile allergic disorders. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2014;113:82-7.
69. Sausenthaler, S. y cols. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;85:530e537.
70. Willers, S. y cols. Maternal food consumption during pregnancy and the longitudinal development of childhood asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008;178:124e131.
71. Chatzi, L. y cols. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax.* 2008;63:507e513.
72. Nwaru, B. y cols. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatr. Allergy. Immunol.* 2010;21:29e37.

## LOS LÁCTEOS Y CRECIMIENTO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Rodrigo Chamorro<sup>1</sup>, Karla A. Bascuñán<sup>1</sup>, Bernardita Sepúlveda<sup>2</sup>, Rut Farías<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>2</sup>Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

### Resumen

---

Los productos lácteos contienen una combinación de nutrientes de importancia para la nutrición humana, la que los constituye en alimentos de alto valor biológico. A partir de su aporte de nutrientes de alta calidad como proteínas, calcio, fósforo y vitamina D, entre otros, el consumo de lácteos se ha asociado con beneficios para la salud ósea y desarrollo de niños y adolescentes. Algunos beneficios de su ingesta incluyen aumento en el contenido mineral óseo, mejor estatus de ingesta energética y micronutrientes (mejor calidad de la dieta habitual), y asociarse inversamente con malnutrición por déficit, caries dentales y obesidad pediátrica. Un patrón de alimentación que excluya a los lácteos es probablemente una alimentación con la que se hace difícil de cumplir algunas de las actuales recomendaciones de ingesta diaria de nutrientes. A pesar de sus beneficios, la leche y sus derivados han sido foco de críticas a nivel poblacional, relacionadas a no afectar significativamente el crecimiento lineal, generar mayor adiposidad y riesgo de obesidad, o asociarse a alergias y otros desórdenes. En niños y adolescentes, un fenómeno común en diversas sociedades es el incumplimiento de las recomendaciones diarias de ingesta de lácteos. En este capítulo se abordan los efectos en salud de niños y adolescentes del consumo (y aumento del mismo) de productos lácteos, específicamente, con relación al crecimiento longitudinal, salud ósea y salud metabólica.

#### Palabras claves:

Leche, lácteos, crecimiento, salud ósea, niños; adolescentes.

### 1. Introducción

---

Producida por todos los mamíferos hembras posparto, la leche es fuente de una mezcla compleja de nutrientes, rica en nutrientes clave para el crecimiento como proteínas de alto valor

biológico, carbohidratos (lactosa), grasas, minerales y vitaminas, que se combinan para satisfacer las necesidades de desarrollo de los recién nacidos en crecimiento [1]. La domesticación de los animales y extracción de leche de estos para su consumo han sido actividades recientes en la

historia de la humanidad (hace menos de 12.000 años), y si bien actualmente su consumo diario es parte de la dieta habitual de diversas sociedades modernas, su consumo como parte de la dieta habitual no ocurre en todo el mundo, especialmente en poblaciones menos desarrolladas o carentes de recursos [2].

Los beneficios del consumo de lácteos son reconocidos por la población y la comunidad científica, recomendándose consistentemente su consumo diario, con base en su adecuado aporte energético y nutricional [3,4]. No obstante, diversos argumentos se han planteado en contra de su consumo habitual, particularmente en el grupo de población pediátrica [5]. Una dieta habitual que presente un aporte insuficiente de leche y productos lácteos probablemente no alcance a cumplir con las recomendaciones diarias de calcio y otros nutrientes, un aspecto que actualmente se reconoce como problemático de lograr en grupos que disminuyen o eliminan su consumo [6]. Con base en lo anterior, recomendaciones internacionales y nacionales incluyen la ingesta de leche como parte de una alimentación saludable [6].

No obstante, en diversas sociedades el consumo de leche y los principales productos lácteos está por debajo de las porciones diarias recomendadas [7,8]. Este fenómeno es común a diversos países, con diversos grupos de la población que presentan un consumo insuficiente [9]: se ha estimado, por ejemplo, que menos del 25% de la población general en Chile consume tres porciones diarias de lácteos [10] y su consumo se ve además reemplazado por otras bebidas y alimentos de menor valor nutricional, particularmente en niños [6,11]. Algunos factores que influyen en este comportamiento incluyen la edad, el género, la influencia de los padres, y el tipo de alimentación habitual [8].

Los efectos del consumo de leche y productos lácteos en la salud han estado en investigación constante en grupos de niños y adolescentes, con base en el aporte variado nutricional y diversos resultados en salud [5,8]. Se ha postu-

lado durante décadas que la ingesta de leche y sus derivados influencia positivamente el crecimiento. El aporte de proteínas de buena calidad e importante aporte por porción de calcio, fósforo y vitamina D especialmente en aquellas leches suplementadas, sustentan la idea de que el consumo de leche y sus derivados conferirían un beneficio directo sobre la salud ósea [12]. Existe evidencia convincente de que la proteína láctea tendría un efecto estimulante específico sobre el crecimiento lineal y que es también capaz de promover el incremento de peso en niños con desnutrición [13,14]. Al respecto, se propone que un mayor consumo de leche durante la niñez produciría un mayor crecimiento longitudinal y logro en talla en la edad adulta [13,15]. Al respecto, el impacto del consumo de leche y sus derivados sobre el desarrollo y salud ósea ha sido otro foco de constante investigación, sugiriendo un efecto positivo de la leche y del calcio proveniente de este grupo sobre la mineralización ósea durante la edad pediátrica. Por otro lado, la relación entre el consumo de leche y la ganancia de peso y obesidad en niños y adolescentes adquiere relevancia considerando el actual problema de obesidad infantil a nivel mundial [16]. Aun cuando existen estudios contradictorios, el peso de la evidencia actual indica que el consumo de leche y lácteos en general, se asocia a menor adiposidad y presencia de exceso de peso en este grupo. En este capítulo se revisará información actualizada acerca del efecto del consumo de leche y productos lácteos sobre el crecimiento lineal, la salud ósea, y la ganancia de peso y obesidad en los niños y adolescentes.

## 2. Lácteos y salud en menores de 18 años

A nivel de macronutrientes, la leche bovina se compone típicamente de agua (85–87%), grasas (3,8–5,5%), proteínas (2,9–3,5%) de alto valor biológico y carbohidratos (lactosa, 5%). Componentes nutricionales de los productos lácteos

de importancia para la salud pediátrica incluyen fósforo, magnesio, yodo, zinc, potasio, vitaminas hidrosolubles como la B<sub>2</sub> y B<sub>12</sub>, y vitaminas liposolubles como la A y la D [8]. Otros nutrientes incluyen aminos biogénicos, ácidos orgánicos, nucleótidos, oligosacáridos e inmunoglobulinas. Hoy existe una gran variedad de derivados lácteos para el consumo humano como son: yogurt, queso, mantequilla, crema, suero de leche, entre otros [4]. Además, existe una gran variedad de lácteos fortificados y enriquecidos, los que se adicionan con vitaminas, minerales y grasas, suplementación que podría influir en algunas de las consecuencias del consumo de lácteos en grupos específicos [3,17].

En población menor de 18 años, diversos estudios han indicado que un adecuado consumo de ingesta de leche y productos lácteos (cumpliendo con las recomendaciones dietarias) se relaciona con un mejor estado nutricional de niños y adolescentes. Un reciente estudio en una gran muestra de niños y adolescentes (6 a 17 años) chinos reportó que, además de confirmar una baja ingesta de este grupo de alimentos, un mayor consumo de lácteos se correlacionó inversamente con talla baja y desnutrición en niños, mientras que en niñas, estuvo inversamente asociado con desnutrición y presencia de obesidad [18]. Otros han mostrado resultados similares, con la prevalencia de bajo peso y talla baja, siendo significativamente menor en escolares de 1-12 años de edad que consumieron lácteos en forma diaria versus sus pares que no lo incorporaban, mismo resultado respecto de la deficiencia de vitamina D y A [19].

En línea con lo anterior, un estudio en una muestra representativa de preescolares y escolares australianos, mostró que el cumplimiento con las recomendaciones diarias de alimentos saludables es prácticamente nulo, y que aquellos niños que cumplieron las recomendaciones de ingesta de nutrientes críticos fueron quienes consumieron mayormente frutas, lácteos y alimentos densos en energía [20]. Esos resultados son consistentes con lo reportado en adoles-

centes, en donde al menos un 83% de ellos no cumple con el requerimiento promedio estimado de ingesta de calcio diario [11]. En adolescentes de diversos países europeos pertenecientes al estudio HELENA, se demostró que la ingesta de vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, y folatos se relaciona con el consumo de sus alimentos fuentes, mientras que algunos biomarcadores del estado nutricional de vitaminas lo hicieron evaluando la ingesta de alimentos en general. A modo de ejemplo, el consumo de leche y lácteos, carnes y mantequillas se relacionó con la ingesta y biomarcadores de vitamina B<sub>12</sub>. Esos resultados resaltan la importancia de una alimentación balanceada y que cumpla las recomendaciones diarias para el estado nutricional de micronutrientes, especialmente en este grupo de la población [21]. Entre otros factores, un mayor consumo de alimentos lácteos en conjunto con un desayuno adecuado se relaciona además con menor probabilidad de presentar obesidad y exceso de grasa corporal, destacando su relevancia para promover un patrón alimentario que se asocie a un mejor estado nutricional en adolescentes de 9 a 13 años [22].

El consumo de leche y sus derivados está asociado a beneficios en la calidad de la dieta, estado nutricional y composición corporal en la edad pediátrica. No obstante, diversos reportes de distinto contexto geográfico coinciden en que el consumo de lácteos en niños y adolescentes no cumple con las recomendaciones alimentarias diarias, reemplazándose por el consumo de bebidas azucaradas, especialmente a mayor edad [6]. En una gran muestra de niños preescolares y escolares (edades entre los 4 a 12 años) de Australia, Rusia, y Estados Unidos, se encontró que el cumplimiento de las recomendaciones nacionales fue bajo, con menos del 24% y 15% de los niños consumiendo >2 porciones de lácteos/día y leche/día, respectivamente [23]. El mayor consumo de lácteos se relacionó con mayor aporte energético diario, y con mayor ingesta de calcio, fósforo, vitamina A y D [23]. De igual forma, el consumo de lácteos es mayor en niños y adolescentes que cumplen las recomendaciones

diarias respecto del consumo de azúcares simples, lo que indica que en este grupo la calidad de la dieta es mejor, caracterizándose además por mayor consumo de frutas y granos enteros [24].

La ingesta de leche y productos lácteos ha sido cuestionada con base en diferentes argumentos, asociándolo con efectos negativos en la salud, principalmente: contribuir al desarrollo de alergias (alergia a la proteína de la leche de vaca), al exceso de peso, desórdenes autistas, aportar mayor cantidad de grasas saturadas y colesterol; promoviéndose la elección de dietas vegetarianas/veganas [4,5,25]. Al respecto, la evidencia para sustentar varios de estos argumentos es deficiente e inconsistente [5]. Igualmente, se ha discutido que la producción de este grupo de alimentos junto con las carnes (especialmente rojas) y derivados debiera reducirse a modo de contribuir para disminuir los gases de efecto invernadero asociados al problema actual y futuro de calentamiento global [26]. Sin embargo, se reconoce su importancia y su aporte a la nutrición de niños y ancianos, en particular para la ingesta diaria de calcio, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, y yodo [26].

Considerando el problema del bajo consumo poblacional de leche y sus derivados en población pediátrica, se ha sugerido que algunas intervenciones como las realizadas en el contexto preescolar, una edad especialmente importante para el establecimiento de hábitos saludables futuros, pueden tener un impacto significativo en aumentar la ingesta diaria de lácteos en niños. En adolescentes, se ha demostrado que el participar en un programa de alimentación láctea en el colegio modifica positivamente el consumo diario de leche versus estudiantes que no participan del programa, esto se asoció a un mejor cumplimiento de las recomendaciones diarias de energía y nutrientes [27]. Un análisis de intervenciones dirigidas a aumentar el consumo diario de lácteos o calcio mostró que realizarlas en un ambiente específico como el colegio, incluir cambios al ambiente inmediato y reforzar la educación respecto de los mensajes deseados, al

igual que intervenir al niño/a en conjunto con sus padres, son factores que podrían lograr un cambio positivo y aumentar la ingesta de este grupo de alimentos en la edad preescolar [28].

### 3. Lácteos y crecimiento lineal en la edad pediátrica

Un gran cuerpo de evidencia ha apuntado a conocer los efectos del consumo de lácteos sobre el crecimiento en talla de niños y adolescentes, basado en sus mecanismos explicativos [29–31]. Estudios tempranos dieron sustento a este concepto. En un estudio que se realizó en niños de Nueva Guinea con déficit de crecimiento en talla (<p3 talla/edad), con edades de entre 7 a 13 años y caracterizados por una dieta habitual muy baja en proteínas, se demostró el papel del consumo de leche sobre el crecimiento infantil. Los niños recibieron una dieta escolar normal con tres grupos de suplementación: 1) leche descremada en polvo, 2) margarina con una cantidad equivalente de energía como la leche en polvo, 3) porciones adicionales de raíz de taro y patatas dulces, durante 13 semanas. Este estudio encontró que la velocidad de crecimiento lineal casi fue el doble en el grupo que recibió la leche descremada en comparación con los dos grupos suplementados y un grupo control adicional [32]. Esos resultados iniciales fueron consistentes con estudios anteriores y posteriores [33,34], aunque es probable que dichas poblaciones estuvieran expuestas a déficit nutricional.

Un estudio controlado y aleatorizado posterior implementado en el contexto del colegio, tuvo como objetivo analizar el efecto del consumo suplementario de leche diaria (190 ml) durante 21,5 meses en niños (n=581, edad 7 a 8 años) de un contexto social desventajado [35]. Los autores mostraron una leve diferencia en talla (2,93 mm a favor del grupo suplementado) y peso corporal versus el grupo control, sugiriendo



que este efecto podría no verse reflejado a nivel poblacional [35]. Otros estudios de intervención implementados en el colegio (suplementación con 330 ml de leche fortificada con calcio durante 2 años) han mostrado resultados similares, con muy leve incremento en talla en niñas escolares suplementadas [36].

En lactantes indios (edades de 0 a 23 meses) que presentaron una alta prevalencia de retraso en talla (22,7%), factores como el peso de nacimiento, insuficiencia de la dieta, y bajo consumo de huevos se asociaron significativamente a mayor probabilidad de padecer retraso en talla. Respecto al crecimiento lineal esperado para la edad, factores como insuficiencia sanitaria, pobre acceso a medios electrónicos, talla baja materna, y dietarios como ausencia de consumo de lácteos, frutas y vegetales determinaron un menor crecimiento lineal para la edad [37]. En este contexto, se ha demostrado que en comunidades menos desarrolladas y con bajo consumo de lácteos como Bangladesh, quienes tienen un mayor acceso a productos lácteos a partir de la producción casera de leche (tenencia de vacas) aumenta significativamente el puntaje de talla para la edad en lactantes menores de 2 años, estrategia que en conjunto con la promoción de lactancia materna debiera promoverse para mejorar la nutrición infantil en este contexto socio-cultural [38]. Por otra parte, en mujeres gestantes de Europa del Norte con mayor consumo de leche y productos lácteos (versus aquellas con bajo consumo o ningún consumo) existiría una asociación positiva con el peso de nacimiento y la talla fetal/nacimiento de los recién nacidos, destacando el rol de los lácteos para la nutrición materno-fetal [39].

Hallazgos del Farm Study que realizó un seguimiento a lactantes que siguieron una alimentación en su mayoría vegana hasta los 10 años, mostraron que los indicadores de crecimiento pondo-estatural (peso para la edad, talla para la edad, y peso para la talla) se mantuvieron dentro de los rangos poblacionales aceptables usados como referencia (población estadounidense),

indicando que este patrón dietario no afectó de manera significativa el crecimiento de los niños. Sin embargo, la comparación del peso y la talla para la edad a las distintas edades con la mediana de referencia, mostró consistentemente menor peso y talla alcanzada [40]. Por otro lado, con base en la estimulación de factores de crecimiento como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1, en inglés) y otros, a consecuencia de mayor ingesta de leche y derivados, es posible esperar un cambio en la velocidad de desarrollo puberal. Al respecto, un estudio en una gran muestra de niñas adolescentes (n= 5.583, rango de edad de 9 a 14 años) estadounidenses concluyó que un mayor consumo de leche (> 3 vasos de leche/día en comparación a aquellas que solo consumían entre 1,1 a 4 vasos/día) no se predijo la edad de inicio de la menarquia. Aún más, el grupo de adolescentes con > 3 vasos de leche/día tuvo menos probabilidad de iniciar la menarquia durante el mes siguiente [41]. Un estudio de seguimiento más reciente en escolares chilenas (mediana de edad a la menarquia, 11,9 años), reportó que el consumo de bebidas lácteas saborizadas artificialmente (ricas en azúcar) se asoció con mayor volumen fibroglandular mamario mientras que un mayor consumo de yogurt presentó la asociación inversa. Una mayor ingesta de yogurt y leche baja en grasa (descremados) se asociaron con retrasada edad de menarquia [42]. Esos aspectos son relevantes ya que el consumo de los lácteos descritos en niñas escolares podría determinar un retraso en la menarquia asociado a diversas consecuencias en salud de adolescentes. También en relación a la salud mamaria, un estudio prospectivo de adolescentes (9 a 15 años) hasta la adultez temprana (18 a 29 años), informó que un mayor consumo de leche y derivados en la adolescencia no se relacionó con una mayor probabilidad para desarrollar enfermedad mamaria benigna en la adultez temprana [43].

Diversos estudios prospectivos en escolares y adolescentes han evaluado el efecto de un mayor consumo de leche y derivados sobre in-

dicadores de crecimiento. En una gran muestra de niñas estadounidenses de 9 años ( $n=5.101$ ) seguidas por los siguientes 6 años, se demostró que el consumo de >3 porciones de leche y yogurt se relacionaron con mayor crecimiento en talla. Además, la velocidad de crecimiento fue mayor en aquellas que presentaron más ingesta de leche (> de 3 vasos/día) y yogurt en la línea de base, un efecto en gran medida explicado por la ingesta de proteínas de los lácteos [30]. En niños preescolares de 2 a 5 años, también fue demostrado que el mayor consumo de leche se asoció con mayor talla, y que la frecuencia diaria de consumo de leche se asoció igualmente con mayor talla [44]. De acuerdo con una revisión sistemática del año 2012, que consideró estudios controlados realizados en Europa, Estados Unidos, China, Vietnam del Norte, Kenia, Indonesia e India, se encontró un efecto positivo del consumo de lácteos en el crecimiento lineal de niños de entre 3 a 13 años (aumento de 0,4 cm al año por una porción diaria de 245 ml de leche), aun cuando la calidad global de los estudios fue moderada [45]. Algunas consideraciones importantes a partir de los resultados de este metaanálisis fueron que la leche como alimento tenía un mayor efecto en el crecimiento, mayor efecto en niños con estatura baja, y a menor edad en el grupo de adolescentes [45]. No obstante, a partir de una revisión sistemática más reciente de 13 ensayos controlados, se concluyó que la suplementación (aumento) con lácteos a la dieta regular no impacta significativamente el crecimiento lineal de niños y adolescentes, con diferentes estudios mostrando resultados contradictorios [46]. Los autores mostraron que ese resultado inconcluyente se pudo deber a la heterogeneidad de los estudios analizados, específicamente, relacionado al consumo de leche suplementada (aportando por tanto distintas cantidades de calcio), diferentes tasa de crecimiento lineal, y duración de la intervención [46].

#### 4. Lácteos y salud ósea en la edad pediátrica

El efecto del consumo de leche y lácteos sobre las características de la salud ósea y la composición corporal en general, ha sido estudiado consistentemente a través de la edad pediátrica. En preescolares de 4 a 6 años, se reportó que el consumo de lácteos a los 4 años se asoció positivamente con la densidad mineral ósea total en ambos sexos, mientras que durante el seguimiento se asoció con la densidad mineral ósea a nivel lumbar a los 6 años en los hombres [47]. Una intervención por 18 meses en niños escolares y adolescentes ( $n = 181$  sujetos, rango de edad de 8 a 16 años) con bajo consumo habitual de lácteos, reportó que el aumento en 3 porciones de lácteos/día adicionales al consumo habitual (alcanzando 1500 mg Ca/día) no incidió en mayor densidad mineral ósea o contenido mineral óseo, excepto por un mayor contenido mineral óseo a nivel de la tibia, en comparación al grupo control con bajo consumo de lácteos (aportando ~700mg Ca/día) [48]. Este estudio sugirió que el consumo diario de 2 porciones de lácteos en esta edad es suficiente para un desarrollo óseo normal. Lanou y cols., en el año 2000, en un análisis de estudios observacionales y experimentales en niños y adultos jóvenes (rango de edad de 1 a 25 años) no observaron un efecto significativo del consumo de calcio o productos lácteos sobre la mineralización o la salud ósea, resumiendo evidencia contradictoria a esa fecha [49].

En una muestra de más de 38.000 adolescentes japoneses con edad promedio 16 años, una relación dosis-respuesta se encontró, con mayor ingesta de leche (mayor a 400 ml/día) y yogurt asociadas a mayor fuerza ósea a nivel calcáneo [50]. Esos hallazgos han sido concordantes, reportando mejor salud ósea en otros estudios longitudinales durante la adolescencia [51]. Otros han mostrado también en adolescentes postmenárquicas (rango de edad de 12 a 22 años) que una mayor ingesta de leche (junto con la ener-

gía, proteína, fósforo y magnesio proveniente de la leche) pero no otros derivados lácteos, se asoció con mayor contenido y densidad mineral ósea a nivel de columna vertebral lumbar, y con la concentración de IGF-1 y paratohormona. Por el contrario, aquellas adolescentes con menor consumo de leche diaria (menor a 55 ml/día) se caracterizaron por presentar valores significativamente más bajos en los parámetros evaluados [52]. Un estudio aleatorizado placebo-controlado en 195 niñas sanas (rango de edad de 10 a 12 años) los autores encontraron que sólo el consumo de queso (aportando 1.000 mg calcio/día) pero no suplementos de calcio con vitamina D, calcio solo, o placebo, resultó en mayor acumulación de masa ósea cortical de la tibia y mayor densidad mineral ósea total, luego de 24 meses de intervención, resultados que se vieron de todas formas modificados por las distintas velocidades de crecimiento durante el seguimiento [53].

Huncharek y cols. 2008, evaluaron el efecto del consumo de calcio dietario y a partir de suplementos sobre el contenido mineral óseo en niños (rango de edad entre los 7 a 17 años), a partir de un metaanálisis de estudios observacionales prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados-controlados. Los resultados mostraron que, en su conjunto, no existía un efecto significativo del consumo adicional de lácteos/calcio suplementado sobre el contenido mineral óseo total. Sin embargo, un dato de interés fue el hecho de que la ingesta inicial de los niños y adolescentes tuvo un impacto sobre los resultados de cambio en el contenido mineral óseo: un bajo consumo de lácteos o calcio al inicio del tratamiento se asoció con un mejoramiento significativo del contenido mineral óseo promedio en respuesta a la suplementación [54]. Un análisis reciente que incluyó la revisión sistemática de 13 ensayos controlados entre los años 1926 al 2018, mostró que la suplementación con lácteos a la dieta regular tiene un impacto significativo en la densidad mineral ósea (total y en compartimentos específicos dependiendo de los estudios) de niños

y adolescentes. Esos hallazgos sustentan la relevancia de la ingesta de este grupo de alimentos en la población menor a 18 años, especialmente considerando el disminuido consumo observado en distintas poblaciones [18], aun cuando estudios posteriores deben considerar diferencias propias del crecimiento, género y desarrollo puberal de los participantes [55].

## 5. Lácteos y peso corporal

Hallazgos relacionados con el consumo de lácteos, peso corporal, composición corporal y exceso de peso sugieren un rol de este grupo de alimentos en la modulación del peso corporal. Un reporte en una muestra de prescolares y escolares del estudio NHANES mostró que un mayor consumo de leche estuvo asociada a mayor índice de masa corporal (IMC) particularmente en niños más pequeños y los resultados también mostraron que la leche se asoció más fuertemente a mayor IMC que los lácteos en general [56]. También en prescolares, un estudio de seguimiento longitudinal mostró que el consumo de calcio dietario y de porciones de lácteos entre los 2 y los 5 años, se relacionó inversamente con el porcentaje de grasa corporal a los 6 años de edad [57]. En una muestra de 53 adolescentes de entre 12 a 18 años de ambos sexos, se reportó que un mayor consumo de lácteos (en su totalidad) estuvo asociado a mayor peso y talla para la edad [58]. Igualmente, un mayor consumo de lácteos se asoció con mayor masa grasa, masa muscular libre de grasa, e igualmente con la razón cintura/altura, sugiriendo que este grupo de alimentos influencia el peso y la composición corporal en adolescentes [58], aunque otros estudios longitudinales en niñas adolescentes no mostraron una asociación con el puntaje z del IMC o porcentaje de grasa corporal [59]. Otro reporte anterior en 884 niños de ambos sexos (rango de edad 3 a 11 años) mostró que una mayor frecuencia de ingesta de leche diaria ( $\geq 2$  porcio-

nes/día) se asoció inversamente con el puntaje z de IMC [60].

En un estudio que involucró una gran muestra de escolares (n= 6696, edad promedio 6 años) en varios países de Europa, reportó que la prevalencia de obesidad disminuía conforme aumentaba el consumo de calcio diario, así como también el consumo de calcio procedente de fuentes lácteas, pero no de otras fuentes de alimentos. En un análisis longitudinal de una submuestra, el consumo de calcio total se asoció a menor incremento en IMC y circunferencia de cintura, mientras que el consumo de calcio a partir de lácteos disminuyó significativamente el riesgo para desarrollar exceso de peso en niños [61]. Un estudio en una muestra de escolares (edades entre 6-12 años) en Argentina, mostró que en conjunto con otros factores tales como la obesidad parental, el nivel de actividad física y las horas de sueño, un mayor consumo de lácteos se asoció a menor probabilidad (OR = 0.84, 95% CI 0.70-0.99) de presentar exceso de peso y obesidad [62].

Otros han confirmado las consecuencias benéficas del consumo de lácteos (en particular de leche, yogurt y productos derivados) en adolescentes, no solo asociándose a menor adiposidad total sino también a mejor condición física y menor riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles [63]. Ésos últimos hallazgos son confirmados por un estudio de seguimiento en niñas adolescentes, evaluando la relación entre el patrón de ingesta de alimentos con el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular hacia el final de la adolescencia. Este estudio mostró que aquellas adolescentes con mayor consumo de frutas, vegetales de hoja, lácteos, y semillas presentaron menor frecuencia de factores de riesgo cardiometabólico [64]. En particular respecto de los lácteos, una alta ingesta a través de la adolescencia determinó cerca de 50% menos probabilidad de presentar 3 o más factores de riesgo al final de la adolescencia, destacando un rol de los lácteos y derivados en tanto un factor dietario que reduciría factores asociados a la salud cardiometabólica.

Swanson et al., en un estudio realizado en cerdos como modelo de desarrollo del humano, mostraron que aquellos animales alimentados con leche de vaca entera por 12 semanas mostraron que a pesar de presentar mayor tamaño corporal y comer más, estos tuvieron menor cantidad de adipocitos de gran tamaño, un efecto más robusto en animales de menor edad. Esos resultados en este modelo animal de crecimiento sugieren que el consumo de leche no tiene un efecto adverso sobre el desarrollo del tejido adiposo [65].

Una reciente revisión que incluyó estudios transversales, prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados, concluyó que no existe evidencia que indique que el consumo de lácteos se asocie con sobrepeso y obesidad o indicadores de adiposidad en menores de 18 años [66]. En efecto, la mayor ingesta de leche y lácteos en general, no se asoció a mayor riesgo de obesidad o mayor adiposidad en comparación con sus pares que mantienen un consumo regular o bajo, al menos en el grupo de escolares y adolescentes (población mayor a 6 años). Respecto del posible efecto de distintos tipos de leche en función de su contenido de grasa, se sugiere que esto no tiene una incidencia consistente en los resultados de esta asociación, aunque algunos reportes han encontrado una asociación entre contenido de grasa y mayor obesidad [66].

Previos análisis de estudios prospectivos en niños de 2-14 años (en el período 1980-2010) ya habían indicado un efecto protector sugerente del consumo de lácteos sobre la ganancia de peso excesiva y riesgo para desarrollar exceso de peso y obesidad [67]. Los resultados son consistentes con un reporte aún más reciente que demostró que ensayos aleatorizados-controlados agrupando un total de 2844 escolares (> 6 años) y adolescentes sanos, que concluyó que el consumo diario de leche y derivados por al menos 12 semanas, aumenta el peso corporal a expensas de masa magra (sin cambios significativos en circunferencia de cintura, altura o masa grasa) en comparación con sus pares sin inter-

vención. Este estudio demostró que la ingesta de leche y productos lácteos se relaciona con una mejorada composición corporal en población pediátrica [68].

## 6. Mecanismos que explicarían la relación entre consumo de lácteos, crecimiento y peso corporal

El impacto del consumo de leche y productos lácteos y su incidencia en el crecimiento de niños y adolescentes ha propuesto tener su base en el mayor aporte proteico y componentes bioactivos presentes en este grupo de alimentos (**Figura 1**). El incremento observado en los niveles de IGF-1 y hormona de crecimiento asociado al aumento de la ingesta de leche diaria en diversas poblaciones de escolares sustentan esta idea [31]. En particular, la mayor ingesta de leche y productos lácteos se relaciona con elevada concentración de IGF-1 y su receptor (IGFBP3), un efecto explicado por el mayor contenido proteico de los lácteos, relacionándose también con un mayor incremento en la altura de pierna en varones [69]. Se ha propuesto entonces que el efecto de los lácteos sobre el crecimiento se relacionaría con el mayor aporte de péptidos bioactivos presente en proteínas del suero y también en la caseína, estimulación del IGF-1, así como al aporte de calcio y zinc. Igualmente se ha propuesto que componentes de la leche podrían afectar positivamente al microbioma intestinal, lo que promovería una mejorada utilización de nutrientes, un aspecto que requiere mayor elucidación [13,70].

Respecto de la influencia de los lácteos en el peso corporal y la adiposidad de niños y adolescentes, se han propuestos diferentes mecanismos explicativos [66]. Respecto del peso corporal, un mayor consumo de leche y productos lácteos (a través de su contenido de proteínas) podría relacionarse con mayor estimulación del IGF-1 y por incremento en la concentración de la

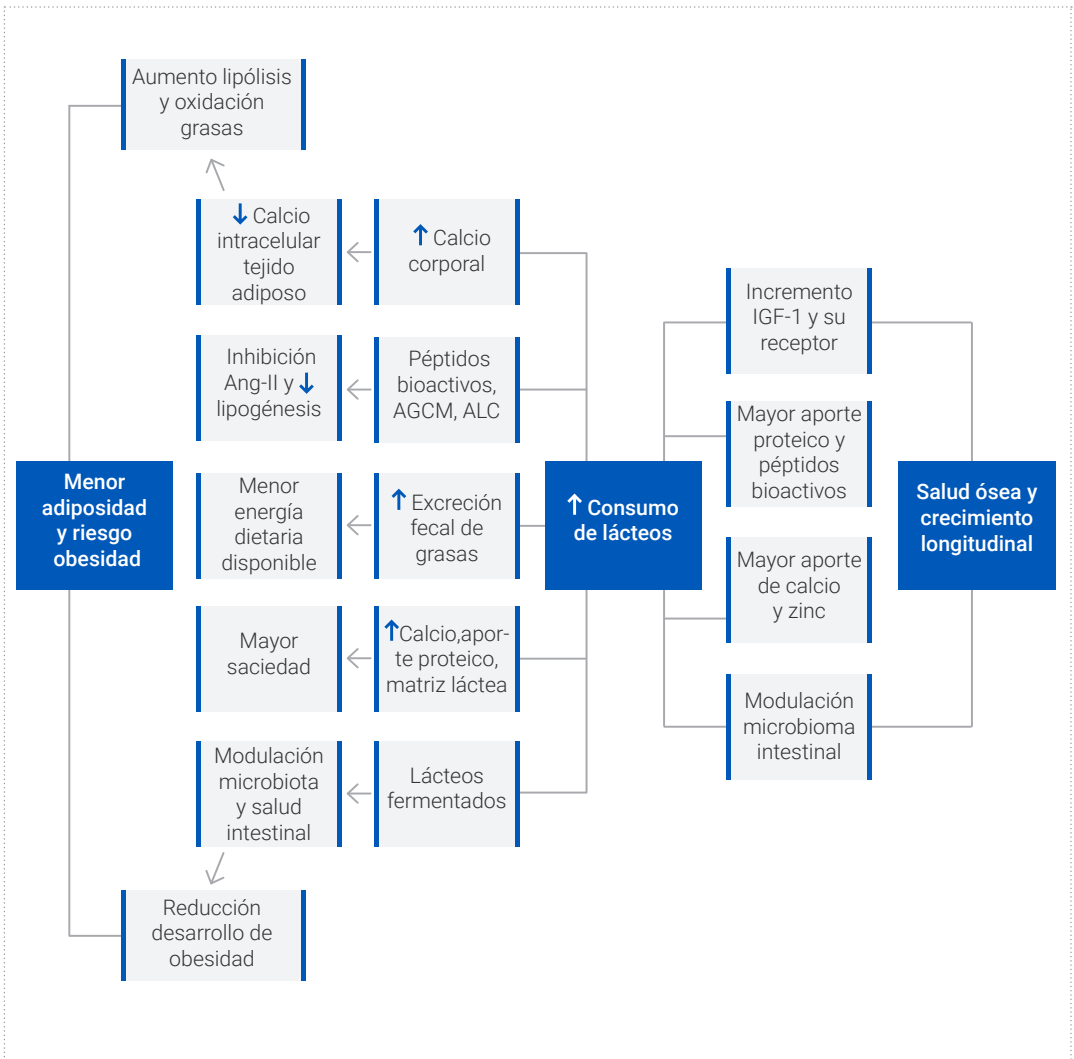
hormona insulina [69,71], ambas implicadas en procesos anabólicos en tejido adiposo y muscular, aunque algunos estudios han mostrado resultados inconsistentes [72]. En relación a sus efectos beneficiosos sobre la adiposidad (**Figura 1**), un mayor aporte de calcio de un mayor consumo de lácteos, podría relacionarse al incremento de calcio corporal (disminuyendo la concentración de 1,25-hydroxyvitamina D y de la hormona paratiroidea) el que disminuiría la concentración de calcio intracelular en la célula adiposa, inhibiendo como consecuencia la lipogénesis de *novo*, aumentando la lipólisis, e incrementando la oxidación de grasas [73]. Un aspecto interesante en esta relación es que los efectos favorables de mayores niveles de calcio sobre el exceso de peso corporal parecen ser más notorios a partir de provenir de fuentes lácteas, lo que resalta la relevancia de otros componentes activos presentes en los lácteos (como el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina). Algunos componentes nutricionales de la leche y productos lácteos como péptidos bioactivos presentes en las proteínas del suero, ácidos grasos de cadena media, o el ácido linoleico conjugado, podrían contribuir a reducir la acumulación de grasa corporal, mediante la inhibición de la hormona angiotensina II y, por ende, la disminución de la lipogénesis en el tejido adiposo [66,74,75].

En segundo lugar, el consumo de leche y lácteos en general, podría favorecer la excreción fecal de grasas. Este efecto se sustenta en que el calcio a nivel intestinal forma jabones de calcio insolubles o precipitados insolubles, en presencia de sales biliares y fosfato [76,77]; dichos efectos se podrían traducir en una menor energía disponible de la dieta. Estos efectos del calcio dietario en la forma de lácteos o suplementos no están dilucidados en población pediátrica, requiriéndose mayor investigación a este respecto [66].

En tercer lugar, la modulación de la apetencia o saciedad podría ser otro factor implicado. Se propone que el rico contenido de calcio y otros componentes como proteínas del suero y caseína

na se relacionarían con la inducción de señales promotoras de una mayor saciedad, a través del aumento de hormonas inductoras de saciedad [78,79]; aun cuando no está claro si esto se debería al calcio per se o al contexto nutricional de la matriz láctea, y los resultados en población pediátrica son más escasos. Por otra parte, derivados de la leche fermentados como el yogurt y bebidas lácteas, a través de su modulación de la

salud intestinal y la composición de la microbiota, podrían influenciar el desarrollo de obesidad [80]. En particular, este efecto se podría relacionar con el cambio en el metabolismo de lípidos a partir de los componentes probióticos presentes en estos productos y su influencia sobre algunas bacterias intestinales [81]. Este posible mecanismo aún no se comprende del todo, requiriéndose mayor investigación a la fecha.



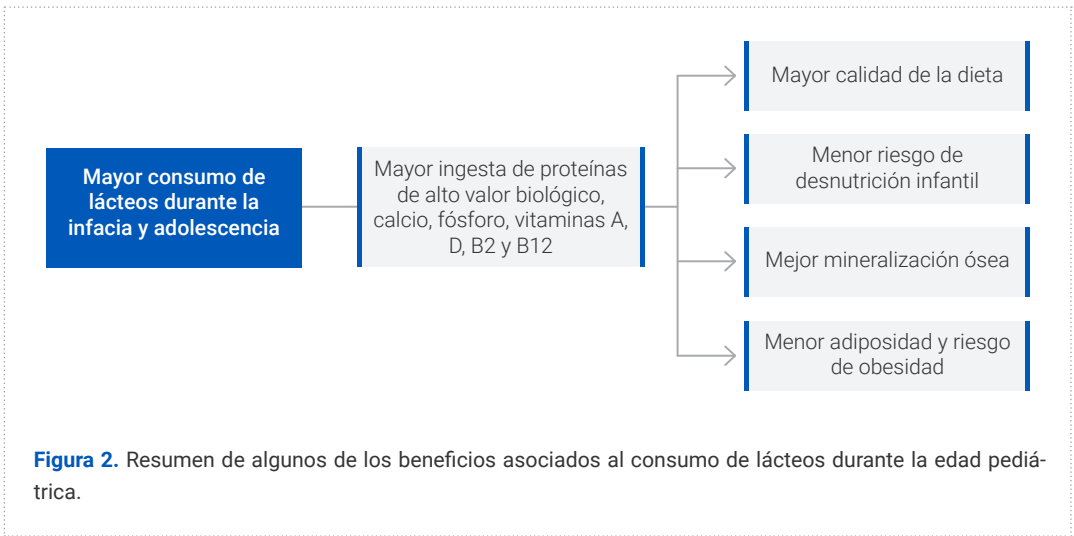
**Figura 1.** Mecanismos que explicarían las consecuencias del consumo de lácteos sobre el crecimiento lineal, salud ósea, y regulación del peso corporal en niños y adolescentes. Ang-2: angiotensina

II; AGCM: ácidos grasos de cadena media; ALC: ácido linoleico conjugado; IGF-1: factor de crecimiento 1 similar a la insulina.

## 7. Conclusión

El impacto del consumo de leche y lácteos sobre el desarrollo de niños y adolescentes ha sido ampliamente estudiado. Existe consenso de que este grupo de alimentos contribuye con una adecuada cantidad y alta calidad de nutrientes para una apropiada nutrición de niños y niñas (**Figura 2**). El consumo de productos lácteos tiene un estimulador del crecimiento en aquellos niños que presentan ingesta deficiente de dichos alimentos y que presenten desnutrición o bajo peso y talla baja, además de aquellos que viven en condiciones socioeconómicas desfavorecidas. El peso de la evidencia actual indica

que su efecto sobre el crecimiento lineal a nivel de este grupo poblacional no es significativo si bien diversos estudios han apoyado esta idea. Respecto de la salud ósea, una adecuada y aumentada ingesta de leche y sus derivados parece tener un efecto significativo sobre el contenido y densidad mineral ósea, a nivel de todo el cuerpo, así como en compartimentos óseos específicos, respaldando el aporte de la leche para la salud ósea pediátrica. Finalmente, un mayor consumo de lácteos en niños y adolescentes ha demostrado un efecto benéfico sobre la regulación del peso corporal y la adiposidad (**Figura 1**), en general asociándose a un menor riesgo de obesidad en diversos grupos etáreos.



## Referencias

1. Miller, G.D. y cols Handbook of Dairy Foods and Nutrition; 2nd ed.; CRC Press, 2006;
2. Bogin, B. From caveman cuisine to fast food: the evolution of human nutrition. Growth Horm. IGF Res. 1998, 79–88.
3. Visioli, F. & Strata, A. Milk, Dairy Products, and Their Functional Effects in Humans: A Narrative Review of Recent Evidence. Adv. Nutr. 2014.
4. Scholz-Ahrens, K.E. y cols. Nutritional and health attributes of milk and milk imitations. Eur. J. Nutr. 2020, 59, 19–34.
5. Agostoni, C. & Turck, D. Is cow's milk harmful to a child's health? J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011, 53, 594–600.
6. Huth, P.J. y cols. Major scientific advances with dairy foods in nutrition and health. J. Dairy Sci. 2006, 89, 1207–1221.
7. Nielsen, S.J. & Popkin, B.M. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. Am. J. Prev. Med. 2004.
8. Dror, D.K. & Allen, L.H. Dairy product intake in children and adolescents in developed countries: trends, nutritional contribution, and a review of association with health outcomes. Nutr. Rev. 2014, 72, 68–81.

9. Bailey, R.L. y cols. Estimation of Total Usual Calcium and Vitamin D Intakes in the United States. *J. Nutr.* 2010.
10. Ministerio de Salud, Chile. Encuesta Nacional De Consumo Alimentario en Chile. Informe Final. Santiago, Chile; 2014. Available from: <http://web.minsal.cl/sites/default/files/ENCA.pdf>
11. Rouf, A.S. y cols. Low calcium intakes among Australian adolescents and young adults are associated with higher consumption of discretionary foods and beverages. *Nutrition* 2018, 55–56, 146–153.
12. Rizzoli, R. Dairy products, yogurts, and bone health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014.
13. Hoppe, C. y cols. Cow's Milk and Linear Growth in Industrialized and Developing Countries. *Annu. Rev. Nutr.* 2006, 26, 131–173.
14. Hoppe, C. y cols. The Use of Whey or Skimmed Milk Powder in Fortified Blended Foods for Vulnerable Groups. *J. Nutr.* 2008.
15. Bogin, B. Milk and human development: An essay on the "milk hypothesis." 1998, 15, 23–36.
16. Di Cesare, M. y cols. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med.* 2019, 17, 212.
17. Mahabir, S. Methodological challenges conducting epidemiological research on nutraceuticals in health and disease. *PharmaNutrition* 2014.
18. Xu, P.P. y cols. Dairy Consumption and Associations with Nutritional Status of Chinese Children and Adolescents. *Biomed. Environ. Sci.* 2019, 32, 393–405.
19. Nguyen Bao, K. y cols. The Consumption of Dairy and Its Association with Nutritional Status in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS). *Nutrients* 2018, 10.
20. Holmes, K. L. y cols. Do the contemporary dietary patterns of children align with national food and nutrient recommendations? *J. Hum. Nutr. Diet. Off. J. Br. Diet. Assoc.* 2018, 31, 670–682.
21. Iglesia, I. y cols. Foods contributing to vitamin B(6), folate, and vitamin B(12) intakes and biomarkers status in European adolescents: The HELENA study. *Eur. J. Nutr.* 2017, 56, 1767–1782.
22. Moschonis, G. y cols. Identification of lifestyle patterns associated with obesity and fat mass in children: the Healthy Growth Study. *Public Health Nutr.* 2014, 17, 614–624.
23. Eldridge, A.; Semenova, I.; Bryantseva, S.; Martinchik, A.; Keshabyants, E.; Fayet-Moore, F. y cols. Milk and Dairy Foods Improve Nutrient Intakes Among Children in Australia, Russia and the US (P18-097-19). *Curr. Dev. Nutr.* 2019, 3.
24. Bowman, S. y cols. Meeting the Dietary Guidelines Added Sugars Recommendation Is Associated with Higher Fruit, Dairy, and Whole Grains Intakes in Children: WWEIA, NHANES 2015–2016 (P18-005-19). *Curr. Dev. Nutr.* 2019, 3.
25. Majjala, K. Cow milk and human development and well-being. *Livest. Prod. Sci.* 2000, 65, 1–18.
26. Millward, D.J. & Garnett, T. Plenary Lecture 3: Food and the planet: nutritional dilemmas of greenhouse gas emission reductions through reduced intakes of meat and dairy foods. *Proc. Nutr. Soc.* 2010, 69, 103–118.
27. Lee, J.H. y cols. Participation in the School Milk Program Contributes to Increased Milk Consumption and Dietary Nutrient Intake by Middle School Students in South Korea. *Nutrients* 2019, 11.
28. Srbely, V. y cols. Interventions Aimed at Increasing Dairy and/or Calcium Consumption of Pre-school-Aged Children: A Systematic Literature Review. *Nutr.* 2019, 11.
29. Dedoussis, G. V. y cols. Dairy intake associates with the IGF rs680 polymorphism to height variation in periadolescent children. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010, 64, 253–258.
30. Berkey, C.S. y cols. Dairy consumption and female height growth: prospective cohort study. *Cancer Epidemiol. biomarkers Prev. a Publ. Am. Assoc. Cancer Res. cosponsored by Am. Soc. Prev. Oncol.* 2009, 18, 1881–1887.
31. Rich-Edwards, J.W. y cols. Milk consumption and the prepubertal somatotrophic axis. *Nutr. J.* 2007, 6, 28.
32. Lampl, M. y cols. The effects of protein supplementation on the growth and skeletal maturation of New Guinean school children. *Ann. Hum. Biol.* 1978.
33. Orr, J.B. Milk consumption and the growth of school-children.. *Lancet* 1928.
34. Morgan, A.F. A comparison of the effects of supplementary feeding of fruits and milk on the growth of children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1926.
35. Baker, I.A. y cols. Elwood, P.C.; Hughes, J.; Jones, M.; Moore, F.; Sweetnam, P.M. A randomised controlled trial of the effect of the provision of free school milk on the growth of children. *J. Epidemiol. Community Health* 1980.
36. DU, X. y cols. Greenfield, H. School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10–12 years in Beijing. *Br. J. Nutr.* 2004.
37. Aguayo, V.M. y cols. Determinants of stunting and poor linear growth in children under 2 years of age in India: an in-depth analysis of Maharashtra's comprehensive nutrition survey. *Matern. Child Nutr.* 2016, 12 Suppl 1, 121–140.
38. Choudhury, S. & Headey, D.D. Household dairy production and child growth: Evidence from Bangladesh. *Econ. Hum. Biol.* 2018, 30, 150–161.
39. Brantsæter, A.L. y cols. Does milk and dairy consumption during pregnancy influence fetal growth and infant birthweight? A systematic literature review. *Food Nutr. Res.* 2012, 56.
40. O'Connell, J.M. y cols. Growth of Vegetarian Children: The Farm Study. *Pediatrics* 1989, 84, 475 LP – 481.



41. Carwile, J.L. y cols. Milk Consumption after Age 9 Years Does Not Predict Age at Menarche. *J. Nutr.* 2015, 145, 1900–1908.
42. Gaskins, A.J. y cols. Dairy intake in relation to breast and pubertal development in Chilean girls. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017, 105, 1166–1175.
43. Berkey, C.S. y cols. Dairy intakes in older girls and risk of benign breast disease in young women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* a Publ. Am. Assoc. Cancer Res. cosponsored by Am. Soc. Prev. Oncol. 2013, 22, 670–674.
44. Wiley, A.S. Consumption of milk, but not other dairy products, is associated with height among US preschool children in NHANES 1999-2002. *Ann. Hum. Biol.* 2009, 36, 125–138.
45. de Beer, H. Dairy products and physical stature: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Econ. Hum. Biol.* 2012, 10, 299–309.
46. de Lamas, C. y cols. Effects of Dairy Product Consumption on Height and Bone Mineral Content in Children: A Systematic Review of Controlled Trials. *Adv. Nutr.* 2019, 10, S88–S96.
47. Bielemann, R.M. y cols. Are consumption of dairy products and physical activity independently related to bone mineral density of 6-year-old children? Longitudinal and cross-sectional analyses in a birth cohort from Brazil. *Public Health Nutr.* 2018, 21, 2654–2664.
48. Vogel, K.A. y cols. The effect of dairy intake on bone mass and body composition in early pubertal girls and boys: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017, 105, 1214–1229.
49. Lanou, A.J. y cols. Calcium, Dairy Products, and Bone Health in Children and Young Adults: A Re-evaluation of the Evidence. *Pediatrics* 2005, 115, 736 LP – 743.
50. Uenishi, K. & Nakamura, K. Intake of dairy products and bone ultrasound measurement in late adolescents: a nationwide cross-sectional study in Japan. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2010, 19, 432–439.
51. Moore, L.L. y cols. Effects of average childhood dairy intake on adolescent bone health. *J. Pediatr.* 2008, 153, 667–673.
52. Esterle, L. y cols. Milk, rather than other foods, is associated with vertebral bone mass and circulating IGF-1 in female adolescents. *Osteoporos. Int.* a J. Establ. as result Coop. between Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA 2009, 20, 567–575.
53. Cheng, S. y cols. Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12-year-old girls: a 2-y randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 82, 1115–1118.
54. Huncharek, M. y cols. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: Results of a meta-analysis. *Bone* 2008, 43, 312–321.
55. Iuliano, S. & Hill, T.R. Dairy foods and bone health throughout the lifespan: a critical appraisal of the evidence. *Br. J. Nutr.* 2019, 121, 763–772.
56. Wiley, A.S. Dairy and milk consumption and child growth: Is BMI involved? An analysis of NHANES 1999-2004. *Am. J. Hum. Biol. Off. J. Hum. Biol. Counc.* 2010, 22, 517–525.
57. Carruth, B.R.; Skinner, J.D. The role of dietary calcium and other nutrients in moderating body fat in preschool children. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.* 2001, 25, 559–566.
58. Nezami, M. y cols. Associations between Consumption of Dairy Foods and Anthropometric Indicators of Health in Adolescents. *Nutrients* 2016, 8.
59. Phillips, S.M. y cols. Dairy food consumption and body weight and fatness studied longitudinally over the adolescent period. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.* 2003, 27, 1106–1113.
60. Barba, G. y cols. Inverse association between body mass and frequency of milk consumption in children. *Br. J. Nutr.* 2005, 93, 15–19.
61. Nappo, A. y cols. Dietary calcium intake and adiposity in children and adolescents: Cross-sectional and longitudinal results from IDEFICS/I. Family cohort. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2019, 29, 440–449.
62. Orden, A.B. y cols. Short sleep and low milk intake are associated with obesity in a community of school aged children from Argentina. *Am. J. Hum. Biol.* 2019, 31, e23224.
63. Moreno, L.A. y cols. Dairy products, yogurt consumption, and cardiometabolic risk in children and adolescents. *Nutr. Rev.* 2015, 73 Suppl 1, 8–14.
64. Moore, L.L. y cols. Adolescent dietary intakes predict cardiometabolic risk clustering. *Eur. J. Nutr.* 2016, 55, 461–468.
65. Swanson, K. y cols. Cow milk does not affect adiposity in growing piglets as a model for children. *J. Dairy Sci.* 2019, 102, 4798–4807.
66. Dougkas, A. y cols. A critical review of the role of milk and other dairy products in the development of obesity in children and adolescents. *Nutr. Res. Rev.* 2019, 32, 106–127.
67. Louie, J.C.Y. y cols. Dairy consumption and overweight and obesity: a systematic review of prospective cohort studies. *Obes. Rev. an Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* 2011, 12, e582-92.
68. Kang, K. y cols. Effects of Milk and Milk-Product Consumption on Growth among Children and Adolescents Aged 6-18 Years: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv. Nutr.* 2019, 10, 250–261.
69. Rogers, I. y cols. Milk as a food for growth? The insulin-like growth factors link. *Public Health Nutr.* 2006, 9, 359–368.
70. Yackobovitch-Gavan, y cols. How Milk and Its Proteins Affect Growth, Bone Health, and Weight. *Horm. Res. Paediatr.* 2017, 88, 63–69.

71. Pal, S. & Ellis, V. The acute effects of four protein meals on insulin, glucose, appetite and energy intake in lean men. *Br. J. Nutr.* 2010, 104, 1241–1248.
72. Fall, C.H.D. y cols. Urinary GH and IGF-I excretion in nine year-old children: relation to sex, current size and size at birth. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2000, 53, 69–76.
73. Zemel, M.B. Regulation of Adiposity and Obesity Risk By Dietary Calcium: Mechanisms and Implications. *J. Am. Coll. Nutr.* 2002, 21, 146S–151S.
74. Marten, B. y cols. Medium-chain triglycerides. *Int. Dairy J.* 2006, 16, 1374–1382.
75. Shah, N.P. Effects of milk-derived bioactives: an overview. *Br. J. Nutr.* 2000, 84, 3–10.
76. Jacobsen, R. y cols. Effect of short-term high dietary calcium intake on 24-h energy expenditure, fat oxidation, and fecal fat excretion. *Int. J. Obes.* 2005, 29, 292–301.
77. Jandacek, R.J. The solubilization of calcium soaps by fatty acids. *Lipids* 1991, 26, 250–253.
78. Gonzalez, J.T. y cols. Calcium Ingestion Suppresses Appetite and Produces Acute Overcompensation of Energy Intake Independent of Protein in Healthy Adults. *J. Nutr.* 2015, 145, 476–482.
79. Bendtsen, L.Q. y cols. Effect of Dairy Proteins on Appetite, Energy Expenditure, Body Weight, and Composition: a Review of the Evidence from Controlled Clinical Trials. *Adv. Nutr.* 2013, 4, 418–438.
80. Marette, A. & Picard-Deland, E. Yogurt consumption and impact on health: focus on children and cardiometabolic risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014, 99, 1243S–1247S.
81. Arora, T. y cols. Probiotics: Interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition* 2013, 29, 591–596.

## ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Nubia Giraldo-Giraldo<sup>1</sup> y Gloria Deossa-Restrepo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.  
Grupo de Investigación en Alimentación y Nutrición Humana GIANH.

<sup>2</sup>Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.  
Grupo de Investigación Socioantropología de la Alimentación GISA.

### Resumen

La alergia alimentaria (AA) es una respuesta inmune adversa a los alimentos que genera manifestaciones clínicas, entre ellas, síntomas gastrointestinales. El recién nacido, al exponerse a las proteínas de la leche y a la microbiota intestinal, desarrolla su sistema inmune mucosal, hasta lograr un equilibrio entre las respuestas Th1-Th2, de no lograrlo, se produce una respuesta mediada o no por Inmunoglobulina E. Más del 90% de las AA se producen por 8 alimentos y la alergia a la proteína de la leche de vaca es la más común en lactantes y niños, porque es el primer alimento en contacto con la mucosa intestinal. Para tratar las AA se propone pasar de una intervención pasiva (evitar el alérgeno), a una activa (inducir la tolerancia), además del uso de pre y probióticos, productos con leche horneados o con proteínas hidrolizadas. Por otro lado, las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, se originan por la interacción del sistema inmune gastrointestinal con factores genéticos y medioambientales; en su patogenia se consideran las AA y reacciones inmunitarias a las proteínas, aunque existe controversia porque son variables los niveles de evidencia para diferentes fuentes y tipos de proteína. Ni las alergias ni las intolerancias alimentarias explican completamente la aparición y la sintomatología en las EII.

### Palabras claves:

Alergia alimentaria, alergia proteína leche de vaca, sistema inmune, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento nutricional.

### 1. Introducción

Tanto la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) como las enfermedades inflamatorias intestinales, vienen incrementando su preva-

lencia. En la APLV este aumento se está dando en todos los países del mundo, tanto en países desarrollados y en vía de desarrollo en el mundo. [1]. Respecto a las EII, el riesgo se presenta en poblaciones migrantes hacia las ciudades occi-

dentales y el incremento en la incidencia en países que antes tenían prevalencias bajas, lo que sugiere la occidentalización de la dieta como un factor etiológico [2]. Estos cambios aumentan los costos de atención y generan nuevos retos para los profesionales de la salud [3,4]. Como parte del tratamiento médico en ambas entidades clínicas, las restricciones alimentarias, principalmente de los lácteos, pueden afectar el estado nutricional y la calidad de vida. Por esta razón es necesario un seguimiento estricto del crecimiento y desarrollo de los niños y jóvenes y una vigilancia del aporte de energía, macro y micronutrientes en todos los grupos de edad [5]. Antes de excluir los alimentos de la dieta, se requiere un diagnóstico confirmado según los protocolos recomendados y además tener en cuenta la evidencia científica respecto al uso de productos especializados como las fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) o las fórmulas aminoácidas (FAA) en la APLV [6] o del soporte nutricional, nutrición enteral o parenteral en las EI [7]. Este capítulo tiene como propósito revisar los aspectos generales de la APLV y de las EI tales como definición, epidemiología, presentación clínica y tratamiento, con énfasis en la evidencia científica disponible y las tendencias actuales respecto al manejo nutricional.

## 2. Importancia nutricional de la leche

La leche de vaca es un alimento que contiene una cantidad importante de macronutrientes de gran disponibilidad, es accesible y relativamente de bajo costo, además es fuente de proteína de muy buen valor biológico y de alta digestibilidad; 20% de sus proteínas se derivan del suero e incluyen la  $\alpha$ -lactoalbúmina, albúmina, inmunoglobulinas, lactoperoxidasa, proteasa-peptona, lisozima, transferrina, lactoferrina y  $\beta$ -lactoglobulina (estas 2 últimas con actividad supresora del desarrollo tumoral) y 80% de caseína (transporta calcio y fósforo) [8]. Los péptidos bioactivos pre-

sentes en la leche son importantes para la salud, dado sus efectos antioxidantes, inmunomoduladores y citomoduladores [9]; además ejercen acciones antitrombóticas y antihipertensivas [10]. La leche también aporta micronutrientes esenciales como las vitaminas hidrosolubles (tiamina y riboflavina), liposolubles (A, D y E) y minerales como calcio, fósforo, magnesio, zinc y selenio, cada uno de ellos con funciones específicas en el organismo para mantener un estado nutricional adecuado [5].

## 3. Definición de alergia alimentaria

El término alergia se refiere exclusivamente a reacciones adversas involucradas en uno o varios mecanismos inmunológicos, comprobadas o con alta sospecha, que se distinguen de reacciones enzimáticas, mecanismos tóxicos o farmacológicos [3]. Según el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), las AA son un espectro de trastornos resultado de respuestas inmunitarias adversas a antígenos alimentarios, donde el tracto gastrointestinal tiene una participación central por el tejido linfoide asociado al intestino, que se desarrolla después del nacimiento con la colonización bacteriana y ayuda a la producción de inmunoglobulinas. El desequilibrio entre las células T (tipo Th2 mayor que Th1) favorece la aparición de enfermedades autoinmunes y trastornos como las AA [11]. Los alimentos alergénicos clase uno, son sensibilizadores primarios, que se caracterizan por tener glicoproteínas solubles en agua de peso molecular entre 10 a 70 kD y ser estables al calor, los ácidos y a las proteasas. Específicamente en la APLV ocurre una reacción adversa a las caseínas (a, b, k), la  $\alpha$ -lactoalbúmina y la  $\beta$ -lactoglobulina [12,13]. De acuerdo con estudios prospectivos, la leche de vaca es un alimento que puede generar alergia en el 30-60% de los niños y en el 18-50% de los adultos, pese a esto no existe actualmente suficiente evidencia para retirar de la dieta

alimentos alergénicos en los primeros años de vida [5].

#### 4. Prevalencia y epidemiología de las alergias alimentarias

Durante las dos últimas décadas, tanto en los países en vía de desarrollo como en los desarrollados, ha incrementado la prevalencia de las AA en los niños; según un informe del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, publicado en el 2008, el aumento fue del 18% [14]. La prevalencia de la AA varía según el grupo de edad, entre 1-10% en los menores de 5 años y entre 0,16-2,5% en mayores de 5 años [15]. En los adultos esta cifra oscila entre 3-4% [16]. La APLV es la más común en lactantes y niños, siendo aproximadamente el 50% de todas las AA, con una prevalencia entre 2,0 -7,5% [17,18]. La globalización e industrialización influyen en su prevalencia, al igual que los aspectos étnicos [7]. Más de 170 alimentos pueden desencadenar alergia o intolerancia, sin embargo, más del 90% de las AA se producen por 8 alimentos, siendo los principales la leche de vaca y el huevo, seguidos de otros como trigo, soya, pescado, mariscos, maní o cacahuets y nueces [12].

#### 5. Presentación clínica de la APLV

La APLV puede clasificarse como inmediata, cuando la respuesta es hasta 2 horas después de la ingestión del alérgeno y está mediada por IgE, y tardía cuando la reacción se presenta hasta 48 horas después y no está mediada por IgE [4]. En la APLV mediada por IgE, existen diversas reacciones, entre las más comunes están las manifestaciones cutáneas tales como urticaria, angioedema, erupciones macopapulares y rubor en un 70-75%, seguidas de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, dolor abdominal

y diarrea en un 13-34%; en menor proporción, síntomas respiratorios como prurito, congestión nasal, rinorrea, estornudo, disnea y rinitis alérgica en 1-8% de los casos y, la más grave de todas, es una reacción sistémica generalizada conocida como anafilaxia, presente en 1-4% de los niños [19,20]. En la APLV no mediada por IgE, se presentan síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y sangre en heces, además manifestaciones respiratorias y retardo en el crecimiento o pérdida de peso y, en algunos casos, dermatitis atópica [7,19]. Este tipo de APLV puede parecerse a desórdenes gastrointestinales, que son frecuentes en este grupo de edad, como el reflujo gastroesofágico, los cólicos del infante y la constipación [20]. Los síntomas tardíos son predominantemente gastrointestinales y pueden presentarse como uno de tres síndromes: proctocolitis alérgica, enteropatía y síndrome de enterocolitis [21]. Para hacer el diagnóstico, se procede a realizar el examen físico, analizar los datos de la historia clínica, medir la IgE específica, eliminar las proteínas de la leche de vaca, entre otros [4].

#### 6. Estrategias de intervención

Las estrategias de intervención en la APLV, se han dirigido en 3 niveles:

1) *Prevención primaria* de sensibilización de IgE: Para los lactantes en el período crítico de sensibilización alérgica y que no pueden ser alimentados con leche materna se recomienda el uso de fórmulas hipoalérgicas [22,23]. Sin embargo, no hay suficiente evidencia que este tipo de fórmulas prevenga la alergia, cuando se compara con alimentación materna o con leche de vaca [22,24].

2) *Prevención secundaria* de los desencadenantes de las reacciones alérgicas, con el fin de impedir el desarrollo en niños sensibilizados. Se

refiere a las dietas de eliminación o el uso de suplementos como los probióticos durante el embarazo o la lactancia, pero tampoco hay evidencia de su potencial papel inhibitorio en el desarrollo de alergia a un alimento [19]. La hipótesis de la exposición dual al alérgeno, propone que el equilibrio de exposiciones durante el primer año de vida, depende de si el contacto inicial es por la piel o el intestino, preparando el sistema inmunitario a responder a la alergia si es por la piel o a la tolerancia si el estímulo es a través del intestino [25]. Según esta hipótesis se sugiere que: a) un tratamiento intensivo del eczema en lactantes puede disminuir la inflamación y permeabilidad de la piel y previniendo la sensibilización alérgica a los alimentos, b) la reducción de alimentos alérgicos en el medio ambiente de los niños puede disminuir la sensibilización, y c) la introducción temprana de alimentos alérgicos en los lactantes en pequeñas cantidades, puede reducir el desarrollo de alergia alimentaria por inducción a la tolerancia [25, 26].

3) *Prevención terciaria*, para reducir las manifestaciones de la enfermedad en niños con diagnóstico de APLV, evitando los alimentos alérgicos o induciendo la tolerancia mediante productos lácteos horneados, fórmulas especializadas o inmunoterapia. La dieta de eliminación se considera el tratamiento más efectivo en niños con APLV y la lactancia materna, la mejor estrategia para alimentar a los recién nacidos, pero cuando esta no es posible, se recomiendan diversos tipos de fórmulas como las extensamente hidrolizadas (FEH), las fórmulas aminoacídicas (FAA) y, de ser necesario, después de los 6 meses, las que contienen proteína de soya [19]. Recientemente, para inducir una respuesta inmune activa, se ha implementado la inmunoterapia oral en el tratamiento de la APLV [19].

Finalmente, Sackesen y cols. 2019, refieren los cambios recientes en las guías respecto a las

estrategias de prevención y de inducción a la tolerancia en las AA [6]. Las modificaciones en la prevención se basan en la falta de evidencia de suspender los alimentos alérgicos en la infancia y la hipótesis de la exposición alérgica dual, que, como se dijo anteriormente, sugiere que la exposición a través de la piel permite sensibilizar y que el consumo de proteínas de alimentos alérgicos de manera temprana, induce la tolerancia oral [6]. En los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna, se recomienda no suspenderla pero sí eliminar la leche de vaca y sus derivados de la dieta de la madre lactante, cuando el niño reacciona a las proteínas de la leche transferidas desde la madre [27]. Si la leche materna no es suficiente, se recomienda el uso de fórmulas especiales, sin embargo, no hay evidencia que las FEH prevengan la alergia cuando se comparan con leche materna exclusiva o con fórmulas con leche de vaca [22,24,28]. Respecto a la alimentación complementaria, se sugiere no retrasar el inicio, teniendo en cuenta que cerca del 75% de los niños con APLV mediada por IgE toleran alimentos preparados con leche, así que el consumo de estos podría cambiar la evolución natural de la alergia, promoviendo el desarrollo de la tolerancia a la leche de vaca, mejorando así la calidad de vida y evitando restricciones innecesarias [29,30,31].

El riesgo de no respuesta o reacción a las FEH es cerca del 10% en niños con APLV no complicada y de un 40% en aquellos con múltiples AA o con síndromes severos como anafilaxia, enteropatía, esofagitis eosinofílica, síndrome de enterocolitis inducido por proteínas y dermatitis atópica severa, en estos últimos casos se recomiendan las FAA [19,32,33].

La inducción a la tolerancia como nuevo concepto significa pasar de un tratamiento *pasivo* en el cual se evita el alérgeno, hacia un tratamiento *proactivo*, que induce a la tolerancia, sin embargo, en la literatura científica se advierte que no existen protocolos para implementar esta estrategia

y se requiere mayor investigación [6]. Dados los diferentes fenotipos de las AA, se recomienda un tratamiento nutricional individualizado, según las condiciones de cada paciente [6]. Por ejemplo, la posición de expertos de Colombia, en el consenso sobre diagnóstico y tratamiento en pediatría de la APLV, sugiere realizar estricta vigilancia nutricional durante el proceso y una dieta de eliminación de mínimo 6 meses y menos de un año, la cual debe ser estricta, efectiva y completa; evitar la inhalación y el contacto de la piel con productos o trazas que contengan proteína de leche de vaca; además, todas las dietas de eliminación deben ser seguras nutricionalmente, evitando restricciones de macro y micronutrientes innecesariamente. Se recomienda no excluir alimentos como el huevo y el pescado si el diagnóstico es de APLV [34].

A continuación se describen en detalle las estrategias de intervención para la APLV.

### 6.1. Exclusión de alimentos alergénicos

Históricamente, el pilar fundamental para prevenir las AA ha sido evitar los alimentos alergénicos y una dieta de eliminación la mejor estrategia para el manejo. Diferentes tratamientos nutricionales se usan en esofagitis eosinofílica, como es el caso de las FAA y dietas de eliminación empírica de 6 grupos de alimentos (leche, trigo, leguminosas, huevos, nueces y pescado) o de 4 (leche, trigo, leguminosas y huevos), al igual que dietas de eliminación basadas en test para alergias [4]. La eficacia varía de 90,8% para FAA, 72% para las de 4 componentes, 45,5% para las de 6 componentes y 5,5% para las que se implementan luego de los test de eliminación [4].

En los lactantes con APLV alimentados con leche materna, pueden considerarse en ciertos casos, eliminar de la dieta de la madre los productos que contienen estas proteínas, al tiempo que se deben adicionar suplementos de calcio y vitamina D [35]. En aquellos alimentados exclu-

sivamente con leche materna o con fórmulas infantiles, se recomienda que sean libres de proteína de leche de vaca hasta que se hagan los test y se confirme la tolerancia [17]. La introducción de la alimentación complementaria no debe retrasarse y se recomienda ofrecer un alimento a la vez, en pequeñas cantidades y solo cuando el lactante tenga mínimo 17 semanas, preferiblemente mientras la madre está todavía lactando [17,30].

### 6.2. Fórmulas utilizadas en APLV

Según la Asociación Americana de Pediatría, las fórmulas indicadas para el manejo de la APLV son las que no provoquen reacción en un 90% de niños con diagnóstico confirmado [36].

#### 6.2.1. Fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH)

Las fórmulas hidrolizadas se consideran predigeridas, porque mediante un proceso de hidrólisis enzimática, tratamiento térmico y ultrafiltración, las proteínas (caseína, suero o ambas) quedan como péptidos de cadena corta [36]. En las FEH, el peso molecular de los péptidos debe ser menor a 3.000 Daltons [17] y en estas, los carbohidratos son polímeros de glucosa o combinaciones de polímeros de glucosa y sacarosa. Contienen además una mezcla de aceites vegetales, similar a las fórmulas estándar [36] y están suplementadas con micronutrientes, como cualquier fórmula de inicio o continuación. La palatabilidad depende del tipo de proteína, del grado de hidrólisis y de la presencia o ausencia de lactosa [34]. Estas fórmulas dan una solución a más del 90% de los pacientes con manifestaciones clínicas leves a moderadas [13]. La (Tabla 1) muestra algunas FEH para el manejo de la APLV.

Fórmulas Extensamente Hidrolizadas (FEH)						
Nombre del producto	Kcals en 100 ml	Proteínas g/ 100ml	Grasas g/ 100ml	Carbohidratos g/ 100ml	Preparación	Indicaciones
Nutrilon Pepti Junior® (Danone)	66	1,8 85% Proteínas de suero extensamente hidrolizadas y 15% AA libres	3,5 MCT: 50%	6,8 No contiene maltodextrinas	1 medida en 30 ml	Lactantes y niños.
Althera® (Nestlé)	67	1,7	3,4 Relación DHA: ARA: 1:1	7,3 Contiene lactosa y maltodextrinas	1 medida en 30 ml	Lactantes y niños.
Alimentum®	68	1,86	3,71	6,8 Libre de lactosa Contiene sacarosa	1 medida en 60 ml	0-12 meses
Nutribén 1®	67	1,6	3,5 Enriquecida con DHA (n-3) y GLA (n-6) MCT 22,5% Sin aceite de palma	7,0 Libre de lactosa Contiene prebióticos (FOS)	1 medida en 30 ml	0 a 6 meses.
Nutribén 2®	69	1,7	3,4 MCT 20,3%	7,7 Libre de lactosa Con probióticos	1 medida en 30 ml	Mayores de 6 meses
Alfaré®	68	2,0	3,4 MCT 38,2%	7,3 Libre de lactosa	1 medida en 30 ml	0 a 6 meses.

**Tabla 1.** Contenido nutricional de algunas FEH para el manejo de la APLV.

MCT: Triglicéridos de cadena media.

DHA: Ácido docosahexanoico.

ARA: Ácido araquidónico.

AA: Aminoácidos.

GLA: Ácido gama linolénico.

Adaptado de Cordero y cols [18].

### 6.2.2. Fórmulas aminoacídicas (FAA)

Estas son fórmulas sintéticas con base en aminoácidos libres como fuente de proteína. Los lípidos se encuentran como ácidos grasos de cadena larga y triglicéridos de cadena media y los carbohidratos como maltodextrinas, todas son libres de lactosa. Las FAA se convierten en la mejor opción para niños que reaccionan a las FEH

y se consideran de primera línea (con evidencia limitada), en pacientes con reacciones anafilácticas, enteropatía con hipoalbuminemia y falla de crecimiento [17]; además se recomiendan en Esofagitis eosinofílica y síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias [13]. La (Tabla 2) muestra algunas FAA para el manejo de la APLV.



Fórmulas Aminoacídicas (FAA)						
Nombre del producto	Kcals en 100 ml	Proteínas g/ 100ml	Grasas g/ 100ml	Carbohidratos g/ 100ml	Preparación	Indicaciones
Neocate LCP® (Nutricia)	67	1,8	3,4 Coco, girasol, canola. MCT:33% Relación DHA:ARA=1,1	7,2 Maltodextrinas y jarabe de glucosa. Libre de lactosa.	1 medida en 30 ml	De 0 a 12 meses.
Neocate Advance® (Nutricia)	100	2,5	3,5 Aceites vegetales MCT:35%	15 Maltodextrinas. Libre de lactosa.	1 medida en 30 ml	Entre 1 a 10 años.
EleCare® (Abbott)	68	2,1	3,2 Cártamo, soya. Oleico MCT:33%	7,3 Sólidos de jarabe de maíz. Libre de lactosa.	1 medida en 60 ml	0 a 12 meses.
Aminomed® (Alimeds)	63	1,8	3,2 Canola, girasol, palma MCT:10%	6,8 Maltodextrinas. Libre de lactosa.	1 medida en 30 ml	0 a 1 año.
Comidagen PLUS® (Alimeds)	101	3,1	3,4 Canola, girasol, palma	14,8 Maltodextrinas. Libre de lactosa.	1 medida en 25 ml	Mayores de 1 año.
Alfamino® (Nestlé)	76	2,06	3,6 Canola, girasol, palma MCT:24%	8,6 Maltodextrinas. Jarabe de maíz y almidón de papa. Libre de lactosa.	1 medida en 30 ml	0 a 6 meses.

**Tabla 2.** Contenido nutricional de algunas FEH para el manejo de la APLV.

MCT: Triglicéridos de cadena media.

DHA: Ácido docosahexanoico.

ARA: Ácido araquidónico.

AA: Aminoácidos.

Adaptado de Cordero y cols [18].

### 6.2.3. Fórmulas con proteínas hidrolizadas de arroz (FPHA)

Los alimentos con propósitos médicos especiales para el manejo de APLV, hechos con proteínas hidrolizadas de arroz, se comercializan en Europa desde el año 2000. Estas fórmulas no tienen fitoestrógenos y son derivadas de arroz no modificado genéticamente, suplementadas con vitamina D3 (colecalfiferol), además con aminoácidos libres como lisina, treonina y triptófano para mejorar la calidad de las proteínas [37]. Al respecto, algunos ensayos clínicos realizados en niños saludables o con APLV alimen-

tados con estas fórmulas, muestran crecimiento satisfactorio desde el nacimiento hasta los primeros años de vida, además tienen una ventaja adicional como es el bajo costo comparado con las FEH [27,38].

El Comité de Nutrición de la Sociedad Francesa de Pediatría en el 2012 indicó que las FPHA podrían considerarse como la primera opción en niños con APLV, por su efectividad en mejorar los síntomas alérgicos, mantener un estado nutricional adecuado, además de su palatabilidad y bajo costo, o como segunda opción en niños con APLV manejados con FEH, que no las acepten por sus características organolépticas [37].

Fórmulas con Proteína Hidrolizada de Arroz (FPHA)						
Nombre del producto	Kcals en 100 ml	Proteínas g/ 100ml	Grasas g/ 100ml	Carbohidratos g/ 100ml	Preparación	Indicaciones
Blemil® plus 1 arroz hidrolizado	68	1,6 (100% caseína altamente hidrolizada)	3,4 Aceites de palma, colza, coco, girasol, palmiste y borraja. MCT: 20%	7,6 100% Dextrinomaltoza. Contiene fructooligosacáridos (FOS) y prebióticos. Libre de lactosa	1 medida en 30 ml	0 a 6 meses.
Blemil® plus 2 arroz hidrolizado	69	2,0	3,1 Aceites palma, colza, coco, girasol y palmiste. MCT: 20%	8,1 Dextrinomaltoza y almidón de maíz. Bifidobacterium infantis IM1 Libre de lactosa	1 medida en 30 ml	Mayores de 6 meses.

**Tabla 3.** Contenido nutricional de algunas FPHA para el manejo de la APLV.

MCT: Triglicéridos de cadena media.

Adaptado de Cordero y cols [18].

#### 6.2.4. Fórmulas de soya

Están indicadas en la APLV mediada por IgE, cuando no se toleran o no hay respuesta a las

FEH o a las FAA. No deben ser administradas en niños menores de 6 meses, dada su composición nutricional y riesgos de reacción cruzada [13,25].

Fórmulas de Soya						
Nombre del producto	Kcals en 100 ml	Proteínas g/ 100ml	Grasas g/ 100ml	Carbohidratos g/ 100ml	Preparación	Indicaciones
Nan Soya®	73	2,06	3,6 Coco y oleína de palma.	8,0 Libre de lactosa	1 medida en 30 ml	0-12 meses.
Ensoy®	93	2,88	4,5 Palma y maíz.	10,0 Libre de lactosa	1 medida en 30 ml	No recomendado en menores de 2 años.
Humana sin Lactosa®	67	2,5	3,3 Palma, colza y girasol.	7,8 Sin maltodextrinas, ni lactosa. Contiene jarabe de glucosa.	1 medida en 30 ml	0-12 meses.

**Tabla 4.** Contenido nutricional de algunas fórmulas de soya para el manejo de la APLV.

Adaptado de Cordero y cols [18].

#### 6.3. Productos con leche horneados

El manejo tradicional de cuidado en la APLV es la restricción de la leche y todos los productos que la contengan, sin embargo, según algu-

nos ensayos clínicos, aproximadamente el 75% de los niños con APLV mediada por IgE, toleran alimentos preparados con leche tales como muffins, tortas y panes y por esto se recomienda incluirlos en la dieta para acelerar la tolerancia.

La reactividad indica un fenotipo más severo y persistente de APLV, con un alto riesgo de anafilaxia severa y de un curso prolongado de la enfermedad, mientras que la tolerancia a estos productos es un marcador temporal de la APLV mediada por IgE [29]. Estudios recientes que evaluaban los consumos regulares de productos con leche horneados en relación con cambios inmunológicos, refuerzan que este es un tratamiento proactivo, con un incremento en los valores de IgG4 en el grupo tolerante a estos productos, similar a los que ocurren espontáneamente en los tratados con inmunoterapia oral con leche [29]. En un estudio randomizado controlado con 84 niños, en el cual se comparó el consumo por un año de productos de leche horneados con otro grupo que no los consumió, se encontró que el grupo intervenido tuvo mejores tasas de tolerancia 88,1% versus 66,7% del control, con diferencia estadísticamente significativa [39]. Mientras que la introducción de estos productos en la dieta demostró que se acelera la tolerancia y los valores séricos iniciales de IgE, caseína y beta-lactoglobulina, no predijeron la tolerancia a los productos con leche de vaca no horneada [39]. El consumo de los productos con leche horneados al parecer mejora la calidad de vida, evitando restricciones alimentarias innecesarias, a la vez que promueven la evolución natural de la APLV, favoreciendo el desarrollo de la tolerancia a este alimento [29,40]. Aunque el consumo de productos con leche horneados se considera una forma de inmunoterapia, con ventajas como seguridad, alta conveniencia y bajo costo comparados con la inmunoterapia oral, existe una clara indicación de evitarlos en los niños que también presentan reacciones alérgicas a ellos, los cuales se estiman en un 25% [29].

#### 6.4. Inmunoterapia oral

Esta estrategia se ha aplicado en APLV por más de un siglo y consiste en la administración vía oral y en dosis crecientes de alérgenos por meses o años con un monitoreo estricto, con el fin de producir desensibilización a los alimentos [1,41]. Según un meta-análisis, la probabilidad de

desarrollar tolerancia fue 10 veces mayor con inmunoterapia oral al compararla con una dieta de eliminación estricta, en pacientes con APLV mediada por IgE [42]. Otro meta-análisis concluyó que la inmunoterapia oral es efectiva en inducir la desensibilización en la mayoría de los pacientes con APLV mediada por IgE, aunque de forma leve y autolimitada [43]. Debido a que los efectos adversos se presentan con frecuencia, se recomienda utilizarla en niños mayores de 3 años y en centros con experiencia y con capacidad para manejar estas situaciones [19,43].

#### 6.5. Probióticos

La Organización Mundial de la Salud define a los probióticos como “organismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped” [44]. Estudios recientes han mostrado que la microbiota intestinal (MI) tiene un papel importante en el desarrollo de la respuesta inmune y que su alteración (disbiosis) se asocia con AA incluida la APLV [45]. La disbiosis, de la microbiota induce a alteraciones en la funcionalidad del intestino, resultando en respuestas Th2 de alergia, más que a respuestas de tolerancia, por lo que modular el sistema inmune mediante factores nutricionales como pre y probióticos representa hoy en día un tema novedoso en investigación en el tratamiento de esta condición [46]. Los hallazgos de los estudios se ha propuesto el uso de los probióticos como una estrategia en el manejo de la APLV, dado que pueden restaurar la homeostasis intestinal y prevenir la alergia por la interacción con las células inmunes mediante diversos mecanismos como aumento de la función de barrera de la mucosa, inhibición de bacterias patógenas, modulación de la respuesta inmune y degradación de antígenos de proteínas [47]. Un meta-análisis que incluyó 10 ensayos clínicos controlados valoró el efecto de los probióticos y simbióticos, mostrando que en una presunta APLV, la suplementación con probióticos no se asoció con resolución temprana de hematoquezia comparado con el placebo, mientras que en APLV confirmada, la suplementación con probióticos mostró altas tasas

de adquisición de tolerancia a las proteínas de la leche de vaca al final de los 3 años, al compararla con un placebo. Los datos no permitieron valorar el efecto en los síntomas de alergia y el crecimiento [48]. Dadas las limitaciones de los estudios como tamaños de muestra pequeños, alta heterogeneidad estadística, diferencias en los probióticos usados, variación en el período de seguimiento y alto riesgo de sesgos, los autores concluyen que la evidencia es limitada y de baja calidad y, por lo tanto, el uso rutinario de probióticos en APLV no es recomendado. Se requiere de ensayos clínicos controlados con seguimiento en el largo plazo para valorar el potencial de los probióticos en niños con APLV [48].

Berni y cols. 2013, compararon diversos tratamientos en un estudio con 260 niños entre 1-12 meses con APLV, en los cuales realizaron cambios en la alimentación después de los 12 meses, encontrando que los niños que recibieron FEH suplementadas con probióticos: *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) tuvieron las mejores tasas de tolerancia (78,9%), en comparación con los que recibieron FEH sin LGG (43,6%), fórmulas hidrolizadas de arroz, (32,6%), fórmulas a base de

soya (23,6%) y la menor tolerancia para quienes recibieron FAA 18,2% [49]. El análisis de regresión binaria indicó una asociación significativa de los mecanismos de APLV y los tipos de fórmula, con una alta probabilidad de adquirir tolerancia en los niños con alergia no mediada por IgE y el uso de FEH y de FEH + LGG [49]. Los autores concluyeron que en los lactantes con APLV, las FEH aceleran la adquisición de la tolerancia, al compararlas con otros cambios dietéticos y que estos efectos se aumentan al adicionar LGG [49].

Estudios preliminares sugieren que las propiedades inmuno-reguladoras de los péptidos hidrolizados de la caseína, se asocian en el largo plazo con intervenciones alimentarias con FEH + LGG, por los efectos en el sistema inmune e inducción a la tolerancia, que genera impacto positivo en la disbiosis intestinal, en la producción de ácidos grasos de cadena corta y en la regulación epigenética de la respuesta inmunológica Th1 y Th2 [49].

En la (Figura 1) se muestra el nivel de evidencia de los diversos tratamientos para el manejo de la APLV, desde la lactancia hasta la adolescencia [6].



## 7. Enfermedad Inflamatoria Intestinal

### 7.1. Etiología, prevalencia, diagnóstico

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un grupo heterogéneo de desórdenes inflamatorios crónicos del tracto gastrointestinal, conocidos principalmente como Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerativa (CU), con diferencias en su localización, distribución, síntomas y complicaciones asociadas [50]. La etiología precisa es desconocida pero probablemente las causas se deban a una interacción de factores genéticos, inmunológicos y ambientales, entre estos últimos la MI y la dieta [51]. Según una revisión sistemática, la tasa de prevalencia de CU varía entre 0,6-505 y la tasa de la EC entre 0,6-322 por 100.000 personas. La EII afecta tanto a niños como adultos [50]. En los niños se reporta una incidencia de EII de 5 a 10 por 100.000 [7]. La EII afecta por lo general a personas jóvenes, siendo considerada altamente discapacitante, además el aumento en la incidencia, prevalencia y los costos asociados al tratamiento, la convierten en una carga de salud relevante [52]. La etapa más común para su aparición es la adolescencia y la evolución es más agresiva cuando se presenta en la edad pediátrica que en la edad adulta [7]. Para su diagnóstico son necesarios tanto el examen físico como las pruebas de laboratorio, la imagenología y los hallazgos histológicos. Los síntomas cardinales son la diarrea con sangre y el dolor abdominal y entre los sistémicos se destacan la fiebre, pérdida de peso, urgencia fecal, anorexia, anemia e hipoalbuminemia [7]. La calprotectina fecal (biomarcador no invasivo, sustituto de flujo de neutrófilos en la luz intestinal), permite detectar candidatos para confirmar el diagnóstico de EII en pacientes pediátricos mediante procedimiento endoscópico, cuando los valores son  $\geq 212$   $\mu\text{g/g}$ , además es un indicador útil de actividad de la enfermedad en estos pacientes [7].

### 7.2. Mecanismos regulatorios

La disfunción de los mecanismos regulatorios que controlan la tolerancia oral está estrechamente relacionada con trastornos gastrointestinales, tales como enfermedad celíaca, AA y EII [53]. Las células T-reg tienen un papel específico en la reacción a los antígenos de los alimentos sólidos y la disminución de su respuesta se relaciona con desórdenes autoinmunes. Por el contrario, su restauración tiene un papel en la remisión espontánea de APLV en niños con este diagnóstico [53]. Específicamente en la EII, es esencial un control preciso de la función de barrera intestinal para mantener la homeostasis de la mucosa, en tanto una respuesta inmune anormal establece una realimentación positiva, que atrae leucocitos periféricos hacia la mucosa intestinal, produciendo un aumento en la secreción de mediadores pro-inflamatorios, los cuales atraen más leucocitos, perpetuando el daño de la mucosa intestinal [54].

### 7.3. Tratamiento

No existe un tratamiento efectivo para curar la EII, la meta es mantener la remisión clínica, que solo se logra en algunos pacientes. Existe una evidencia creciente del papel modulador de la MI y de los compuestos bioactivos [55]. Las intervenciones alimentarias no reemplazan la terapia con medicamentos, pero pueden ser efectivas como estrategia complementaria. Los componentes de la dieta tienen un impacto directo en la salud del intestino como fuente de agentes lumbales, siendo el tracto gastrointestinal reconocido como el principal blanco de compuestos bioactivos [56], particularmente sustancias anti-inflamatorias, antioxidantes, inmunomoduladoras, potenciadoras de mucosa, probióticos y prebióticos, que han mostrado beneficios en el mantenimiento de la homeostasis de la mucosa intestinal [57]; un ejemplo son los productos del metabolismo de los aminoácidos y la fibra de la

dieta, que origina los ácidos grasos de cadena corta como el butirato, involucrado en la respuesta inflamatoria e inmune [58].

### 7.3.1. Medicamentos y soporte nutricional

La selección del tratamiento en EII depende del curso de la enfermedad. En la fase activa, el manejo se enfoca en medicamentos (aminosalicilatos, corticosteroides, inmunomoduladores, antibióticos y agentes biológicos), probióticos, y el soporte nutricional, la nutrición enteral exclusiva con fórmulas oligoméricas o poliméricas, es la primera línea para inducir la remisión; entre sus ventajas se destaca la reducción de los esteroides, prevención de efectos adversos, reducción de la inflamación intestinal e impacto positivo en el perfil de citocinas de la mucosa y en el metabolismo óseo [59]. No hay diferencia significativa en cuanto al efecto benéfico de las fórmulas oligoméricas o semielementales, en comparación con las poliméricas y por esto no se recomiendan [51].

### 7.3.2. Probióticos

Existe una considerable heterogeneidad en los probióticos estudiados en el manejo de la EII, lo que dificulta el análisis; sin embargo, las preparaciones más frecuentemente probadas han mostrado resultados consistentes. Según un meta-análisis los probióticos *E. coli Nissle 1917* y VSL#3 (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*) han mostrado beneficios en el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU leve a moderada, incluyendo niños [60]. Otros probióticos utilizados también han mostrado buena tolerancia y tendencia hacia beneficios pero no efectividad significativa [61]. A la fecha, no existe evidencia suficiente para recomendar su uso en el manejo de la EII en pacientes pediátricos; al respecto, los beneficios se dan en pouchitis y en CU, pero no hay eficacia en el manejo de la EC [7].

### 7.3.3. Alimentación y EII

La alimentación como factor ambiental ofre-

ce un papel promisorio tanto en la aparición como en el resultado de los pacientes con EII establecida [62]. Las publicaciones más recientes soportan la importancia de la lactancia materna como un factor protector para la EII y los resultados de los estudios sugieren que una dieta alta en frutas, verduras y omega 3 y baja en omega 6, disminuyen el riesgo de presentación de estas enfermedades; mientras que una dieta rica en vitamina D y zinc puede proteger de la EC, pero no de la CU [55]. Pese a estos hallazgos se requieren rigurosos ensayos controlados para examinar los efectos de los factores de la dieta en el mantenimiento de la remisión de la EII [55].

En los períodos de activación para mantener la EII controlada o en etapa de remisión de la enfermedad, la desnutrición es un problema común en niños y adultos y más en EC que en CU, esta puede deberse a disminución de la ingesta oral, incremento de los requerimientos de nutrientes, aumento de las pérdidas gastrointestinales y, en algunos casos, por las interacciones con los medicamentos [63]. Por esta razón, el cuidado nutricional es muy importante para promover un crecimiento y desarrollo óptimos, en los niños y prevenir las deficiencias de micronutrientes en todos los grupos de edad [63,64]. Existe controversia en el papel de los lácteos en la EII, al parecer estos alimentos son factores protectores en EC y su exclusión de la dieta puede afectar adversamente el resultado y pronóstico, no siendo igual en CU; sin embargo, no hay suficiente evidencia para eliminarlos o disminuirlos en la EII [5]. Algunos estudios no han demostrado asociaciones significativas entre las recaídas de la EII y el consumo de cereales, verduras, lácteos o pescados, e incluso personas con estas enfermedades consumen mayor cantidad de proteína de origen animal, carbohidratos y menor cantidad de grasa insaturada, fibra dietética y alcohol, en comparación a la población general, por lo tanto, los factores de la dieta si podrían influir en el curso de la enfermedad [5].

## 8. Conclusión

Existe una evidencia creciente del papel modulador de la MI y de los compuestos bioactivos para mantener la homeostasis del intestino, aspectos importantes en las AA y EII dado que en ambas están implicados mecanismos de respuesta inmune de la mucosa intestinal. Son necesarios acuerdos en la comunidad científica para realizar un adecuado diagnóstico de estas enfermedades y un manejo nutricional integral, porque las restricciones innecesarias de alimentos pueden ocasionar retardo en el crecimiento en los niños, desnutrición y deficiencia de nutrientes en las diferentes etapas de la vida. En el tratamiento de las AA surge una nueva propuesta, como es pasar de una intervención pasiva (evitar el alérgeno), a una activa (inducir la tolerancia), además del uso de prebióticos y probióticos y productos con leche horneados o con proteínas hidrolizadas. El manejo de la EII dependerá de la actividad de la enfermedad y de las complicaciones asociadas, el soporte nutricional con fórmulas poliméricas puede ser necesario y el uso de probióticos es efectivo en pouchitis y CU.

## Referencias

- Nurmatov U. y cols. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1133-47.
- Limketkai B.N. y cols. Nutritional interventions in the patient with Inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2018;47:155-77.
- De la Cruz S. y cols. Alergias alimentarias: Importancia del control de alérgenos en alimentos. *Nutr. Clin. Diet. Hosp.* 2018;38:142-48.
- Espín-Jaime B. y cols. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por Ig E: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An. Pediatrics (Barc)*. 2019;90:193 e1- 11.
- Uscaganda-Domínguez L.F, y cols. Posición técnica sobre la leche y derivados lácteos en la salud y la enfermedad del adulto de la asociación Mexicana de gastroenterología y la Asociación Mexicana de gerontología y geriatría, *Revista de Gastroenterología de México*. 2019;84:357-71.
- Sackesen C. y cols. Current Trends in Tolerance Induction in Cow's Milk Allergy: From Passive to Proactive Strategies. *Front. Pediatr.* 2019;7:372.
- Yamamoto-Furusho J.K. y cols. Situaciones especiales en la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer consenso latinoamericano de la Pan American Crohn's and colitis organisation (PANCCO) (segunda parte). *Revista de Gastroenterología de México*. 2017;82:134-55.
- Mills S. y cols. Milk intelligence: Mining milk for bioactive substances associated with human health. *Int. Dairy J.* 2011;21:377-401.
- Abbringa S. y cols. Raw cow's milk consumption and allergic diseases—The potential role of bioactive whey proteins. *European Journal of Pharmacology*. 2019;843: 55-65.
- Pereira P.C. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrients*. 2014;30:619-27.
- Boyce J.A. y cols. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr. Res.* 2011;31:61-75. (8)
- Ho H.K. y cols. Clinical Spectrum of Food Allergies: a Comprehensive Review. *Clinic Rev. Allerg. Immunol.* 2014;46:225-40.
- Fiocchi A. y cols. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010;21:S1-125.
- U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. Food Allergy Among U.S. Children: Trends in Prevalence and Hospitalizations. 2008;NCHS Data Brief N° 10.
- Prescott S.L. y cols. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ. J.* 2013;6:1-12.
- Sicherer S.H. y Sampson H.A. Food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;117:S 470.
- Koletzko S. y cols. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012;55:221.
- Cordero C, y cols. Actualización en manejo de alergia a la proteína de la leche de vaca: fórmulas lácteas disponibles y otros brebajes. *Rev. Chil. Pediatr.* 2018;89:310-17.
- Martorell-Aragónés A. y cols. Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology). Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol. Immunopathol.* 2015;43:507-26.
- Venter C. y cols. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary

- Care) guideline. *Clin. Transl. Allergy*. 2017;7:26.
21. Caubet J.C. y cols. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2017;28:6-17.
  22. Du Toit G. y cols. Prevention of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016;137:998-1010.
  23. Crittenden R.G. y Bennett L.E. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J. Am. Coll. Nutr*. 2005;24:S582-91.
  24. Ierodiakonou D. y Cols. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316:1181-92.
  25. Fleischer D.M. y Cols. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1:29-36.
  26. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:1331-6.
  27. Vandenplas Y. y cols. Paradise study group. Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *Eur. J. Pediatr*. 2014;173:1209-16.
  28. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, y cols. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:974.
  29. Kim J.S. y cols. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011;128:125-31.
  30. Agostoni C. y cols. ESPGHAN Committee on Nutrition. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2009; 49:112-5.
  31. Nowak-Wegrzyn A. y cols. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008;122:342-7.
  32. De Boissieu D. y Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cows' milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J. Pediatr*. 2002;141:271-3.
  33. Sicherer S.H. y cols. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J. Pediatr*. 2001;138:688-93.
  34. Bagés MC y cols. Recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca en población pediátrica colombiana - Posición de expertos. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2020;35 (1): 54-64.
  35. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, y cols. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007;92:902-8.
  36. Martínez A. y Ballew M. Infant formulas. *Pediatrics*. 2011;32:179-89.
  37. Bocquet A. y cols. Efficacy and safety of hydrolyzed rice-protein formulas for the treatment of cow's milk protein allergy. *Arch. Pediatr*. 2019;26:238-46.
  38. Lasekan J.B. y cols. Growth, tolerance and biochemical measures in healthy infants fed a partially hydrolyzed rice protein-based formula: a randomized, blinded, prospective trial. *J. Am. Coll. Nutr*. 2006;25:12-9.
  39. Esmaeilzadeh H. y cols. The effect of baked milk on accelerating unheated cow's milk tolerance: a control randomized clinical trial. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2018;29:747-53.
  40. Upton J. y Nowak-Wegrzyn A. The impact of baked egg and baked milk diets on IgE- and non-IgE-mediated allergy. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2018;55:118-38.
  41. Staden U. y cols. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007; 62:1261-9.
  42. Brozek J.L. y cols. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42:363-74.
  43. Yeung J.P. y cols. Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012;11:CD009542.
  44. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002. Disponible en [http://www.who.int/food-safety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/food-safety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf), acceso marzo 3 de 2020.
  45. Bisgaard H. y cols. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011;128(3):646-652. e1-e5.
  46. Plunkett C.H, Nagler C.R. The Influence of the Microbiome on Allergic Sensitization to Food. *J. Immunol*. 2017;198: 581-89.
  47. Baldassarre M.E. y cols. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J. Pediatr*. 2010;156:397-401.
  48. Qamer S. y cols. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. *European Journal of Pediatrics*. 2019;178:1139-49.
  49. Berni C.R. y cols. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J. Pediatr*. 2013;163:771-7.
  50. Molodecky N.A. y cols. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54.
  51. Bilsborough J. y cols. Therapeutic targets in inflammatory bowel disease: Current and future. *The American Journal of Gastroenterology Supplements*. 2016;3:27-36.
  52. Høivik M.L. y cols. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: Results from the IBSEN study. *Gut*. 2013;62:368-75.



53. Karlsson M.R y cols. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *Journal of Experimental Medicine*. 2004;199:1679-88.
54. Fernández-Tomé S. y cols. Role of food proteins and bioactive peptides in inflammatory bowel disease. *Trends in Food Science & Technology*. 2019;88:194-206.
55. Forbes A. y cols. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*. 2017;36:321-47.
56. Shimizu M and Hachimura S. Gut as a target for functional food. *Trends in food Science & Technology*. 2011; 22:646-50.
57. Hachimura S, Totsuka M, and Hosono A. (2018). Immunomodulation by food: Impact on gut immunity and immune cell function. *Bioscience Biotechnology & Biochemistry*. 2018;82, 584–99.
58. Neis E.P. y cols. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients*, 2015; 7: 2930–46.
59. Bishop J. y cols. Managing inflammatory bowel disease in adolescent patients. *Adolesc. Health Med. Ther*. 2014; 5:1–13.
60. Fujiya M. y cols. Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Gastroenterol* 2014;7:1e13.
61. Yoshimatsu Y. y cols. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:5985e94.
62. Ananthkrishnan, A.N. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: A Review. *Dig. Dis. Sci*. 2015;60:290–98.
63. Heuschkel R. y cols. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2008;14:839–49.
64. Hill R.J. y Peter D. You look all right to me: compromised nutritional status in paediatric patients with ulcerative colitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*; 2013;56:385-89.

## Resumen

---

La obesidad es una enfermedad crónica y compleja que va en aumento a nivel mundial, afectando a todos los grupos etarios. En su etiología participan factores genéticos y ambientales. Entre estos últimos, los patrones de alimentación desempeñan un rol importante en su prevención, desarrollo y tratamiento. El consumo de leche y productos lácteos ha sido ampliamente investigado al respecto. La evidencia actual en humanos, derivada mayoritariamente de estudios observacionales, permite indicar que la ingesta de leche y sus derivados tendría un efecto protector frente a la obesidad, especialmente en niños. El consumo de leche y productos lácteos de manera regular se ha asociado con un menor peso corporal y ganancia de peso a través del tiempo, tanto en niños como en adultos, sugiriendo que podría ser una medida nutricional útil para la prevención de la obesidad. Los mecanismos propuestos por los cuales los lácteos en general pudieran ejercer sus acciones beneficiosas sobre el control del peso corporal son múltiples, involucrando especialmente algunos componentes de ellos como: proteína de suero, calcio, vitamina D y péptidos bioactivos, entre otros. Por otra parte, no se ha observado que la leche de vaca y los productos lácteos bajos en grasa fueran más efectivos para el control de peso corporal que los altos en grasa.

### Palabras claves:

Obesidad, lácteos, calcio, vitamina D, proteína de suero, ácido linoleico conjugado.

## 1. Introducción

---

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja, de origen multifactorial, caracterizada por un incremento anormal de la grasa corporal que conlleva riesgos para la salud, conduciendo a una gran sobrecarga en los sistemas de atención médica públicos [1]. En su etiología intervienen factores genéticos, epigenéticos y ambientales,

que promueven un desbalance energético crónico a favor de los ingresos calóricos por sobre el gasto, favoreciendo el almacenamiento de los excesos calóricos como grasa en el tejido adiposo [1]. A pesar de los múltiples intentos por detener esta epidemia, desafortunadamente sigue incrementándose su prevalencia en la mayor parte de los países del mundo, incluso en aquellos de ingresos bajos y medios, constituyendo un

verdadero desafío para la salud pública [2]. Más aún, el control de la obesidad debe considerarse como el principal objetivo, si es que realmente se desea disminuir eficientemente la mayoría de las enfermedades crónicas no transmisibles.

Según cifras dadas a conocer por la OMS en 2016, existen a nivel mundial 1.900 millones de personas mayores de 18 años con sobrepeso y obesidad (39% de la población) y, dentro de estos la obesidad, definida como un  $IMC^3 \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, afecta a 650 millones (13% de la población) [3], estimándose que su prevalencia podría incrementarse a un 20% de la población mundial para el año 2025 [2]. El incremento anormal del peso corporal también afecta de manera importante a la población infantojuvenil, estimándose que en el mismo año 2016 había 41 millones de niños menores de 5 años con sobrepeso u obesidad, mientras que más de 340 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años tenían sobrepeso u obesidad [3]. La reducción de la ingesta calórica a través de un plan de alimentación hipocalórico y el incremento de la actividad física, siguen siendo los enfoques más aceptados, seguros y prácticos para intentar controlar la epidemia de obesidad, no obstante de su difícil implementación y mantenimiento a través del tiempo. Este capítulo muestra la evidencia actual respecto a los lácteos y la obesidad.

## 2. Lácteos en el control del peso corporal

En la búsqueda por optimizar las intervenciones dietéticas para reducir el peso corporal, se ha investigado y experimentado con una gran variedad de alimentos de consumo habitual, intentando identificar aquellos que pudieran tener, además de un bajo aporte calórico, algunos efectos antiobesidad a través de sus macro y micronutrientes, facilitando así la pérdida de peso corporal. Entre ellos, la leche de vaca y productos

lácteos han adquirido especial relevancia en los últimos años no solo por sus efectos beneficiosos observados sobre la salud general, sino también porque han demostrado en varios estudios en niños y adultos (aunque no en todos), en su gran mayoría observacionales y en menor número de intervención, ejercer acciones favorables sobre el control del peso, grasa corporal y distribución de ella, al reducir la ingesta calórica e incrementar el gasto energético [4,5].

Un estudio sueco realizado en 19.000 mujeres entre 40 y 55 años que examinó la asociación entre la ingesta de lácteos y el cambio de peso durante un periodo de 9 años encontró que el consumo regular de una o más porciones al día de queso o leche entera / fermentada de vaca (3% de grasa) estaba asociada con una menor ganancia de peso corporal en mujeres de peso normal, lo que no se observó con lácteos bajos en grasas [6].

En un meta-análisis de 27 ensayos controlados aleatorios, con un total de 2.101 mujeres y hombres, muestra que el mayor consumo de leche y productos lácteos redujo el peso corporal modestamente en el contexto de la restricción energética o en los ensayos de intervención a corto plazo (<1 año), pero tuvo el efecto contrario en las intervenciones dietéticas *ad libitum* o en los ensayos a largo plazo ( $\geq 1$  año) [7]. Otro meta-análisis realizado en niños que incluyó diez estudios de cohorte prospectivos, con un total de 46.011 niños y adolescentes, seguidos durante un promedio de 3 años, encontró que el grupo de mayor consumo de leche de vaca y productos lácteos al inicio del estudio, tenía un 38% menos de probabilidades de desarrollar sobrepeso u obesidad con el tiempo, en comparación con los que estaban en el grupo de consumo más bajo [5]. También se calculó que por cada incremento de porción / día en el consumo de lácteos en general, el porcentaje de grasa corporal se redujo en un 0,65%. Del mismo modo, el riesgo de sobrepeso / obesidad fue un 13% menor por cada

incremento de porción de lácteos [5]. Sin embargo, debe señalarse como se mencionó, que estos efectos beneficiosos de la leche y derivados sobre la prevención de la obesidad son aún controversiales, no siendo reportados en otros estudios (resultados neutrales) e incluso algunos de ellos encuentran una asociación positiva, es decir, una mayor ganancia de peso corporal en los que consumen más cantidad [8-10]. Entre los posibles mecanismos propuestos por los cuales la leche y los productos lácteos pudieran incrementar el peso corporal, se ha mencionado una mayor incorporación energética y estimulación de la adipogénesis a través del aumento en la secreción de insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina -1 (IGF-1) [11], sumado al IGF-1 ya presente normalmente en ellos, dado que al parecer podría resistir la digestión intestinal al estar unido a otras proteínas de la leche y absorberse parcialmente, sobre lo cual existe controversia. Estas discrepancias en los hallazgos de los estudios de cohortes prospectivos que evalúan el efecto de la leche y los productos lácteos sobre el peso corporal, pueden ser explicadas en parte por diferencias en la metodología aplicada en el análisis: población y tamaño de la muestra, tiempo de seguimiento, variaciones en la ingesta energética diaria total, tipo de lácteos consumidos, tamaño de las porciones, encuesta alimentaria, ingesta de grasas, fibras y otros factores dietéticos, IMC, edad, género, método de medición de la masa grasa, obesidad familiar, nivel socioeconómico y hábitos (ingesta de bebidas azucaradas, alcohol, tabaquismo, nivel de actividad física, etc.), entre muchos otros factores de confusión.

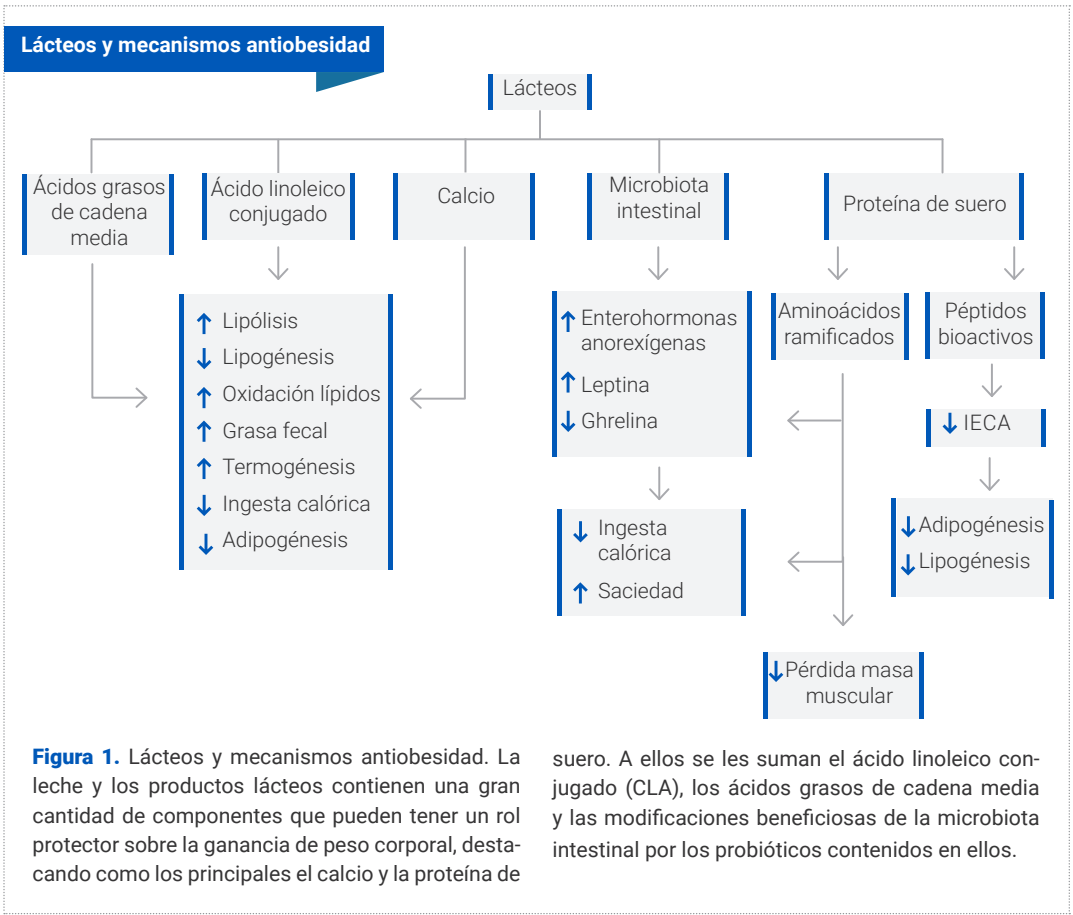
Por otra parte, se ha señalado que los estudios de cohorte prospectivos no logran controlar completamente los factores de confusión, en este caso, por ejemplo, que el consumo de leche a menudo se ha asociado a una alimentación más saludable e inversamente con el consumo de bebidas azucaradas, especialmente refrescos

y jugos de frutas, los cuales obviamente podrían influir de manera importante en los resultados [7]. También resulta de importancia destacar que un gran número de estudios que analizan la relación entre consumo de leche y productos lácteos y peso corporal, no fueron originalmente diseñados para este fin.

### 3. Mecanismos anti-obesidad

---

Son múltiples los mecanismos propuestos por los cuales la leche y los lácteos podrían ejercer efectos protectores contra la obesidad. Estos contienen varios componentes que pueden contribuir a un menor aumento de peso corporal, siendo los más reconocidos y estudiados el calcio y la proteína de suero. No obstante, se ha sugerido que otros componentes como algunos péptidos bioactivos, el ácido linoleico conjugado (CLA) y los ácidos grasos de cadena media, pudieran también estar involucrados (**Figura 1**). Por otra parte, la leche de vaca y especialmente los productos lácteos fermentados como el yogurt o queso podrían también contribuir a los efectos antiobesidad a través de la modificación en la composición y actividad metabólica de la microbiota intestinal, al ser una fuente importante de probióticos [12].



**Figura 1.** Lácteos y mecanismos antiobesidad. La leche y los productos lácteos contienen una gran cantidad de componentes que pueden tener un rol protector sobre la ganancia de peso corporal, destacando como los principales el calcio y la proteína de

suelo. A ellos se les suman el ácido linoleico conjugado (CLA), los ácidos grasos de cadena media y las modificaciones beneficiosas de la microbiota intestinal por los probióticos contenidos en ellos.

#### 4. Calcio y obesidad

El calcio sérico no fluctúa mayormente con las modificaciones en la ingesta alimentaria, manteniéndose por lo general constantes sus concentraciones corporales gracias a que el organismo utiliza el calcio almacenado en el hueso como reservorio corporal, conservando así las concentraciones estables de calcio en sangre, líquidos intracelulares y tejido muscular [13]. La homeostasis del calcio intracelular y extracelular está finamente regulada, participando en ella la hormona paratiroidea (PTH), 1,25-dihidroxitamina D [1,25 (OH)<sub>2</sub>D] o calcitriol y la calcitonina.

En países occidentales, la leche y sus derivados constituyen la mayor fuente de aporte de calcio, generalmente proveyendo entre el 36% y

el 70% del calcio dietario [14]. De acuerdo con las últimas recomendaciones de ingesta de calcio dadas por el Instituto de Medicina en 2010, estas fluctúan entre 1.000 mg y 1.200 mg para adultos menores de 50 años y mayores de 50 años, respectivamente. Inicialmente, las bajas ingestas de calcio se asociaron principalmente a deterioros en la salud ósea, no obstante que actualmente se sabe que también se relacionan a diversas patologías, tales como: diabetes, hipertensión arterial, cánceres, síndrome metabólico y obesidad [15-17]. Es así como la ingesta de calcio, en particular el aportado por los lácteos en general, ha demostrado tener ciertos beneficios en la salud humana, incluyendo un menor riesgo de desarrollar obesidad y promover la pérdida de peso corporal, especialmente durante la restricción energética [18,19].

#### 4.1. Estudios en humanos

Uno de los primeros informes que asoció de manera inversa el calcio de la dieta y peso corporal fue dado a conocer a mediados de la década de 1980, con datos provenientes de la primera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) en los EE.UU., mientras se estudiaba la asociación entre calcio e hipertensión arterial [20]. Desde entonces numerosos estudios especialmente observacionales en niños y adultos han señalado asociaciones inversas entre la ingesta de calcio aportado por leche o productos lácteos y el peso o grasa corporal [19,21], aunque otros no la encuentran [22,23]. De igual manera, estudios de intervención que analizan la relación del calcio dietario (suplementos o aportados por lácteos) y peso corporal dan resultados heterogéneos y controversiales [24,25]. Debe tenerse presente que parte de las discrepancias entre los estudios puede ser debida a que la mayoría del calcio consumido deriva normalmente de la leche y productos lácteos, por tanto, la asociación inversa observada entre el consumo de calcio y peso corporal no siempre es fácil de interpretar, dado que podría confundirse con otros componentes de la leche y derivados como las proteínas o los péptidos bioactivos, que se sabe que ejercen efectos antiobesidad. Alternativamente, la asociación negativa podría ser consecuencia de un estilo de vida más saludable entre los consumidores de leche y derivados o bien a una mala calidad de la dieta entre las personas que reportan un bajo consumo de ellos [26].

Varios estudios observacionales realizados en niños y adultos describen que aquellos con bajo consumo de calcio en la dieta (principalmente lácteos) tienen mayor peso corporal, adiposidad y riesgo de síndrome metabólico, en comparación con los que consumen mayores cantidades de calcio dietario [27,28]. Estos mismos hallazgos también han sido descritos en estudios longitudinales [24,29], pero no en todos [25,30], señalando que la administración de una dieta alta en calcio (lácteos y suplementos de

calcio) en niños y adultos tiene un rol protector sobre la ganancia de peso corporal, reduciendo peso y grasa corporal, junto con mejorar algunos parámetros metabólicos (perfil lipídico, glicemia e insulinosensibilidad) en comparación al grupo control con bajas cantidades de calcio dietario. A su vez, Zemel y cols, han reportado en varios estudios randomizados [24,31,32] realizados en humanos, que una alta ingesta de calcio a través de suplementos o leche y productos lácteos se acompaña de una mayor baja de peso y grasa corporal cuando son expuestos a dietas energéticas restrictivas. Ellos encontraron que en pacientes adultos afroamericanos obesos el aumento de la ingesta de calcio en la dieta de ~400 a ~1.000 mg / día durante 1 año a través de una dieta suplementada con yogurt (2 tazas por día) condujo a una reducción de 4,9 kg en la masa grasa corporal [33]. Sin embargo, otros autores no encuentran que la suplementación con calcio elemental (con o sin vitamina D) modifique el peso o la grasa corporal [25,30,34]. Yanovski y cols 2009 [35] reportan que la suplementación con calcio elemental, 1.500 mg / día, administrada en 2 dosis con las comidas, no alteró sustancialmente el aumento de peso o grasa corporal durante 2 años en 170 adultos con sobrepeso u obesidad versus el grupo placebo (170 sujetos). Chandler y cols 2015 [34], analizando 26 ensayos clínicos aleatorios en los cuales se administró vitamina D sola, calcio solo o bien ambos, con un total de 42.430 participantes y con una duración promedio de 12 meses, tampoco encuentran que estos tengan algún efecto sobre el peso y grasa corporal.

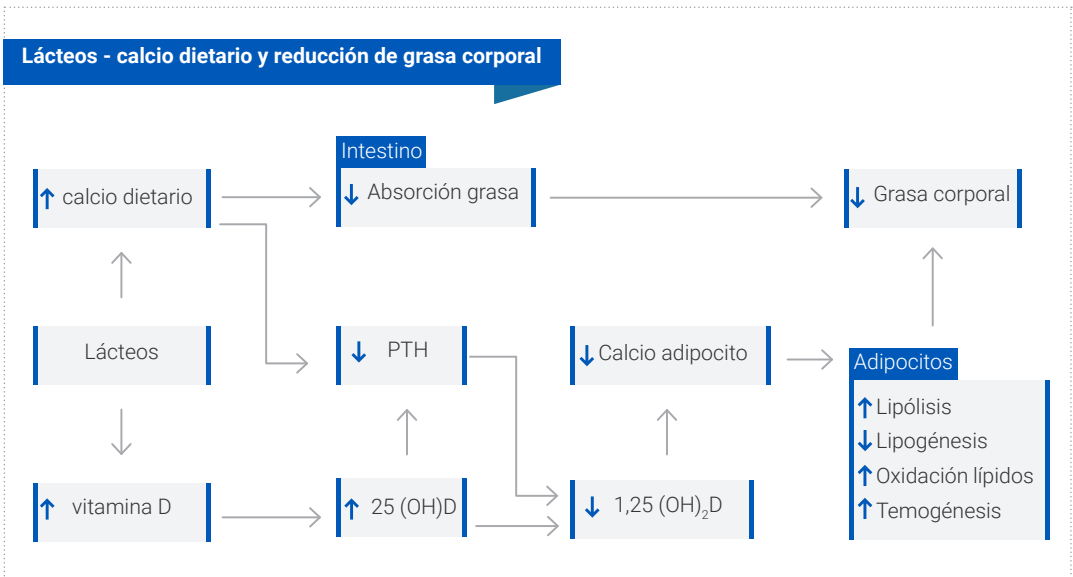
Los estudios que reportan que la ingesta de calcio se asocia a menor peso y grasa corporal, son mayoritariamente observados con el consumo de calcio en lácteos (de cualquier tipo) más que con la suplementación de calcio (tabletas), sugiriendo que probablemente otros componentes de la leche de vaca pudieran estar contribuyendo a su mayor efecto antiobesidad [36]. Por tanto, la procedencia del calcio consumido (lácteo o no lácteo) parece ser importante, a lo

que habría que sumarle la formulación de la preparación farmacéutica y la dosis administrada. También se ha señalado que es posible que la suplementación con calcio tenga efectos más pronunciados sobre el peso y grasa corporal en sujetos que tengan ingestas iniciales más bajas de calcio (< 500 mg/día), como fue el caso reportado por algunos estudios [33]. Es de interés señalar que la mayor parte de los estudios en humanos que analizan la asociación entre ingesta de calcio y peso corporal, no fueron diseñados específicamente para tal objetivo, existiendo claras diferencias metodológicas que pudieran explicar las discrepancias en sus resultados, requiriendo aún más estudios para obtener conclusiones definitivas sobre el rol del calcio en la regulación del peso corporal.

#### 4.2. Mecanismos implicados

Se han propuesto varios mecanismos que pu-

dieran explicar la acción antiobesidad del calcio dietario, aunque se desconoce la manera exacta como este puede regular el balance energético y promover la pérdida de peso corporal. Dentro de estos, dos son los más aceptados y estudiados. En primer lugar, a través de la regulación adecuada de los niveles circulantes de vitamina D activa [1,25(OH)<sub>2</sub>D] por la PTH, evitando con ello la sobrecarga de calcio intra-adipocitario y, en segundo lugar, mediante la reducción de la absorción intestinal de las grasas dietarias, favoreciendo así una mayor pérdida de grasa fecal [37,38] (Figura 2). Además, se ha descrito que el calcio pudiera intervenir en el control del apetito, aunque esta acción es menos clara [39]. Todos estos efectos antiobesidad del calcio y, posiblemente, otros aún desconocidos no son mutuamente excluyentes y pueden coexistir.



**Figura 2.** Lácteos, calcio dietario y reducción de grasa corporal. Son múltiples los mecanismos propuestos por los cuales el calcio dietario especialmente aportado por los lácteos (leche y derivados) reduce la grasa corporal y previene el desarrollo de obesidad. Dos mecanismos son los principales, por una parte, un aporte adecuado de calcio regula las concentra-

ciones de hormona paratiroidea (PTH) y de vitamina D activa [1,25(OH)<sub>2</sub>D], evitando con ello la sobrecarga de calcio intra-adipocitario y, por otra, reduciendo la absorción intestinal de grasas dietarias al formar jabones con el calcio y eliminarlas por las heces. Ambos efectos del calcio contribuyen a la reducción de la grasa y peso corporal.

### 4.3. Calcio y regulación de la adipogénesis, lipogénesis y lipólisis

La asociación inversa existente entre ingesta de calcio dietario, peso corporal y porcentaje de grasa corporal, se ha propuesto que sería consecuencia de que una baja ingesta de calcio incrementaría los niveles circulantes de PTH y de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (calcitriol), lo cual estimularía el pasaje de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) al interior del adipocito, favoreciendo con ello la expresión de genes que promueven, por una parte, la adipogénesis y lipogénesis *de novo* y, por otra, reducen la lipólisis y termogénesis, resultando en un mayor almacenamiento de triglicéridos y, por ende, en un aumento de la grasa corporal [40] (**Figura 2**). El aumento de calcio intracelular, a pesar de una baja concentración de calcio plasmático, se conoce como la “paradoja del calcio” y se considera la base para el desarrollo de varias patologías relacionadas con su deficiencia y su bajo consumo [41]. El efecto anti-lipolítico del calcio es debido a la activación directa de la enzima fosfodiesterasa 3B, resultando en una disminución en el AMPc y, por tanto, en una menor activación de la lipasa hormosensible, enzima encargada de la hidrólisis de los triglicéridos intra-adipocitarios [42]. Así, el incremento del calcio en el adipocito y células precursoras adiposas ejerce múltiples acciones metabólicas finamente reguladas y coordinadas, destinadas fundamentalmente a promover la expansión del tejido graso (hiperplasia e hipertrofia). Contrariamente, una alta ingesta de calcio reduciría la PTH y la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  circulantes, disminuyendo con ello el pasaje de calcio al interior del adipocito, inhibiendo la adipogénesis y lipogénesis *de novo* y estimulando la lipólisis, oxidación grasa, termogénesis y apoptosis en precursores adipocitarios, contribuyendo todo ello a la reducción de la grasa y peso corporal.

### 4.4. Calcio y regulación de la termogénesis

En cuanto al efecto termogénico del calcio, este ha sido descrito en animales, no siendo

concluyente en humanos [43]. Pareciera estar mediado por un incremento en la expresión de la proteína desacoplante-2 (UCP2) en los adipocitos, derivada de la supresión de la incorporación de calcio inducido por la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , conduciendo a un aumento del gasto energético al disminuir la eficiencia metabólica energética [44]. Sin embargo, el rol de la UCP2 en la termogénesis no está claro y, por tanto, no se descarta que en el efecto termogénico observado con el calcio pudieran estar involucrados otros mecanismos aún no identificados. En concordancia con lo anterior, recientemente se ha descrito que la suplementación de calcio en el agua a animales activa la termogénesis en el tejido adiposo pardo y el pardeamiento en tejido adiposo blanco [45].

### 4.5. Calcio y excreción fecal de grasas

Un segundo mecanismo por el cual el calcio dietario pudiera tener efectos antiobesidad sería a través de la disminución de la absorción intestinal de las grasas dietarias, incrementando su excreción fecal [46] (**Figura 2**). El calcio dietario es capaz de unirse a los ácidos grasos en el lumen intestinal, formando jabones insolubles o bien crear precipitados con fosfato y ácidos biliares, disminuyendo su digestión y absorción intestinal favoreciendo su eliminación que, de acuerdo a algunos estudios, pudiera ser hasta 2,5 veces más la excreción de grasa fecal con dietas altas en calcio (1.800 mg/diarios) [38]. Los datos disponibles en humanos indican que una ingesta de calcio de alrededor de 1.200 mg diarios provenientes de leche y derivados da como resultado un aumento de la excreción de grasa fecal de aproximadamente 5 g diarios, equivalente a 45 kcal / día, contribuyendo a un balance energético negativo [47]. Si bien se requieren mayores estudios a largo plazo para establecer su real contribución a la pérdida de peso corporal, el calcio dietario podría ser potencialmente relevante para la prevención o reducción del peso al promover la excreción de grasa fecal, siendo en este aspecto más efectivo cuando proviene de leche o



productos lácteos que de una suplementación. Los resultados sugieren que la grasa debe consumirse con calcio en la misma comida para que se incremente su excreción fecal.

#### 4.6. Calcio y distribución de la grasa corporal

Se ha señalado que niveles elevados de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  redistribuiría la grasa corporal hacia la región abdominal, probablemente a través de la estimulación del cortisol. En un estudio [24] realizado en pacientes obesos con restricción calórica (-500 kcal/día), se observó una diferencia significativa (más del doble) en la pérdida de grasa abdominal (evaluada con absorciometría de rayos X de energía dual) cuando la dieta se suplementaba con calcio (carbonato de calcio 800 mg/día) o se le daba una dieta alta en lácteos (1.200 a 1.300 mg de calcio/día) en comparación a una dieta estándar (400 a 500 mg de calcio/día dietético suplementado con placebo). Los participantes en la dieta baja en calcio (dieta estándar) perdieron  $5,3 \pm 2,3\%$  de la grasa abdominal en comparación con una pérdida de  $12,9 \pm 2,2\%$  y  $14,0 \pm 2,3\%$  en la dieta alta en calcio y alta en lácteos respectivamente. Si bien, esos datos no permiten distinguir la pérdida de grasa subcutánea de la visceral específicamente, la pérdida de grasa troncal o abdominal es altamente sugerente de pérdida o movilización de la grasa visceral [24].

El mecanismo por el cual el calcio en la dieta, además de acelerar la pérdida de peso y grasa corporal, secundaria a la restricción calórica, acentúa la reducción de grasa abdominal es desconocido, pero pareciera interferir con la producción autocrina de cortisol por el tejido adiposo [48]. Ello, avalado por el hallazgo que el aumento de calcio intracelular utilizando una variedad de agonistas, incluyendo  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , resulta en un aumento significativo de la producción de cortisol en los adipocitos humanos [49]. También se ha sugerido que el efecto más pronunciado del calcio a nivel de grasa visceral podría deberse a que esta es metabólicamente más activa y más

sensible a la lipólisis que otros depósitos grasos.

#### 4.7. Calcio y regulación del apetito

En cuanto a la acción reductora del apetito por el calcio, no existe consenso en su reporte, siendo descrita por unos pocos estudios de intervención en humanos, señalando que el consumo de calcio a través de suplementos sin y con vitamina D o lácteos disminuye la sensación de hambre y potencia la saciedad, incluso en personas con sobrepeso u obesidad que están en tratamiento con una dieta hipocalórica para perder peso [50]. Por otra parte, estudios en animales señalan que las dietas bajas en calcio alteran el apetito, induciendo un mecanismo compensatorio que conduce a consumir una mayor cantidad de productos específicamente ricos en calcio, teniendo como consecuencia un sobreconsumo energético total [51]. Se desconoce los mecanismos exactos por los cuales el calcio dietario pudiera reducir la ingesta alimentaria, proponiéndose que pudiera ser mediado por su participación en el incremento de algunas hormonas anorexígenas, tales como el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), leptina y péptido YY(PPY) [52,53].

### 5. Proteínas de suero de leche

La leche de vaca contiene aproximadamente un 3,5% de proteínas, de las cuales el 80% son caseína y un 20% de proteína de suero, una mezcla de proteínas aisladas del suero (especialmente  $\beta$ -lactoglobulina,  $\alpha$ -lactalbúmina, albúmina de suero bovino e inmunoglobulinas), siendo reconocidas cada vez más las propiedades biológicas de muchos péptidos derivados de ellas por acción de enzimas digestivas o por proteinasas producidas por lactobacilos durante la fermentación de la leche, pudiendo modificar positivamente la fisiología y el metabolismo humano [54]. Las proteínas, en general, desempeñan un rol importante no solo en funciones metabólicas y fisioló-

gicas, sino también en la regulación del apetito, la ingesta de alimentos y el peso y composición corporal. Existe suficiente información en cuanto a que la ingesta de proteínas en condiciones isoenergéticas promueve una mayor saciedad y gasto energético en comparación a los carbohidratos y grasas, limitando así la ingesta alimentaria y facilitando la pérdida de peso corporal [55]. Actualmente existe algún grado de evidencia que indica que el nivel de saciedad es dependiente no solo de la cantidad de proteínas consumidas sino también de la fuente de donde provengan, existiendo diferencias entre ellas, aunque esto último es aún un punto discutible [56].

Entre los componentes lácteos, las proteínas desempeñan el principal rol en la saciedad y varios estudios señalan que la proteína de suero tiene un mayor efecto de saciedad cuando se le compara con proteínas derivadas de otras fuentes, sin embargo, como se mencionó, existen controversias al respecto. Ello se explicaría a que la proteína de suero entrega una fuente concentrada de aminoácidos de cadena ramificada, particularmente L-leucina, los cuales incrementan la saciedad a corto y largo plazo, activando el objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR) hipotalámico, además de estimular la síntesis proteica y preservar la masa muscular en los regímenes de baja de peso [57]. Igualmente, estos aminoácidos en el intestino estimulan la liberación de enterohormonas anorexígenas, tales como la colecistoquinina (CCK), GLP-1 y PYY, las cuales actuando de manera directa en el cerebro, o bien indirecta a través de aferencias vagales, contribuyen asimismo al efecto anorexígeno de la proteína de suero [58] (**Figura 1**). Del mismo modo, se ha señalado que la proteína de suero disminuye la secreción de la hormona orexígena ghrelina [59]. Aunque todos estos efectos hormonales beneficiosos sobre el control del peso corporal son atribuidos a la proteína de suero, parece ser que la caseína también contribuiría a ellos, existiendo una acción sinérgica. Es de interés señalar que la leche tiene mayor poder de saciedad cuando se le compara con cada una de

estas proteínas por separado, sugiriendo que los alimentos son más efectivos que las proteínas y/o nutrientes de manera aislada y que también la mayor ingesta de proteínas proveniente de los productos lácteos contribuye al mantenimiento de la masa magra.

Por otra parte, se ha propuesto que los péptidos bioactivos de la leche y productos lácteos, contenidos en su gran mayoría en la proteína de suero, están involucrados en los efectos beneficiosos reductores de la grasa corporal, modificando positivamente el metabolismo lipídico adipocitario, especialmente a través de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Es conocido que la angiotensina II además de sus acciones vasoconstrictoras, regula parcialmente la adipogénesis (diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros) y la lipogénesis (síntesis de ácidos grasos y triglicéridos) [60] (**Figura 1**). Estudios en animales y sujetos hipertensos han mostrado que los inhibidores de la ECA atenúan levemente la obesidad, mientras que a nivel adipocitario, reducen su tamaño, incrementando el número de adipocitos más pequeños y funcionales [61]. No se descarta además que estos péptidos bioactivos también modifiquen la actividad del sistema renina angiotensina adipocitario, participando por esta vía inhibitoria local a intensificar sus efectos antiobesidad. Debe destacarse que la proteína de suero tiene igualmente acciones benéficas sobre algunas comorbilidades de la obesidad como hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. Las acciones antihipertensivas son consecuencia de inhibir la actividad de la ECA, reduciendo con ello la actividad del sistema renina angiotensina, mientras que las antidiabéticas son derivadas de sus efectos insulínotropicos al estimular la secreción de insulina por medio de sus aminoácidos de cadena ramificada (isoleucina, leucina y valina) y por un incremento de las incretinas estimuladas por sus péptidos bioactivos, que además inhiben la enzima dipeptidil peptidasa -4 (DPP-4), reduciendo así los niveles de glicemia [62].

## 6. Ácido linoleico conjugado

El ácido linoleico conjugado (C18:2, *cis*-9, *trans*-11), conocido popularmente como CLA, se refiere a un grupo de isómeros naturales de ácido linoleico que se producen por la biohidrogenación del ácido linoleico por bacterias del rumen de los animales y que por tanto están presentes en las grasas de ruminantes (carnes) y productos lácteos, constituyendo estos la fuente natural principal de CLA en la dieta humana (75 - 90%). La proporción de CLA en la grasa de la leche depende de la alimentación de las vacas. El CLA a pesar de ser un ácido graso *trans*, se le han atribuido múltiples propiedades beneficiosas para la salud tales como: acciones antiaterogénicas, antihipertensivas, anticancerígenas, antidiabéticas y antiobesidad, entre otras [63]. Se ha postulado, por tanto, que el CLA de los lácteos pudiera también estar colaborando en los potenciales efectos antiobesidad de ellos. Especialmente en animales y en algunos estudios en humanos, se ha encontrado que la suplementación con CLA incrementa el gasto energético, la lipólisis, la oxidación de ácidos grasos y la apoptosis adipocitaria y reduce la captación de ácidos grasos adipocitarios, la adipogénesis, lipogénesis y, posiblemente, el apetito [64] (**Figura 1**). También se ha sugerido que el CLA podría modular positivamente la microbiota intestinal [63]. Se requiere más investigación para valorar la real contribución del CLA de los lácteos en el control de la adiposidad y peso corporal en humanos.

## 7. Ácidos grasos de cadena media

Algunas investigaciones señalan que los ácidos grasos de cadena media (C8 -12) tienen una alta tasa de oxidación y podrían prevenir el desarrollo de obesidad. La leche contiene naturalmente ácidos grasos de cadena media y un incremento en su ingesta se ha asociado a una disminución de la lipogénesis y síntesis de trigli-

céridos, al igual que una regulación negativa de los genes adipogénicos y del receptor activador de la proliferación peroxisomal gamma (PPAR $\gamma$ ) [65]. Además, se ha descrito para algunos ácidos grasos de cadena media un alto efecto de saciedad.

## 8. Lácteos ¿Altos o bajos en grasa?

La leche y derivados bajos en grasa generalmente se recomiendan para adultos y niños mayores de dos años como una estrategia para reducir el riesgo de obesidad [66]. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que el consumo de leche y productos lácteos enteros puede, de hecho, proteger contra la obesidad. En efecto, contrariamente a la creencia popular las investigaciones no avalan que la leche y los productos lácteos bajos en grasa o descremados sean más beneficiosos para la salud, incluyendo el control del peso corporal, que los normales en grasa.

La presunción que la leche y los productos lácteos bajos o sin grasa son más recomendables, se basa en dos principios: en primer lugar, que el menor contenido energético conlleva un menor riesgo de ganancia de peso corporal y, en segundo lugar, que el menor consumo de grasas saturadas sería beneficioso para la salud cardiovascular. No obstante, los estudios al respecto no sustentan estas presunciones, sugiriendo que estos no contribuirían al desarrollo de la obesidad ni a la enfermedad cardiometabólica [67,68]. En cuanto a la repercusión de la leche y productos lácteos en el peso corporal, diferentes estudios que examinan tal asociación, tanto en adultos como en niños, señalan que los reducidos en grasa no son más beneficiosos para el control del peso corporal que los altos en grasa e incluso algunos reportes encuentran que estos últimos podrían ser aún más recomendables [67,68]. Es posible que ello se deba a la menor palatabilidad y poder de saciedad de la leche y lácteos bajos en grasa, lo que conduciría a una respuesta compensatoria incrementando en exceso el consu-

mo de alimentos extras y, con ello, la ganancia de peso corporal, lo que explicaría tasas iguales o mayores de aumento de peso con leche y productos lácteos bajos en grasa en comparación a aquellos que los consumen enteros [69-71].

Un estudio prospectivo realizado en  $\geq 45$  años, de peso normal, que formaron parte del *Women's Health Study*, libres de enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes tipo 2 al inicio de la investigación y seguidas durante 11,2 años, mostró que aquellas que consumían mayores cantidades de leche y productos lácteos altos en grasa tenían un 8% menos de probabilidades de desarrollar sobrepeso u obesidad con el tiempo, en comparación con las que consumían bajos en grasa [72]. Resultados similares han sido hallados en niños donde la leche y lácteos enteros protegerían contra la obesidad [73,74]. Un estudio en 145 niños latinos de 3 años de edad encontró que un mayor consumo de leche entera o alta en grasa se asociaba con un menor riesgo de presentar obesidad severa (IMC  $\geq$  percentil 99) a esa edad [75]. Los niños con obesidad severa tenían una ingesta media más baja de grasa láctea (5,3 g frente a 8,9 g) y bebían menos leche (79% versus 95% para los niños sin obesidad severa ( $p < 0,01$ )) [75]. Con respecto a la asociación entre consumo de leche y lácteos enteros y enfermedad cardiovascular, varios estudios recientes señalan un efecto neutro o incluso un menor riesgo de mortalidad global y cardiovascular en aquellos que ingieren mayores cantidades diarias, en comparación a quienes los consumen desgrasados, cuestionando investigaciones anteriores que mostraban una asociación positiva, atribuida especialmente a la elevación del colesterol LDL determinada por los ácidos grasos saturados [76,77]. En resumen, los resultados de los estudios si bien no son del todo concluyentes, un número importante de ellos señala que la grasa de la leche y derivados lácteos no contribuiría a incrementar el riesgo de obesidad y enfermedad cardiovascular en un contexto de alimentación habitual y que incluso podrían disminuir el riesgo a desarrollarlas.

## 9. Conclusión

El consumo de leche y productos lácteos de manera regular se ha asociado con un menor peso corporal y ganancia de peso a través del tiempo, tanto en niños como en adultos, sugiriendo que podría ser una medida nutricional útil para la prevención de la obesidad, atribuyéndose los efectos antiobesidad mayoritariamente al calcio y proteína de suero de leche. No obstante, dada la heterogeneidad de los estudios dificulta obtener conclusiones definitivas, necesitándose especialmente más ensayos aleatorizados a largo plazo para comprender mejor el rol de la leche y productos lácteos en la prevención del aumento de peso y reducción del riesgo de sobrepeso u obesidad. Por otra parte, no se encontró que la leche de vaca y productos lácteos bajos en grasa fueran más efectivos para el control de peso corporal que los altos en grasa.

## Referencias

1. Rohde, K. y cols. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism* 2019;92:37-50.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387:1377-196.
3. World Health Organization (2016) Obesity and overweight: fact sheet (updated). <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
4. Louie, J.C.Y. y cols. Dairy consumption and overweight and obesity: a systematic review of prospective cohort studies. *Obes. Rev.* 2011;12:e582-92.
5. Lu, L. y cols. Long-term association between dairy consumption and risk of childhood obesity: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016;70:414-23.
6. Rosell, M. y cols. Association between dairy food consumption and weight change over 9 y in 19 352 perimenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84:1481-88.
7. Chen, M. y cols. Effects of dairy intake on body weight and fat: a meta-analysis of randomized

- controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012;96:735-47.
8. Berkey, C. y cols. Milk, dairy fat, dietary calcium, and weight gain. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2005;159:543-50.
  9. Lau, E.M.C. y cols. Milk supplementation of the diet by postmenopausal Chinese women on a low calcium intake retards bone loss. *J. Bone Miner. Res.* 2001;16:1704-09.
  10. Barr, S.I. y cols. Effects of increased consumption of fluid milk on energy and nutrient intake, body weight, and cardiovascular risk factors in healthy older adults. *J. Am. Diet. Assoc.* 2000;100:810-17.
  11. Blucher, S. y cols. Insulin-like growth factor-I, growth hormone and insulin in white adipose tissue. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;19:577-87.
  12. Moreno, L. y cols. Dairy products, yogurt consumption, and cardiometabolic risk in children and adolescents. *Nutr. Rev.* 2015;73:8-14.
  13. Institute of Medicine of the National Academies (US). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
  14. Feskanich, D. y cols. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:504-11.
  15. Zemel, M.B. Calcium modulation of hypertension and obesity: mechanisms and implications. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001;20:428S-435S; discussion 440S-442S.
  16. Zemel, M.B. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol. Cell. Biochem.* 1998;188:129-36.
  17. Wu, K. y cols. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002;94:437-46.
  18. Beydoun, M.A. y cols. Ethnic differences in dairy and related nutrient consumption among US adults and their association with obesity, central obesity, and the metabolic syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;87:191.
  19. Jacqmain, M. y cols. Calcium intake, body composition, and lipoprotein-lipid concentrations in adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:1448-152.
  20. Mccarron, D.A. y cols. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science* 1984;224:1392-198.
  21. Lin, Y.C. y cols. Dairy calcium is related to changes in body composition during a two-year exercise intervention in young women. *J. Am. Coll. Nutr.* 2000;19:754-60.
  22. Kamycheva, E. y cols. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *J. Nutr.* 2003;133:102-6.
  23. Rajpathak, S.N. y cols. Calcium and dairy intakes in relation to long-term weight gain in US men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;83:559-66.
  24. Zemel, M.B. y cols. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes. Res.* 2004;12:582-90.
  25. Trowman, R. y cols. A systematic review of the effects of calcium supplementation on body weight. *Br. J. Nutr.* 2006;95:1033-38.
  26. Astrup, A. The role of calcium in energy balance and obesity: the search for mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;88:873-74.
  27. Pereira, M.A. y cols. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 2002;287:2081-89.
  28. Loos, R.J. y cols. Calcium intake is associated with adiposity in Black and White men and White women of the HERITAGE Family Study. *J. Nutr.* 2004;134:1772-78.
  29. Davies, K.M. y cols. Calcium intake and body weight. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:4635-38.
  30. Lorenzen, J.K. y cols. Calcium supplementation for 1 y does not reduce body weight or fat mass in young girls. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;83:18-23.
  31. Zemel, M.B. y cols. Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. *Int. J. Obes. (Lond)* 2005;29:391-97.
  32. Zemel, M.B. y cols. Effects of calcium and dairy on body composition and weight loss in African American adults. *Obes. Res.* 2005;13:1218-25.
  33. Zemel, M.B. y cols. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000;14:1132-38.
  34. Chandler, P.D. y cols. Effect of vitamin D supplementation alone or with calcium on adiposity measures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Rev.* 2015;73:577-93.
  35. Yanovski, J.A. y cols. Effects of calcium supplementation on body weight and adiposity in overweight and obese adults: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009;150:821-29.
  36. Dougkas, A. y cols. Associations between dairy consumption and body weight: a review of the evidence and underlying mechanisms. *Nutr. Res. Rev.* 2011;24:72-95.
  37. Boon, N. y cols. An intervention study of the effects of calcium intake on faecal fat excretion, energy metabolism and adipose tissue mRNA expression of lipid-metabolism related proteins. *Int. J. Obes.* 2007;31:1704-12.
  38. Jacobsen, R. y cols. Effect of short-term high dietary calcium intake on 24-h energy expenditure, fat oxidation, and fecal fat excretion. *Int. J. Obes.* 2005;29:292-301.
  39. Gilbert, J.A. y cols. Milk supplementation facilitates appetite control in obese women during

- weight loss: a randomised, single-blind, placebo-controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2011;105:133-43.
40. Zemel, M.B. and Sun, X. Calcitriol and energy metabolism. *Nutr. Rev.* 2008;66:S139-SS46.
  41. Fujita, T. and Palmieri, G.M. Calcium paradox disease: calcium deficiency prompting secondary hyperparathyroidism and cellular calcium overload. *J. Bone Miner. Metab.* 2000;18:109-25.
  42. Xue, B. y cols. Mechanism of intracellular calcium ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) inhibition of lipolysis in human adipocytes. *FASEB J* 2001;15:2527-29.
  43. Melanson, E.L. y cols. Effect of low- and high-calcium dairy-based diets on macronutrient oxidation in humans. *Obesity Res.* 2005;13:2102-12.
  44. Shi, H. y cols. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *FASEB J* 2002;16:1808-10.
  45. Zhang, F. y cols. Calcium supplementation alleviates high-fat diet-induced estrous cycle irregularity and subfertility associated with concomitantly enhanced thermogenesis of brown adipose tissue and browning of white adipose tissue. *J. Agric. Food Chem.* 2019;67:7073-81.
  46. Denke, M.A. y cols. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J. Nutr.* 1993;123:1047-53.
  47. Christensen, R. y cols. Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes. Rev.* 2009;10:475-86.
  48. Seckl, J.R. and Walker, B.R. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1- $\alpha$  tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. *Endocrinology* 2001;142:1371-76.
  49. Zemel, M.B. and Sobhani, T. Intracellular calcium modulation of cortisol production in human adipocytes. *FASEB J* 2003;17:A323. (abstr).
  50. Major, G.C. y cols. Calcium plus vitamin D supplementation and fat mass loss in female very low-calcium consumers: potential link with a calcium-specific appetite control. *Br. J. Nutr.* 2009;101:659-63.
  51. Lorenzen, J.K. y cols. Effect of dairy calcium or supplementary calcium intake on postprandial fat metabolism, appetite, and subsequent energy intake. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;85:678-87.
  52. Tordoff, M.G. Calcium: taste, intake, and appetite. *Physiol. Rev.* 2001;81:1567-97.
  53. Ping-Delfos, W.C. and Soares, M. Diet induced thermogenesis, fat oxidation and food intake following sequential meals: influence of calcium and vitamin D. *Clin. Nutr.* 2011;20:376-83.
  54. Aimutis, W.R. Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticarcinogenesis. *J. Nutr.* 2004;13:989S-95S.
  55. Westerterp-Plantenga, M.S. The significance of protein in food intake and body weight regulation. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2003;6:635-38.
  56. Anderson, G.H. y cols. Protein source, quantity, and time of consumption determine the effect of proteins on short-term food intake in young men. *J. Nutr.* 2014;134:3011-15.
  57. Marette, A. and Picard-Deland, E. Yogurt consumption and impact on health: focus on children and cardiometabolic risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99:1243S-47S.
  58. Fromentin, G. y cols. Peripheral and central mechanisms involved in the control of food intake by dietary amino acids and proteins. *Nutr Res Rev* 2012;25:29-39.
  59. Sousa, G.T. y cols. Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. *Lipids Health Dis.* 2012;11:67.
  60. Morris, K. y cols. Dietary and hormonal regulation of the mammalian FA synthase gene. In: Moustaid-Moussa N, Berdanier CD, eds. *Nutrient-Gene Interactions in Health and Disease*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2001.
  61. Sharma, A.M. y cols. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002;40:609-11.
  62. Adams, R.L. and Broughton, K.S. Insulinotropic effects of whey: mechanisms of action, recent clinical trials, and clinical applications. *Ann. Nutr. Metab.* 2016;69:56-63.
  63. den Hartigh L.J. Conjugated linoleic acid effects on cancer, obesity, and atherosclerosis: a review of pre-clinical and human trials with current perspectives. *Nutrients* 2019;11. pii: E370.
  64. Park Y, and Pariza, M. Mechanisms of body fat modulation by conjugated linoleic acid (CLA). *Food International Research* 2007;40:311-23.
  65. Moussavi, N. y cols. Is obesity related to the type of dietary fatty acids? An ecological study. *Public Health Nutr.* 2008;11:1149-55.
  66. Gidding, S.S. y cols. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics* 2006;117:544-59.
  67. Ludwig, D.S. and Willett, W. Three daily servings of reduced-fat milk: An evidence-based recommendation? *JAMA Pediatr* 2013;167:788-89.
  68. Louie, J.C.Y. y cols. Dairy consumption and overweight and obesity: A systematic review of prospective cohort studies. *Obes. Rev.* 2011;12:e582-92.
  69. Mozaffarian, D. y cols. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N. Engl. J. Med* 2011;364:2392-404.
  70. Scharf, R.J. y cols. Longitudinal evaluation of milk type consumed and weight status in preschoolers. *Arch. Dis. Child.* 2013;98:335-40.
  71. Berkey, C.S. y cols. Milk, dairy fat, dietary calcium, and weight gain: a longitudinal study of adoles-

- cents. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2005;159:543-50.
72. Rautiainen, S. y cols. Dairy consumption in association with weight change and risk of becoming overweight or obese in middle-aged and older women: a prospective cohort study. Am. J. Clin. Nutr. 2016;103:979-88.
73. Huh, S.Y. cols. Prospective association between milk intake and adiposity in preschool-aged children. J. Am. Diet. Assoc. 2010;110:563-70.
74. Scharf, R.J. y cols. Longitudinal evaluation of milk type consumed and weight status in preschoolers. Arch. Dis. Child. 2013;98:335-40.
75. Beck, A.L. y cols. Full fat milk consumption protects against severe childhood obesity in Latinos. Prev. Med. Rep. 2017;8:1-5.
76. Malhotra A. Saturated fat is not the major issue. BMJ 2013;347:f6340.
77. Chowdhury, R. y cols. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. Ann. Intern. Med. 2014;160:398-406.

**Resumen**

Las enfermedades cardiovasculares son un conjunto de alteraciones del corazón y de los vasos sanguíneos, que constituyen la primera causa de muerte a nivel mundial: se estima que 17,9 millones de personas murieron por esta causa en 2016, lo cual representa el 31% de las muertes en todo el mundo. Por lo anterior, es de vital importancia implementar intervenciones que puedan contribuir a disminuir el riesgo de desarrollar estas enfermedades. Una alimentación saludable se encuentra dentro de los factores que podrían disminuir el riesgo de desarrollar estas patologías. A pesar que pueden existir variaciones culturales respecto a lo que se considera una alimentación saludable. En varios países, dentro de las guías alimentarias orientadas a lograr este objetivo, se recomienda la ingesta de lácteos. La revisión realizada muestra que el consumo de lácteos tiene un probable efecto protector frente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La evidencia científica ha mostrado un menor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares mayores y accidente cerebrovascular. Aunque su efecto es de pequeña cuantía, en general no se evidencia un aumento del riesgo cardiovascular asociado a su consumo, incluso en el caso de lácteos enteros. Algunos de los mecanismos que podrían estar relacionados con el consumo de lácteos y la salud cardiovascular son la presencia de proteínas y grasas lácteas, los probióticos y vitamina K en los lácteos fermentados, y la membrana del glóbulo de grasa láctea.

**Palabras claves:**

Enfermedades cardiovasculares, lácteos, grasa láctea, fermentación.

**1. Introducción**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de alteraciones del corazón y de los vasos sanguíneos, entre las que se incluyen: cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares, arteriopatías periféricas, cardiopatía reumática, cardiopatías congénitas, insuficiencia cardíaca, trombosis venosas profundas y embolias pulmonares [1]. En la actualidad constituyen la primera causa de mortalidad a nivel mundial:

en 2016 se estima que por esta causa murieron 17,9 millones de personas, lo que equivale a un 31% de todas las muertes registradas en el mundo [1]. Más del 80% de las muertes por ECV ocurren en países de ingresos medios y bajos [2].

Tanto la hipertensión arterial [3], cuya eliminación permitiría reducir la mortalidad por ECV en 30,4% en hombres y 38% en mujeres [4] como la hipercolesterolemia, favorecen el desarrollo de algunas ECV, principalmente vía desarrollo de aterosclerosis. Las ECV ateroscleróticas (ECVa)



se producen por un proceso inflamatorio de las arterias, asociado con alteraciones en el metabolismo de los lípidos y otras alteraciones metabólicas. Las dos principales ECVa son la cardiopatía coronaria y el accidente cerebrovascular (principalmente el isquémico) [5]. La cardiopatía coronaria y el accidente cerebrovascular (ACV) son la primera y tercera causa de muerte a nivel mundial, respectivamente [6].

La hipercolesterolemia se considera uno de los principales gatillantes de la aterosclerosis [7], especialmente cuando existe un aumento del colesterol LDL (C-LDL), que altera la permeabilidad celular y en forma progresiva afecta las paredes arteriales [5]. Los monocitos circulantes se adhieren a las células endoteliales que expresan moléculas de adhesión, produciéndose una migración vía diapédesis al espacio subendotelial; en este espacio, los monocitos adquieren características de macrófagos y se convierten en células espumosas. Las partículas de LDL se oxidan en el espacio subendotelial y se vuelven fuertes quimioatrayentes, lo cual aumenta la acumulación masiva de colesterol intracelular, a través de la expresión de receptores de scavenger por los macrófagos que unen lipoproteínas nativas y modificadas, lo que resulta finalmente en una cascada de modificaciones vasculares, que se expresan clínicamente como una estenosis del vaso afectado [7]. Varios factores pueden llevar a un aumento de los niveles de C-LDL: genéticos, dieta, estilo de vida sedentario, fármacos y algunas enfermedades; la dieta tiene un efecto variable en los niveles de colesterol entre distintos sujetos, sin embargo, se ha observado que dietas altas en grasas saturadas y trans lo pueden aumentar, siendo más cuestionable el efecto del colesterol alimentario [8].

La mayoría de las ECV pueden prevenirse actuando sobre factores de riesgo comportamentales como el consumo de tabaco, las dietas desbalanceadas, la obesidad, la inactividad física y el consumo nocivo de alcohol [1]. Al ser la dieta uno de los factores que puede jugar a favor o en contra del desarrollo de estas patologías, es importante realizar una dieta saludable. Dentro de lo que se considera una alimentación saludable,

las guías alimentarias de distintos países recomiendan la ingesta de lácteos, idealmente bajos en grasas [9-14], por el alto contenido de grasas saturadas que tienen en forma natural este grupo de alimentos. La ingesta diaria recomendada es 2 a 3 porciones/día, basada principalmente en cumplir requerimientos de nutrientes, ya que los productos lácteos son buena fuente de varios minerales y vitaminas, además de proteínas de alto valor biológico [15], y en algunos casos de lácteos fermentados (por ejemplo: yogurt, leches fermentadas y queso), que contienen probióticos, pueden tener un impacto positivo en la salud [16]. El objetivo de este capítulo es analizar si la ingesta de lácteos contribuye o no a disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico. Se revisará además si tiene algún efecto el contenido de grasa y si han sido sometidos o no a un proceso de fermentación.

## 2. Lácteos y riesgo cardiovascular

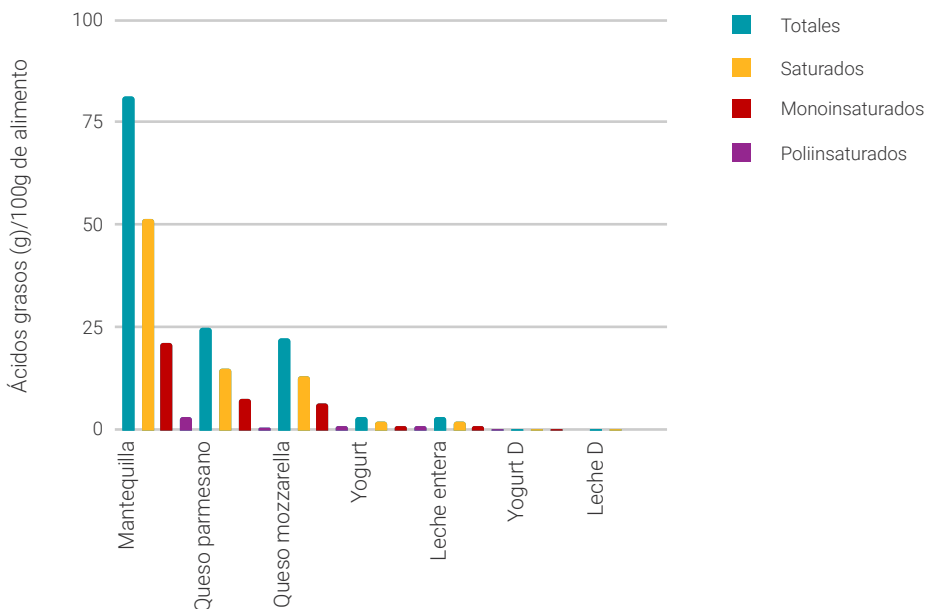
El estudio PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiology*) [17] incluyó alrededor de 130.000 sujetos (de 21 países, pertenecientes a cinco continentes, 21.652 de América del Sur), los cuales se siguieron durante 9,1 años y a los cuales se les aplicó encuestas validadas de tendencia de consumo. Los lácteos se agruparon en bajos y altos en grasas, definiéndose como porción estándar un vaso de leche, una taza de yogurt o una rebanada de queso. El resultado primario fue el compuesto de mortalidad o eventos cardiovasculares mayores (muerte por enfermedades cardiovasculares, infarto agudo al miocardio (IAM) no fatal, ACV o insuficiencia cardíaca), registrándose 10.567 eventos cardiovasculares. Se observó que una mayor ingesta de lácteos (>2 porciones por día, contra no ingesta) se asoció con un menor riesgo de: resultado compuesto (*Hazard Ratio* (HR) 0,84, IC 95%: 0,75–0,94; p=0,0004); mortalidad cardiovascular (HR 0,77, IC 95%: 0,58–1,01; p=0,029), evento cardiovascular mayor (HR 0,78, IC: 0,67–0,90; p=0,0001), y ACV (HR 0,66, IC 95%

0,53–0,82;  $p=0,0003$ ). No se observó asociación significativa con IAM. Al respecto, en las siguientes secciones se revisarán algunos nutrientes y componentes de los lácteos que podrían ser responsables de este efecto protector.

## 2.1. Proteínas

Los lácteos aportan proteínas de alta calidad biológica [18]. En el caso de la leche, 100 g contiene 3,3 g de proteínas [19], 100 g de yogurt contiene 8,1 g de proteína [20] y 100 g de queso parmesano contiene 29,6 g de proteínas [21]. Alrededor de un 80% de las proteínas de la leche corresponden a caseína y 20% a proteína del suero, ambas tienen fracciones más pequeñas, incluyendo también enzimas, factores de crecimiento y péptidos bioactivos derivados de las proteínas de los lácteos, generados durante la fermentación o vía enzimas proteolíticas durante la digestión [18,22-23]. En estudios *in vitro*, se ha observado que varios péptidos cortos derivados de la caseína y de la proteína del suero de vaca tienen una actividad inhibitoria sobre la enzima convertidora de angiotensina: esta enzima cata-

liza el paso de angiotensina I a angiotensina II, la cual es un potente vasoconstrictor, induciéndose además la liberación de aldosterona, que aumenta la concentración de sodio, llevando a un aumento de la presión arterial [23], por lo tanto, si se inhibe esta enzima, disminuye la presión arterial. En un meta-análisis [24] que incluyó 30 estudios aleatorizados que evaluaban el efecto de péptidos derivados de la caseína sobre la presión arterial, se encontró que la presión arterial disminuía en forma significativa, tanto la sistólica (PAS) bajaba -2,95 mmHg (IC 95%: -4,17– -1,73;  $p < 0,001$ ), como la diastólica (PAD) -1,51 mmHg (IC 95%: -2,21– -0,80;  $p < 0,001$ ). Al analizar subgrupos, las personas con hipertensión arterial tendieron a disminuir más la presión que las personas normotensas (PAS -3,00 (IC 95% -4,71– -1,29), PAD -1,9 (IC 95% -3,38– -0,42) y (PAS -2,68 (IC 95% -3,61 – -1,74) y PAD (-1,38 IC 95% -2,13 – -0,63), respectivamente. Sin embargo, se identificaron tanto sesgos de publicación como de efecto de estudio pequeño, por lo cual, antes de llegar a una conclusión definitiva, es necesario disponer de más evidencia.



**Figura 1.** Aporte de ácidos grasos de lácteos enteros y descremados (D: descremado).

Fuente: <https://fdc.nal.usda.gov/>

## 2.2. Grasas

El fuerte foco en los ácidos grasos saturados (AGS) como un factor de riesgo para ECV se originó en las décadas del 60 y 70, a partir de estudios ecológicos e intervenciones a corto plazo en adultos generalmente sanos y de experimentos en modelos animales, los que en conjunto entregaron un apoyo consistente a que la ingesta de AGS aumentan el colesterol total (C-total) y C-LDL, aumentando el riesgo de cardiopatía coronaria [25]. A pesar que en las guías alimentarias se recomienda que los lácteos consumidos sean bajos en grasas, en el estudio PURE citado anteriormente [17], se observó que en todos los continentes analizados se consumieron más lácteos enteros que descremados, por ejemplo, en América del Sur se consumieron 191,2 g/día de lácteos enteros y sólo 73,3 g/día de lácteos descremados. En la (**Figura 1**), se muestra el contenido de ácidos grasos de distintos productos lácteos. Como se puede observar, dentro de los lácteos enteros, los que aportan una cantidad mayor de grasas, especialmente saturadas, son la mantequilla y los quesos. Sin embargo, el efecto que se obtenga al reemplazar los AGS, va a variar según el nutriente con el que se reemplace [25], por ejemplo, si se cambia un aporte de energía determinado de hidratos de carbono (CHO), por otro equivalente de AGS, se produce un aumento del C-total y del C-LDL, pero también disminuyen los triglicéridos y aumenta el C-HDL. Por otro lado, si se consumen ácidos poliinsaturados (API) o monoinsaturados (AGMI), en reemplazo de AGS, se produce una disminución del C-total, C-LDL y ApoB. En el caso de los API, además disminuye levemente el C-HDL, y en el caso de ambos disminuyen un poco los TG. Al reemplazar ácidos grasos trans (AGT) con AGS, hay un mínimo efecto en el C-LDL, pero aumenta el C-HDL y disminuyen los TG. Por lo tanto, según el nutriente con el que se reemplacen los AGS, va a ser el efecto en el perfil lipídico, observándose el mayor beneficio cuando se reemplazan AGT por AGS (**Tabla 1**). Otro factor que influye

en el efecto de los AGS es el tipo de AGS ingerido: todos los AGS aumentan el C-HDL, pero a menor longitud de cadena, es mayor el aumento. Por otro lado, cuando se compara la ingesta del AG láurico (C12:0), mirístico (C14:0), y palmítico (C16:0) con CHO, aumenta el C-total y C-LDL, mientras que el esteárico (C18:0) no produce ese efecto. La relación C-total: C-HDL, que es un factor predictivo independiente de cardiopatía coronaria (a mayor valor, mayor riesgo) [26], si se reemplaza en equivalente de aporte de energía CHO por AG mirístico o palmítico, no se afecta en forma significativa; si se reemplaza CHO por AG esteárico disminuye en forma no significativa y si se reemplaza CHO por AG láurico, disminuye significativamente. Estos resultados sugieren poco beneficio en el riesgo de presentar ECV, si se reemplazan los AG mirístico, palmítico o esteárico con CHO y un potencial efecto deletéreo si se reemplaza ácido láurico con CHO [25]. Por otro lado, los lácteos también aportan otros tipos de AG (**Figura 1**), como los AGMI y AGPI, y trazas de AGT generados por el rumen (eje: ácido transpalmitoleico 16:1n-7). Casi el 70% de la grasa presente en la leche entera de origen sueco es saturada: 4,4% corresponde a C4:0, 2,4% a C6:0, 1,4% a C8:0, 2,7% a C10:0, 3,3% a C12:0, 10,9% a C14:0, 0,9% a C15:0, 30,6% a C16:0, 0,4% a C17:0, 12,2% a C18:0 y 0,2% a C20:0; aproximadamente 25% de los AG de la leche son monoinsaturados, 2,3% poliinsaturados (relación omega 6/omega 3 2,3) y 2,7% son ácidos grasos trans [27]. Los AGT producidos por el rumen (AGTr) son distintos a los producidos industrialmente (AGTi) en su distribución isomérica: los AGTr contienen principalmente trans11-18:1, mientras que los AGTi son principalmente trans9 (ácido elaidico) e isómeros trans10 de 18:1, sin embargo, el isómero trans10 del AG 18:1 es el principal en la leche y derivados bovinos, en el caso de ejemplares que son sometidos a condiciones de alimentación intensiva, ricas en concentrados de CHO, por el cambio de trans11 a trans10 en el rumen. Además, los AGTr están en menor cantidad en los lácteos (4-8% de los AG), mientras

que en productos industrializados el porcentaje de AGT llega hasta 61% [28]. Hay varios estudios que muestran un aumento del riesgo cardiovascular asociado al consumo de AGT [29-30], sin embargo, la evidencia respecto a si una mayor ingesta de AGTr tiene el mismo efecto, es más debatible. Un meta-análisis que incluyó estudios

aleatorizados realizados en sujetos sanos, la ingesta de AGTr no se asoció con un cambio deletéreo en marcadores de riesgo cardiovascular [31], pero faltan más estudios para corroborar la inocuidad de este tipo de AGT respecto al riesgo cardiovascular.

	CHO por AGS	AGS por AGPI	AGS por AGMI	AGT por AGS
Colesterol total	↑	↓	↓	=
Colesterol LDL	↑	↓	↓	↓
Colesterol HDL	↑	↓	=	↑
Triglicéridos	↓	↓	↓	↓

**Tabla 1.** Efecto en el perfil lipídico de la sustitución de ácidos grasos saturados (AGS) por hidratos de carbono (CHO), ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), poliinsaturados (AGPI) y trans (AGT)

CHO por AGS: se reemplazan en porcentaje equivalente de energía CHO por AGS; AGS por AGPI: se reemplazan en porcentaje equivalente de energía AGS por AGPI; AGS por AGMI: se re-

emplazan en porcentaje equivalente de energía AGS por AGMI; AGS por AGT: se reemplazan en porcentaje equivalente de energía AGT por AGS. Flecha tamaño normal: mayor magnitud del cambio; flecha pequeña: menor magnitud del cambio; =: sin cambios. (Adaptado: Micha R, Mozaffarian D. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids*. 2010; 45:893-905).

En el estudio PURE [17], al analizar aquellos que sólo consumieron lácteos enteros, una mayor ingesta de lácteos (comparando >2 porciones/día con <0,5 porciones/día), se asoció con menor riesgo del resultado compuesto (HR 0,71, IC 95%: 0,60–0,83; p=0,0001); mortalidad total (HR 0,75, IC 95%: 0,60–0,92; p=0,015); y enfermedad cardiovascular mayor (HR: 0,68, IC 95%: 0,56–0,84; p=0,0001). Se observó una relación similar, inversa, entre la ingesta de lácteos y los resultados medidos, al analizar el grupo completo (que consumieron lácteos enteros y bajos en grasas), es decir, a mayor ingesta de lácteos, menor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, pero no alcanzó a ser significativa en ninguno de los resultados medidos. Una mayor ingesta de AGS de fuentes lácteas no se asoció significativamente con el resultado compuesto

(HR 0,95, IC 95%: 0,80–1,12; p=0,60); mortalidad total (HR: 0,87, IC 95%: 0,70–1,08; p=0,26); ni con enfermedad cardiovascular mayor (HR: 0,94, IC 95%: 0,75–1,17; p=0,39).

En un meta-análisis que incluyó 9 estudios, realizados en 15 cohortes de distintos países y que evaluó el impacto del consumo de mantequilla, se observó que se asoció débilmente con todas las causas de mortalidad: por 14 g/día (equivalente a 1 cucharada sopera), el riesgo relativo (RR) fue 1,01, IC95%: 1,00- 1,03, p = 0,045), pero no se asoció en forma significativa con ninguna ECV (RR 1,00, IC 95%: 0,98-1,02; p = 0,704); cardiopatía coronaria (RR: 0,99, IC 95%: 0,96-1,03; p = 0,537), ni con ACV (RR: 1,01, IC 95%: 0,98-1,03; p = 0,737) [32].

El queso, al igual que la mantequilla, contiene una alta cantidad de ácidos grasos saturados,

pero también incluye nutrientes beneficiosos. En un meta-análisis de estudios observacionales prospectivos, cuya mayoría tenían una duración mayor de 10 años, se evaluaron los riesgos de ECV total, cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular asociado con la ingesta de consumo de queso. El RR resumen para el consumo alto versus bajo de queso fue 0,90 (IC 95%: 0,82–0,99) para ECV total; 0,86 (IC 95%: 0,77–0,96) para cardiopatía coronaria y 0,90 (IC 95%: 0,84–0,97) para ACV, respectivamente. El modelo cúbico restringido indicó evidencia de relaciones no lineales entre consumo de queso y riesgos de ECV total (P no linealidad < 0,001) y ACV (P no linealidad = 0,015), observándose las mayores reducciones de riesgo con una ingesta de aproximadamente 40 g/día [33].

Además de evaluar la ingesta a través de encuestas, existen biomarcadores útiles del consumo de lácteos grasos, como el ácido pentadecanoico (15:0) y el ácido trans-16:1n-7, ya que no pueden ser sintetizados por los seres humanos [34-35]. La evaluación de biomarcadores objetivos de las grasas provenientes de los lácteos puede mejorar la precisión de los métodos dietarios para evaluar la ingesta de estos alimentos [36]. En un meta-análisis de 2018, se evaluó la relación entre algunos de estos biomarcadores (15:0, ácido heptadecanoico (17:0) y trans-16:1n-7) y el riesgo de ECV. Se revisaron 13 estudios, que incluyeron 7.680 casos de ECV, y se comparó el riesgo relativo (RR) del tercil superior contra el tercil inferior de las concentraciones de los tres ácidos grasos mencionados. Se observó una asociación nula entre estos tres ácidos grasos y el riesgo de presentar ECV, excepto por un estudio, que reportó una asociación negativa entre el ácido heptadecanoico y la insuficiencia cardíaca. [37]. En una cohorte multiétnica, no incluida en el meta-análisis anterior, que siguió casi 3.000 adultos americanos, se determinaron los ácidos grasos 15:0, 14:0 y trans-16:1n-7. El autorreporte de ingesta de lácteos con grasas enteras y mantequilla, se asoció con mayor fuerza al biomarcador 15:0. En modelos multivaria-

dos, que incluyeron variables demográficas, hábitos alimentarios y estilos de vida, cada unidad de desviación estándar del ácido graso 15:0, se asoció con un riesgo de ECV 19% menor (HR 0,81, IC 95%: 0,68 – 0,98) y un riesgo de cardiopatía coronaria 26% menor (HR 0,74 IC 95%: 0,60 – 0,92) y fueron similares al ajustar por mediadores potenciales (índice de masa corporal, diabetes, uso de fármacos hipolipemiantes, niveles de C-LDL, y fármacos antihipertensivos). Los ácidos grasos 14:0 y trans-16:1n-7 no se asociaron significativamente con incidencia de ECV ni cardiopatía coronaria y los resultados fueron similares en personas caucásicas, afroamericanas, hispanas y chinas [36].

### 2.3. Lácteos fermentados y probióticos

Los lácteos se pueden fermentar con distintos tipos de bacterias, siendo utilizadas en Europa y América del Norte la MK-4, -5, -6, -7, -8 y 9, las que producen además vitamina K2 o menaquinona [38-39]. En un meta-análisis que incluyó estudios prospectivos que reportaron la asociación de vitamina K (evaluada por ingesta alimentaria o concentración circulante) y su asociación con eventos cardiovasculares, se encontró una asociación significativa e inversa entre la menaquinona dietaria y la cardiopatía coronaria (HR 0,70; IC 95%: 0,53-0,93); mientras que una concentración elevada de la proteína de la matriz G1 descarboxilada y defosforilada (dp-ucMGP), un marcador de deficiencia de vitamina K, se asoció con un aumento del riesgo de la mortalidad por ECV (HR 1,96, IC 95%: 1,47-2,61) [39]. Demostrándose que la suplementación a largo plazo con menaquinona disminuye la rigidez arterial en comparación con el placebo [40]. La menaquinona actúa como cofactor para catalizar la carboxilación de residuos de ácido glutámico en  $\gamma$ -carboxiglutamato [41], el cual se une con iones de calcio libre, lo cual inhibiría la calcificación vascular [42], disminuyendo la rigidez arterial. Por lo tanto, una mayor ingesta de lácteos fermentados, contribuyendo a la ingesta de vitamina K, podría favore-

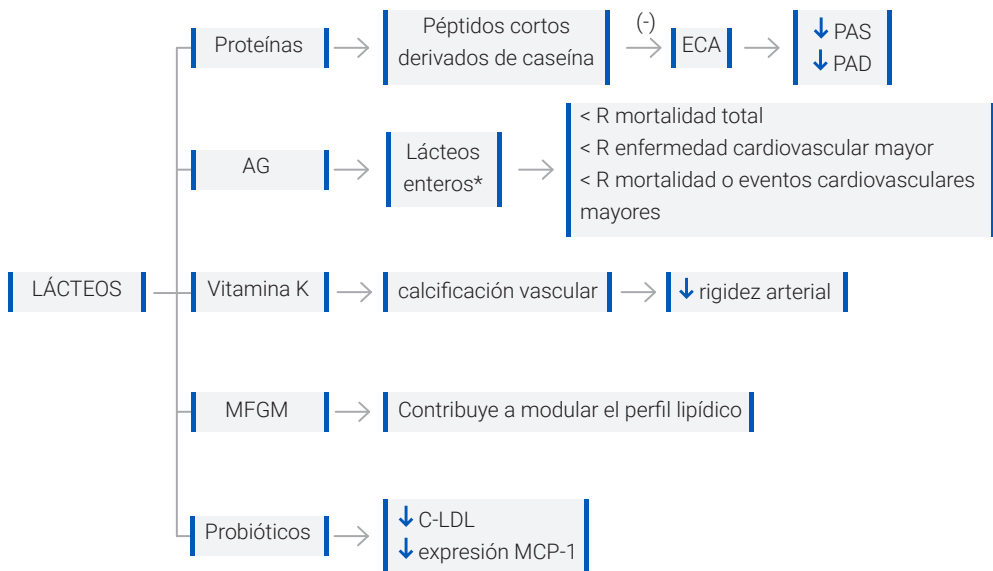
cer por esta vía una disminución del riesgo cardiovascular, pero faltan más estudios que avalen esta observación.

Por otro lado, existe evidencia creciente respecto al efecto beneficioso de los probióticos en la salud humana, incluyendo el riesgo cardiovascular [43-45]. En un meta-análisis, que incluyó 10 estudios, con más de 300.000 participantes, la ingesta de lácteos fermentados se asoció con menor riesgo de ECV (*Odds ratio* (OR) 0,83, IC 95%: 0,76-0,91); en un análisis de subgrupo, la ingesta de queso y yogurt se asociaron con menor riesgo de ECV (OR: 0,87, IC 95%: 0,80-0,94 y OR 0,78, IC 95%: 0,67-0,89, respectivamente) [46]. En otro estudio, la ingesta de queso, considerando por cada 20 g de incremento en el consumo, se asoció con un menor riesgo de cardiopatía isquémica [47]. En el estudio PURE, la ingesta de yogurt se asoció con menor riesgo del resultado

compuesto (HR 0,86, IC 95%: 0,75–0,99; p tendencia=0,0051) [17], aunque en el mismo estudio se vio un efecto neutro del queso. En otros estudios, la ingesta de yogurt en el riesgo de ECV ha tenido un efecto neutro [48].

En modelos animales se ha visto que la ingesta de kéfir, una leche fermentada con probióticos, disminuye el C-LDL versus leche no fermentada, asociado con una menor expresión además de genes relacionados con la inflamación como MCP-1 [49]. Los mecanismos moleculares estarían relacionados con los cambios que se producen en la composición y función de la microbiota intestinal, dentro de ellos, se produciría un aumento de la integridad epitelial, lo cual reduciría la inflamación de bajo grado asociada con la endotoxemia, que se observa cuando hay una menor integridad epitelial [16].

### Lácteos e impacto en riesgo cardiovascular



**Figura 2.** Lácteos e impacto en salud cardiovascular. Se resumen los principales efectos de los lácteos sobre factores de riesgo y en salud cardiovascular. Para el detalle de efectos sobre perfil lipídico los de ácidos grasos, revisar Tabla 1. \*Estudio PURE: >2 porciones/día lácteos enteros comparados con <0,5 porciones/día. ECA: enzi-

ma convertidora de angiotensina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; AG: ácidos grasos; (-): inhibir; C-LDL: colesterol LDL, MCP-1: proteína quimioatrayente de monocito; MFGM: membrana del glóbulo de grasa de la leche.

Otro componente que podría tener un efecto beneficioso, es la membrana del glóbulo de grasa de la leche o *milk fat globule membrane* (MFGM), que es una membrana de tres capas, rica en fosfolípidos bioactivos y proteínas que rodean la grasa de los lácteos; en un estudio que comparó dos grupos en forma aleatoria y controlada, el efecto de una dieta con lácteos con y sin MFGM durante 8 semanas, el grupo con MFGM no presentó una alteración en el perfil lipídico, a diferencia del grupo sin MFGM en el cual aumentó el colesterol total y el colesterol LDL [51]. En la (Figura 2) se esquematiza los efectos mencionados en esta sección.

### 3. Conclusión

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad a nivel mundial, por lo cual cualquier medida que contribuya a su prevención, puede tener un impacto importante. Los lácteos son alimentos recomendados por varios países en el contexto de una alimentación saludable. La revisión realizada muestra que el consumo de lácteos tiene un probable efecto protector frente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Aunque su efecto es de pequeña cuantía, en general no se evidencia un aumento del riesgo cardiovascular asociado a su consumo, incluso en el caso de lácteos enteros. Algunos de los mecanismos que podrían estar relacionados con el consumo de lácteos y la salud cardiovascular son la presencia de proteínas y grasas lácteas, los probióticos y vitamina K en los lácteos fermentados, y la membrana del glóbulo de grasa láctea. Sin embargo, con la evidencia disponible actualmente, si bien existen varios estudios que muestran un probable y sutil efecto protector [50] frente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, aún falta evidencia de mejor calidad para poder indicarlos con este fin.

### Referencias

1. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) Visitada en noviembre 2019
2. Yusuf S. y cols.; PURE Investigators. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:818-827.
3. <https://www.who.int/features/qa/82/es/> Visitada en noviembre 2019
4. Benjamin E.J. y cols. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e56-e528
5. Barquera S. y cols. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch. Med. Res.* 2015;46:328-338.
6. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385:117-171.
7. Bergheanu S.C. y cols. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth. Heart J.* 2017;25:231-242.
8. Huff T, Jialal I. Physiology, Cholesterol. [Updated 2019 Mar 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470561/>
9. [http://www.alimentatesano.cl/wp-content/uploads/2016/11/guias\\_alimentarias.pdf](http://www.alimentatesano.cl/wp-content/uploads/2016/11/guias_alimentarias.pdf) Visitada en noviembre 2019
10. <http://www.msal.gob.ar/ent/index.php/informacion-para-ciudadanos/diabetes/482-mensajes-y-grafica-de-las-guias-alimentarias-para-la-poblacion-argentina> Visitada en noviembre 2019
11. [https://repositorio.ins.gob.pe/xmlui/bitstream/handle/INS/1128/guias\\_alimentarias\\_poblacion\\_peruana.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://repositorio.ins.gob.pe/xmlui/bitstream/handle/INS/1128/guias_alimentarias_poblacion_peruana.pdf?sequence=3&isAllowed=y) Visitada en noviembre 2019
12. [https://www.anmm.org.mx/publicaciones/CAnivANM150/L29\\_ANM\\_Guias\\_alimentarias.pdf](https://www.anmm.org.mx/publicaciones/CAnivANM150/L29_ANM_Guias_alimentarias.pdf) Visitada en noviembre 2019
13. [https://health.gov/dietaryguidelines/2015/resources/2015-2020\\_Dietary\\_Guidelines.pdf](https://health.gov/dietaryguidelines/2015/resources/2015-2020_Dietary_Guidelines.pdf) Visitada en noviembre 2019
14. <https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/promotion-prevention/nutrition/food-based-dietary-guidelines> Visitada en noviembre 2019
15. Weaver CM. How sound is the science behind the dietary recommendations for dairy? *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99:1217S-1222S.

16. Mozaffarian D. y Wu J.H.Y. Flavonoids, Dairy Foods, and Cardiovascular and Metabolic Health: A Review of Emerging Biologic Pathways. *Circ. Res.* 2018;122:369-384.
17. Dehghan M. y cols; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2018; 392:2288-2297.
18. Fekete Á.A. y cols. Can milk proteins be a useful tool in the management of cardiometabolic health? An updated review of human intervention trials. *Proc. Nutr. Soc.* 2016;75:328-341
19. <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/330415/nutrients> Visitada en noviembre 2019
20. <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/330415/nutrients> Visitada en noviembre 2019
21. <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/325036/nutrients> Visitada en noviembre 2019
22. Capriotti A.L. y cols. Recent trends in the analysis of bioactive peptides in milk and dairy products. *Anal. Bioanal. Chem.* 2016;408:2677-2685.
23. Saleh A.S. y cols. Recent Research in Antihypertensive Activity of Food Protein-derived Hydrolyzates and Peptides. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2016;56: 760-787.
24. Fekete Á.A. y cols. Casein-derived lactotripeptides reduce systolic and diastolic blood pressure in a meta-analysis of randomised clinical trials. *Nutrients.* 2015;7:659-681
25. Micha R. y cols. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids.* 2010;45:893-905
26. Calling S. y cols. The ratio of total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol and myocardial infarction in Women's health in the Lund area (WHILA): a 17-year follow-up cohort study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019;19:239
27. Månsson HL. Fatty acids in bovine milk fat. *Food Nutr. Res.* 2008;52.
28. Jensen RG. The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000. *J. Dairy Sci.* 2002;85:295-350.
29. de Souza R.J. y cols. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2015;351:h3978
30. Zhu Y. y cols. Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis.* 2019;18:91
31. Gayet-Boyer C. y cols. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br. J. Nutr.* 2014;112:1914-1922
32. Pimpin L. y cols. Is Butter Back? A systematic review and meta-analysis of butter consumption and risk of cardiovascular disease, diabetes, and total mortality. *PLoS One.* 2016;11:e0158118.
33. Chen G.C. y cols. Cheese consumption and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Nutr.* 2017;56:2565-2575.
34. Sun Q. y cols. Plasma and erythrocyte biomarkers of dairy fat intake and risk of ischemic heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86:929-937.
35. Warensjo E. y cols. Biomarkers of milk fat and the risk of myocardial infarction in men and women: a prospective, matched case-control study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;92:194-202.
36. de Oliveira Otto M.C. y cols. Biomarkers of dairy fatty acids and risk of cardiovascular disease in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2013;2:e000092
37. Liang J. y cols. Biomarkers of dairy fat intake and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta analysis of prospective studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2018;58:1122-1130.
38. Walther B. y cols. Menaquinones, bacteria, and the food supply: the relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements. *Adv. Nutr.* 2013;4:463-473.
39. Chen H.G. y cols. Association of vitamin K with cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Nutr.* 2019;58:2191-2205.
40. Knapen M.H. y cols. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women. A double-blind randomised clinical trial. *Thromb Haemost.* 2015;113:1135-1144.
41. Furie B. y cols. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood.* 1999;93:1798-1808.
42. Schurgers L.J. y cols. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends Mol. Med.* 2013;19:217-22.
43. Shimizu M. y cols. Meta-Analysis: effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals. *PLoS One.* 2015;10:e0139795
44. Wang L. y cols. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e9679.
45. Hendijani F. y Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2018;37:532-541.
46. Zhang K. y cols. Fermented dairy foods intake and risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of cohort studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019;17:1-6.



47. Key T.J. y cols. Consumption of meat, fish, dairy products, and eggs and risk of ischemic heart disease. *Circulation*. 2019;139: 2835-2845.
48. Caverro-Redondo I. y cols. Milk and dairy product consumption and risk of mortality: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Adv. Nutr.* 2019; 0: S97-S104.
49. Kim D.H. y cols. Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat dietfed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. *J. Nutr. Biochem.* 2017;44:35–43.
50. Gil Á. y Ortega R.M. Introduction and executive summary of the supplement, role of milk and dairy products in health and prevention of noncommunicable chronic diseases: a series of systematic reviews. *Adv. Nutr.* 2019;10:S67-S73.
51. Rosqvist F. y cols. Potential role of milk fat globule membrane in modulating plasma lipoproteins, gene expression, and cholesterol metabolism in humans: a randomized study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;102:20-30.

**María S. Reyes S.**Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile. Santiago.

## Resumen

Aproximadamente el 40% de la población mayor a 25 años en el mundo padece de hipertensión arterial y la prevalencia siguen en aumento. Asimismo, la hipertensión es el factor de riesgo más importante para la enfermedad cardiovascular prematura y es responsable de cerca de 50% de todos los eventos coronarios isquémicos y accidentes vasculares. La evidencia indica que los factores dietarios tienen un importante impacto en la prevención primaria y secundaria de esta enfermedad. En general, las guías alimentarias para reducir el riesgo en un contexto de atención primaria se basan principalmente en los resultados de estudios “*Enfoque Dietario para detener la Hipertensión*” (DASH, por sus siglas en inglés) que se traducen en una dieta rica en frutas, vegetales, productos lácteos bajos en grasas y baja en sodio y grasas saturadas. Al respecto, se ha descrito una asociación inversa entre el riesgo de hipertensión arterial y el consumo de lácteos. Además, un incremento de 200 g/día de lácteos permitiría disminuir en un 5% el riesgo de desarrollar hipertensión arterial. No se ha encontrado diferencia cuando se comparan lácteos bajos o altos en grasas. En este capítulo, revisaremos la evidencia más reciente y relevante vinculada al consumo de productos lácteos y su relación al riesgo de hipertensión arterial, los mecanismos subyacentes y las recomendaciones más frecuentemente entregadas.

### Palabras claves:

Lácteos, hipertensión arterial, sodio, enfermedad cardiovascular.

## 1. Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica controlable, multifactorial que disminuye tanto la calidad como la expectativa de vida de las personas, siendo responsable del 7,7% del total de años de vida saludables perdidos por mortalidad prematura o discapacidad en Chile [1]. A nivel Sudamericano, según OPS/OMS, entre el 20 y el 35% de la población adul-

ta de América Latina y el Caribe tiene hipertensión, incrementándose en los últimos años [4]. Al respecto, la HTA es el principal factor de riesgo aislado, al cual se atribuye la mayor carga de muertes en Chile, particularmente de la enfermedad cardiovascular (ECV), cerebrovascular y renal. Se estima que 50 a 60% de las muertes por enfermedad isquémica cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica y hasta 100% de la enfermedad hipertensiva del corazón,

son atribuibles a la presión arterial (PA) sistólica elevada y que reducciones de entre 10 y 5 mmHg en la PA sistólica y diastólica, se asociarían a reducciones de 30 a 45% de accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca y de infarto agudo al miocardio [2].

La carga que impone la HTA no controlada al sistema de salud es demasiado onerosa para ignorarse. Los costos directos anuales en atención de salud atribuibles al mal control de la HTA alcanzaron los \$372.000 millones de dólares en los Estados Unidos en 2011, lo que representa cerca del 10% de los gastos totales en atención de salud en el mundo. La mayor parte de estos costos se atribuyeron a la atención de complicaciones, cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular [4]. En Chile, se estima que los costos del sistema sanitario totales para la HTA fueron de 28 millones de dólares según registros en año 2015 [5]. En virtud de esta situación, Chile priorizó el control de la presión arterial elevada entre los objetivos estratégicos, lo que se encuentra alineado con las metas formuladas por la Organización Mundial de la Salud dirigidas a reducir la mortalidad, morbilidad y discapacidad por las enfermedades no transmisibles.

La modificación de este factor de riesgo tan relevante considera la modificación y mejora de los hábitos alimentarios, ya que puede reducir los eventos clínicos en personas con ECV establecida, así como también en aquellos que tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular debido a la presencia de más de un factor de riesgo. Una alimentación equilibrada y una dieta variada dentro del contexto de un estilo de vida saludable se considera "la estrategia de prevención de ECV más importante" [6].

## 2. Factores nutricionales asociados a hipertensión

Aunque existen beneficios comprobados de los fármacos antihipertensivos, existe un interés

creciente en aquellas medidas no farmacológicas dirigidas a prevenir y tratar la HTA. En este contexto, existe un gran número de estudios observacionales y experimentales que han demostrado una fuerte asociación entre nutrición y presión arterial (PA). Además, se ha hecho necesario tratar de identificar los mecanismos por los cuales un nutriente dado y/o posibles interacciones entre diferentes grupos de ellos puede prevenir o gatillar la enfermedad. La mayoría de ellos se vinculan al peso, el consumo de sodio y potasio [6].

### 2.1. Obesidad

Muchos estudios han demostrado que la obesidad predispone al desarrollo de HTA [3,4], así como también se ha evaluado el impacto de la reducción de peso sobre la PA. Asimismo, los estudios de intervención TOPH (*Trials of Hypertension Prevention*) fase I y II revelaron que la reducción de peso es una efectiva medida para la prevención de la HTA. El estudio TOPH fase I demostró que la reducción de peso en individuos obesos resultaba en una disminución del 51% en la incidencia de HTA durante 18 meses de seguimiento [7]. Similares fueron los resultados del estudio TOPH fase II evidenciando que, en 3 años de seguimiento, la reducción de peso se asociaba a una disminución del 21% en la incidencia de HTA [6]. La obesidad condiciona elevación de la PA por diversos mecanismos que incluyen la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Además, los pacientes obesos presentan disfunción endotelial, alteraciones de la función renal y elevación de la leptina plasmática, todas condiciones que pueden ser revertidas o mejoradas a través de la reducción de peso [8]. Por otro lado, existe evidencia de que el consumo de lácteos tiene un rol importante y beneficioso en el control de peso, siendo frecuentemente incluidos en planes de alimentación hipocalóricos por el efecto de las proteínas sobre la saciedad y el aporte de calcio que colabora en regulación del tono vas-

cular, por lo que se puede considerar su efecto beneficioso tanto para prevenir como para tratar la hipertensión de forma indirecta, vía manejo de obesidad [9].

## 2.2. Efecto del sodio

En las últimas décadas un gran número de estudios han evidenciado una fuerte asociación causal entre ingesta de sodio y presión arterial elevada. El estudio INTERSALT, en que se evaluaron más de 10.000 individuos adultos de ambos sexos y de 32 países distintos, demostró una correlación positiva entre excreción urinaria de sodio en 24 horas y la PA [10]. Este estudio muestra que países como China y Japón, que tienen una mayor prevalencia de accidentes vasculares encefálicos en comparación a EE.UU. y el Reino Unido, tienen una mayor ingesta dietaria de sodio y menor ingesta de potasio [11]. Otras intervenciones evidencian que una reducción de la excreción urinaria de sodio de 125 mEq/día se asociaba a una reducción de 1,6 y de 0,5 mmHg en la presión sistólica y diastólica respectivamente, con una significativa asociación dosis-respuesta [12]. Se ha logrado establecer que una reducción promedio de la ingesta de sodio de 77 mEq/día (1,8 g de sal) resulta en una reducción de 1,9 mmHg en la presión arterial sistólica y de 1,1 mmHg en la diastólica [13,14]. En el ya clásico estudio DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) en 412 personas con presión arterial sistólica promedio de 120 a 159 mmHg y diastólica promedio de 80 a 95 mmHg, se comparó una dieta rica en frutas y verduras y lácteos bajos en grasa con una dieta americana habitual (control). Además, fueron asignadas a tres niveles de ingesta de sodio. Un cambio en la ingesta de sodio desde el nivel más alto al nivel bajo resultó en una disminución adicional de 4,6 y 2,4 mmHg en la presión sistólica y diastólica respectivamente durante la dieta control ( $p < 0,001$ ) y de 1,7 y 1 mmHg durante la dieta DASH ( $p < 0,05$ ) [15]. Por lo que se puede concluir que desde ya hace décadas las evidencias apuntan a que la restricción de la ingesta de sodio tie-

ne un efecto reductor de la PA, tanto en sujetos hipertensos, así como aquellos con PA normal.

## 2.3. Efecto del potasio

Hace décadas que los resultados de investigaciones epidemiológicas, de intervención y meta-análisis indican que la suplementación con potasio reduce la PA en sujetos normotensos e hipertensos. En un estudio de intervención se detectó que la suplementación con potasio en comparación a placebo producía una mayor reducción de la PA sistólica [17]. Un meta-análisis de estudios aleatorios en sujetos normotensos evidenció que la suplementación con potasio (medio de 75 mEq/día) redujo la PA sistólica en 1,8 mmHg y la diastólica en 1 mmHg, observándose un mayor efecto en los sujetos que tenían un mayor consumo de sodio [18,19]. Como resultado de estos estudios se recomienda mantener una ingesta diaria de potasio superior a 90 mEq (3,5 g) para la prevención primaria de HTA [20]. Los mecanismos involucrados en el efecto hipotensor del potasio incluyen aumento de la natriuresis, disminución de la actividad nerviosa simpática y menor respuesta a noradrenalina y angiotensina II que suben la presión arterial [20].

## 2.4. Efectos de las proteínas

Se ha postulado que dietas ricas en proteínas, particularmente aquellas de origen vegetal, reducen la presión arterial [21-24]. El estudio Omni-Heart [19] comparó el efecto sobre la PA y lípidos plasmáticos de tres dietas saludables; una rica en carbohidratos, similar a la dieta DASH; una rica en proteínas con el 50% de origen vegetal y otra alta en grasas monoinsaturadas. Las 3 dietas lograron reducir la presión sanguínea y los niveles plasmáticos de colesterol LDL en relación a las condiciones basales. Sin embargo, en comparación a la dieta rica en carbohidratos, la dieta hiperproteica y la dieta con grasa monoinsaturadas lograron una mayor reducción de la presión sistólica y diastólica en todos los participantes.

Luego de la intervención, solo el 22% de aquellos que eran hipertensos al inicio, siguió manteniendo esa condición con la dieta rica en proteínas comparado con el 38% de aquellas asignadas

a la dieta rica en carbohidratos y el 19% de los randomizados a la dieta monoinsaturada. Los factores nutricionales protectores y adversos se presentan en la (Tabla 1).

**TABLA 1. Factores nutricionales asociados a hipertensión arterial**

Protectores	Adversos
Baja ingesta de sodio	Alta ingesta de sodio
Dieta hiperproteica	Exceso de calorías
Dieta normocalórica	Exceso grasas saturadas
Proteínas vegetales	Exceso de fructosa
Ácidos grasos moinsaturados	
Ácidos grasos poliinsaturados n-3	
Alta ingesta de K, Ca y Mg	
Alta ingesta de K, Ca y Mg	
Fibra dietética	

**Tabla 1.** Factores nutricionales protectores y adversos asociados a la hipertensión arterial.

Precisamente en lo relativo a ingesta de proteínas, que a su vez destacan en la dieta occidental y en otros países industrializados, el consumo de leche regular y los productos lácteos tienen papeles sobresalientes en hipertensión por la amplia gama de nutrientes (proteínas, grasas, carbohidratos y minerales) presentes en su composición que juegan un papel fundamental en la dieta humana [23]. Respecto de proteínas destaca lo ya mencionado sobre su rol benéfico a través del efecto en control de peso y otros mecanismos relativos a péptidos a revisar más adelante en este capítulo. Sin embargo, debido a que la leche y los productos lácteos que contienen grasa láctea son las principales fuentes alimenticias de ácidos grasos saturados (AGS), se han relacionado con un mayor riesgo de ECV derivado de concentraciones sanguíneas más altas de colesterol LDL [24,25]. Por lo tanto, las recomendaciones actuales de algunas autoridades sanitarias y los gobiernos generalmente aconsejan el consumo de leche baja en grasa o sin grasa y productos derivados de la leche en lugar de productos lácteos con grasa regular [26]. Hoy, estas recomendaciones son seriamente cuestionadas por meta-análisis de estudios observacionales

y ensayos controlados aleatorios que informan resultados inconsistentes con respecto a la asociación entre los productos lácteos y el riesgo de ECV independientemente del contenido de grasa láctea [27]. Además, los lácteos fermentados como el yogurt o el queso, pueden desempeñar un papel protector especial, posiblemente debido a la influencia de la matriz alimentaria en la respuesta cardiometabólica a las grasas saturadas [28-30]. Asimismo, estudios recientes consideran que la leche es una de las fuentes más importantes de componentes bioactivos naturales [31], que de otro modo serían difíciles de obtener en dietas con un uso limitado de productos lácteos.

En los últimos años, una serie de revisiones y meta-análisis se han centrado en la influencia de la ingesta de productos lácteos en los resultados clínicos relacionados con ECV, enfermedad coronaria (CHD) y accidente cerebrovascular [32-37]. Sin embargo, las conclusiones de estos meta-análisis no han sido del todo consistentes. Los ensayos clínicos aleatorios han proporcionado información importante sobre la causalidad, incluida la capacidad de las intervenciones dietéticas para afectar los biomarcadores

de enfermedades futuras [38]. Debido a que la aterosclerosis, la disfunción endotelial vascular y la alteración de la coagulación son todos procesos generalmente relacionados con la ECV e HTA, también se han estudiado y así observado que algunos biomarcadores inflamatorios, por ejemplo, proteína C reactiva (PCR) e IL-6, como una serie de otras moléculas de adhesión y factores de coagulación se relacionan con un mayor riesgo de ECV [39–41]. Varios meta-análisis y revisiones recientes han abordado cómo el consumo de productos lácteos afecta positivamente a estos biomarcadores de ECV [42-53]. La evidencia global sugiere que no hay efectos dañinos, independientemente del contenido de grasa láctea, en una gran variedad de variables cardiometabólicas, incluidos los factores de riesgo relacionados con los lípidos, la presión arterial, la inflamación, la resistencia a la insulina y la función vascular [54].

## 2.5. Péptidos

Un área de interés emergente en los últimos años es aquel relacionado al efecto que ejercen algunos péptidos proteicos disponibles en lácteos gracias a diversos mecanismos y procesos a los que son sometidos. Los productos lácteos, particularmente la leche fermentada que contiene probióticos que pueden promover la salud intestinal, reducir la alergenicidad, aumentar la bioaccesibilidad de las grasas/proteínas en los alimentos y disminuir la presión arterial porque contienen poliaminas y péptidos bioactivos que pueden reducir el riesgo de hipertensión y cáncer.

Los alimentos se pueden modificar para que sean “funcionales”, ya sea por hidrólisis por enzimas digestivas gastrointestinales o durante el procesamiento de alimentos [55]. Esto libera de forma efectiva péptidos bioactivos de un estado inactivo en la molécula de proteína [55]. El papel de los péptidos bioactivos en la promoción del bienestar se ha atribuido a sus beneficios fisiológicos y fisicoquímicos, tales como antitrombóticos, antihipertensivos, antimicrobianos, antioxidantes e inmunomoduladores [56]. Para lograr la

función antihipertensiva, los péptidos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-I) deben ser absorbidos por el intestino en forma activa antes de llegar al órgano objetivo.

Respecto de los péptidos es importante comentar sobre su estabilidad: como tales, necesitan resistir degradación por proteinasas y peptidasas gastrointestinales antes de ser absorbidas por el intestino [56]. De hecho, los esfuerzos recientes e innovaciones se están centrando en la entrega transdérmica de péptidos y fármacos antihipertensivos para evitar la degradación gastrointestinal [57].

En general, las proteínas de la leche se utilizan como fuente de péptidos bioactivos, ya que se consideran económicas y seguras. La producción de péptidos bioactivos a partir de productos lácteos fermentados ha sido ampliamente estudiada, y la efectividad de los péptidos bioactivos depende de su secuencia de aminoácidos [58,59]. Existen importantes estudios sobre las propiedades antihipertensivas de las proteínas de la leche a la luz del creciente conocimiento científico con respecto a la actividad ACE-I de estos compuestos. Sin embargo, son necesarios estudios de investigación a más largo plazo para evaluar el papel de las bebidas de leche fermentadas en el apoyo a la salud humana.

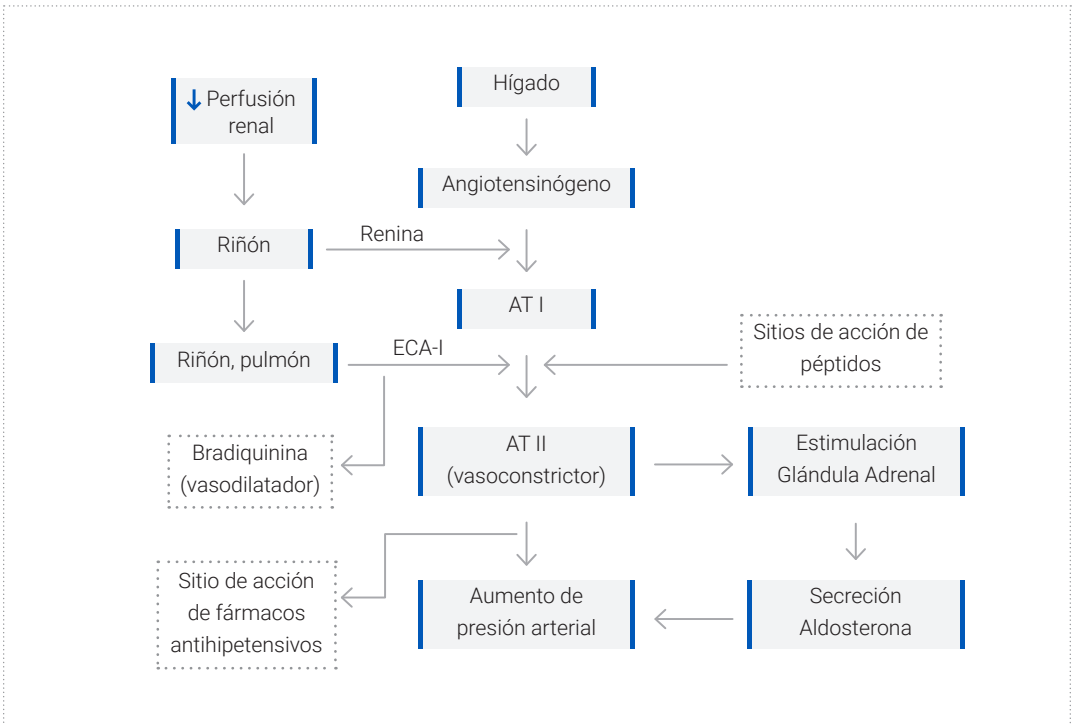
Los probióticos se definen como “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren beneficios para la salud del huésped” [60-63]. La fermentación mejora la vida útil, el sabor y la digestibilidad de la leche [64]. El conocimiento de la fermentación es esencial para impulsar la investigación hacia su papel en la salud y cómo se pueden utilizar para superar enfermedades, como la autoinmunidad, las alergias, la diabetes y el cáncer [65]. Además, los péptidos bioactivos pueden producirse por calor, condiciones alcalinas o ácidas, enzimas y fermentación microbiana de proteínas [66].

Debido a los efectos adversos del uso a largo plazo de fármacos, muchas investigaciones se han centrado en la producción de péptidos bioactivos a partir de productos lácteos fermentados. Los péptidos son conocidos por sus altas afinidades en los tejidos y, por lo tanto, pueden eli-

minarse más lentamente de los tejidos en comparación con las drogas sintéticas. Los péptidos bioactivos derivados de la leche con atributos antihipertensivos han sido altamente estudiados y se publican varias revisiones con respecto a su producción, biodisponibilidad e inclusión en los alimentos [66]. La fermentación de “whey protein” (WP) con *Lactobacillus brevis* tiene mayor actividad ECA-I que la proteína de suero fermentada con *Lactobacillus -acidophilus, -casei, -helveticus, -lactis o -reuteri*. Por lo tanto, diferentes microorganismos tienen diferentes sistemas proteolíticos y diferentes actividades ECA-I [67]. Además, los estudios informan la capacidad de hidrolizar  $\alpha$ -lactoalbúmina,  $\beta$ -lactoglobulina e inmunoglobulinas de los WP para producir péptidos bioactivos [68].

Respecto a la actividad de ECA-I in vitro, va-

rios péptidos de diferentes longitudes de aminoácidos han demostrado inhibir la ECA-I a concentraciones de molares [69]. La inhibición de la actividad de la ECA-I reduce la producción de ATII, lo que conduce a una disminución de la presión arterial. Además, el sistema de bradiquinina involucra la ECA-I que hace que los vasos sanguíneos se dilaten, lo que reduce la presión arterial (**Figura 1**) [69,70]. Es plausible que los péptidos ECA-I de pequeño peso molecular se muevan a través del epitelio intestinal y hacia la circulación para alcanzar los sitios objetivo y reducir la presión arterial. Como tal, la fermentación de proteínas de la leche se ha utilizado para producir péptidos bioactivos con actividades ECA-I, los que tienen como objetivo bloquear la conversión de ATI a ATII o inhibir la degradación de la bradiquinina.



**Figura 1.** Sistema Renina-Angiotensina. Un sistema clave que regula los fluidos corporales y la presión arterial es el sistema hormonal, el sistema renina-angiotensina. El riñón secreta la renina cuando el flujo sanguíneo renal es bajo, lo que convierte el angiotensinógeno secretado por el hígado en angiotensina I (AT I) que luego se convierte en angiotensina

II (AT II) por la enzima convertidora de angiotensina (ECA-I) que se encuentra en los pulmones. AT II (un fuerte vasoconstrictor) estimula la hormona aldosterona de la corteza suprarrenal y, como resultado, aumenta la presión arterial y la retención de agua. Se destaca la zona de acción de fármacos ciertos antihipertensivos y de los péptidos bioactivos.

En humanos se ha demostrado que los péptidos VPP (del inglés valyl prolyl proline) e IPP (del inglés isoleucyl prolyl proline) liberados de la caseína después del cultivo con *Lactobacillus helveticus* CP790 y *Saccharomyces cerevisiae* reducen la presión arterial [71]. Se demostró que estos péptidos son absorbidos directamente por el epitelio sin ser hidrolizados por enzimas digestivas que alcanzan los sitios objetivo para efectos antihipertensivos [72,73]. En un estudio de intervención paralela doble ciego de 12 semanas en 89 sujetos hipertensos que consumieron péptidos VPP/IPP en la leche en comparación con la leche placebo, redujeron significativamente la rigidez arterial [74]. Además, 94 pacientes hipertensos en un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo que consumieron leche fermentada con *Lactobacillus helveticus* (con una alta concentración de péptidos VPP/IPP), 2 veces al día durante 10 semanas, redujeron la presión arterial en comparación con el producto de control [75]. En un estudio más largo de más de 21 semanas, se observaron efectos antihipertensivos similares [76]. Del mismo modo, en humanos hipertensos, que consumieron leche fermentada o un producto para untar que contenía los péptidos ECA-I, VPP e IPP, diariamente durante 10-12 semanas mostraron presión arterial reducida [77]. Como consecuencia de las capacidades antihipertensivas de los péptidos bioactivos, se han desarrollado varios productos lácteos fermentados y se consumen para el tratamiento de la hipertensión, aunque aún sin aprobación de la autoridad alimentaria y de seguridad europea. Por lo tanto, otros estudios de intervención humana son cruciales para establecer los beneficios antihipertensivos y para la salud de los péptidos bioactivos derivados de la leche.

Varias especies de cepas de probióticos son potenciales contribuyentes para la regulación de la presión arterial alta, el metabolismo de los lípidos y la diabetes, y son inmunomoduladores, debido a la efectividad de los péptidos bioactivos producidos durante la fermentación. Hay una gran cantidad de péptidos liberados de la hidrólisis de la proteína de la leche aún por evaluar y existe la necesidad de determinar los mecanis-

mos de los péptidos bioactivos, sus metabolitos y sus cambios genéticos en las células usando la secuenciación de ARN para comprender mejor los efectos mecanicistas subyacentes a nivel molecular. Esta información ayudará en el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas y logrará mejores resultados.

### 3. Conclusión

Desde hace décadas se comprende el importante rol de los componentes alimentarios vinculados a prevención y tratamiento de la hipertensión. Existen datos y evidencia contundente que lo respalda. Dentro de las recomendaciones destaca el manejo de la obesidad y recomendar una dieta equilibrada, basada en alimentos de alto valor nutricional. Los lácteos cumplen con este criterio por su composición pero, además, debido a los recientes hallazgos sobre el efecto de los péptidos derivados de la fermentación de la leche, en donde existe una emergente área de investigación que refuerza las ventajas del consumo de lácteos tanto para beneficios en hipertensión como de otras patologías crónicas frecuentemente asociadas a ella, se requiere de una constante revisión de las recomendaciones de manejo y prevención de la HTA.

### Referencias

1. Ordunez P. y cols . Hypertension Prevention and Control in Latin America and the Caribbean. *J. Clin. Hypertens.* 2015;17:499-502
2. The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington. Both sexes, all ages, 2016, DALYs attributable to high systolic blood pressure. 2016.
3. Thomopoulos C. y cols. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J. Hypertens.* 2014;32:2285-95.
4. Gaziano T.A. y cols. The global cost of nonoptimal blood pressure. *J. Hypertens.* 2009;27:1472-7.
5. Stevens B. y cols. PM020 The Economic Burden



- of Heart Diseases in Chile. *Global Heart*. 11: p. e73. 2015.
6. WHO. Noncommunicable Diseases Progress Monitor, 2017. Internet. Geneva, World Health Organization; 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/25>
  7. Stevens V.J. y cols. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch. Intern. Med.* 1993;153:849-58.
  8. Rahmouni K. y cols. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005;45:9-14.
  9. Ge L. y cols. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020;369:m696.
  10. Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997;65:626S-642S.
  11. Zhou B.F. y cols. Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: the INTERMAP study. *J. Hum. Hypertens.* 2003;17:623-30.
  12. Midgley J.P. y cols. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1996;275:1590-7.
  13. Cutler J.A. y cols. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997;65:643S-651S.
  14. He F.J. y cols. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J. Hum. Hypertens.* 2002;16:761-70.
  15. Sacks F.M. y cols. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:3-10.
  16. Gu D y cols. Effect of potassium supplementation on blood pressure in Chinese: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Hypertens.* 2001;19:1325-31.
  17. Whelton P.K. y cols. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA*. 1997;277:1624-32.
  18. Whelton P.K. y cols. Potassium in preventing and treating high blood pressure. *Semin. Nephrol.* 1999;19:494-9.
  19. Appel L.J. y cols. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*. 2005;294:2455-64.
  20. Vaskonen T. Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. *J. Nutr. Biochem.* 2003;14:492-506.
  21. Hu F.B. y cols. Dietary protein and risk of ischemic heart disease in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999;70:221-7.
  22. Kelemen L.E. y cols. Associations of dietary protein with disease and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.* 2005;161:239-49.
  23. He J. y cols. Effect of soybean protein on blood pressure: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2005;143:1-9.
  24. Elliott P. y cols. Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Arch. Intern. Med.* 2006;166:79-87.
  25. Fontecha J. y cols. Recent advances in dairy ingredients and cardiovascular diseases with special interest in milk fat components. In: Watson RR, Collier RJ, Preedy VR, editors. *Milk in Human Health and Disease Across the Lifespan*. London: Academic Press; 2017. pp. 251– 61.
  26. Mensink R. y cols. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:1146–55.
  27. Mensink R.P. *Effects of Saturated Fatty Acids on Serum Lipids and Lipoproteins: A Systematic Review and Regression Analysis*. Geneva: World Health Organization; 2016.
  28. US Department of Health and Human Services and USDA. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th ed. December 2015. Disponible en: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
  29. Dehghan M. y cols. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2018;392:2288–97.
  30. Astrup A. Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: epidemiologic and experimental studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99:1235S–42S.
  31. Bernic D. y cols. Comparing the impact of saturated fatty acids from different dairy sources on LDL particle size phenotype. *FASEB J* 2017;31:966.5.
  32. Lordan R. y cols. Dairy fats and cardiovascular disease: do we really need to be concerned? *Foods* 2018;7:29.
  33. Park Y.W. Bioactive components in cow's milk. In: Belzen N, editor. *Achieving Sustainable Production of Milk. Volume 1 Part 1: Milk Composition, Genetics and Breeding*. London: Burleigh Dodds Science Publishing; 2018. 339pp.
  34. Qin L.Q. y cols. Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2015;24:90–100.
  35. Alexander D.D. y cols. Dairy consumption and CVD: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2016;115:737–50.

36. Guo J. y cols. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2017;32:269–87.
37. Gholami F. y cols. The effect of dairy consumption on the prevention of cardiovascular diseases: a meta-analysis of prospective studies. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2017;9:1–11.
38. Chen G.C. y cols. Cheese consumption and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Nutr.* 2017;56:2565–75.
39. Drouin-Chartier J.P. y cols. Systematic review of the association between dairy product consumption and risk of cardiovascular-related clinical outcomes. *Adv. Nutr.* 2016;7:1026–40.
40. Huth P.J. y cols. Influence of dairy product and milk fat consumption on cardiovascular disease risk: a review of the evidence. *Adv. Nutr.* 2012;3:266–85.
41. Kaptoge S. y cols. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2014;35:578–89.
42. Danesh J. y cols. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and non-vascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA.* 2005;294:1799–809.
43. Ulven S.M. y cols. Milk and dairy product consumption and inflammatory biomarkers: an updated systematic review of randomized clinical trials. *Adv. Nutr.* 2018;(Suppl 1);10:S239-S250.
44. Agerholm-Larsen L. y cols. The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta-analysis of short-term intervention studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2000;54: 856–60.
45. Sun J, Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Med.* 2015;47:430–40.
46. Benatar J.R. y cols. Effects of high and low-fat dairy food on cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized studies. *PLoS One* 2013;8:e76480.
47. de Goede J. y cols. Effect of cheese consumption on blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Rev.* 2015;73: 259–75.
48. Shimizu M. y cols. Meta-analysis: effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals. *PLoS One* 2015;10:e0139795.
49. Ding M. y cols. On behalf of the CHARGE Consortium. Dairy consumption, systolic blood pressure, and risk of hypertension: Mendelian randomization study. *BMJ.* 2017;356:j1000.
50. Hidayat K. y cols. Effects of milk proteins on blood pressure: a meta-analysis of randomized control trials. *Hypertens. Res.* 2017;40:264–70.
51. Cicero A.F. y cols. Do the lactotripeptides isoleucine-proline-proline and valine-proline-proline reduce systolic blood pressure in European subjects? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Hypertens.* 2013;26:442–9.
52. Dong J.Y. y cols. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2013;110:1188–94.
53. Turpeinen A.M. y cols. Antihypertensive effects of bioactive tripeptides—a random effects meta-analysis. *Ann. Med.* 2013;45:51–6.
54. Usinger L. y cols. Fermented milk for hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;4:CD008118.
55. Xu J.Y. y cols. Effect of milk tripeptides on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition.* 2008;24:933–40.
56. Drouin-Chartier J.P. y cols. Comprehensive review of the impact of dairy foods and dairy fat on cardiometabolic risk. *Adv. Nutr.* 2016;7:1041–51.
57. Kitts D.D. y Weiler K. Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery, *Curr. Pharm. Des.* 2003;9:1309–23.
58. Fitzgerald R.J. y Meisel H. Milk protein hydrolysates and bioactive peptides, in: P.F. Fox, P.L.H. McSweeney (Eds.), *Advanced Dairy Chemistry—1 Proteins*, Springer, US, 2003, pp. 675–98.
59. Michalatos M. y cols. Transdermal delivery of AT1 receptor antagonists reduce blood pressure and reveals a vasodilatory effect in kidney blood vessels, *Curr. Mol. Pharmacol.* 2018. 11(3):226-236.
60. Chaves-López C. y cols. Impact of microbial cultures on proteolysis and release of bioactive peptides in fermented milk. *Food Microbiol.* 2014;42:117–121.
61. López-Expósito I. y cols. A mini-review on health and nutritional aspects of cheese with a focus on bioactive peptides, *Dairy Sci. Technol.* 2012;92: 419–438.
62. Saxelin M. y cols. 1 - introduction: classifying functional dairy products, in: T. Mattila-Sandholm, M. Saarela (Eds.), *Functional Dairy Products*: Woodhead Publishing, 2003, pp. 1–16.
63. World Health Organization. *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, WHO/FAO, Geneva, Switzerland, 2003.
64. Amrane A. y Prigent Y. Influence of yeast extract concentration on batch cultures of *Lactobacillus helveticus*: growth and production coupling, *World J. Microbiol. Biotechnol.* 1998;14:529–34.
65. Ramesh C. y Chandan A.K. *Manufacturing Yogurt and Fermented Milks Technology & Engineering*. 2013;496.
66. Ahtesh F.B. y cols. Processing and sensory characteristics of a fermented low-fat skim milk drink containing bioactive antihypertensive peptides, a functional milk product, *Int. J. Dairy Technol.* 2018;115:103-109.
67. McNeil B. y Harvey L.M. *Practical Fermentation Technology*, Wiley Online Library, 2008.

68. Daliri E.B. y cols. Bioactive peptides, *Foods* 2017;6:32.
69. Ahn J. y cols. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides from whey fermented by *Lactobacillus* species. *J. Food Biochem.* 2009;33:587–602.
70. Chatterton D.E.W. y cols. Bioactivity of  $\beta$ -lactoglobulin and  $\alpha$ -lactalbumin—Technological implications for processing, *Int. Dairy J.* 2006;16:1229–40.
71. Lehtinen R. y cols. Effects of milk casein-derived tripeptides Ile-pro-pro, val-pro-pro, and leu-pro-pro on enzymes processing vasoactive precursors in vitro, *Arzneimittelforschung.* 2010;60:182–85.
72. Nagpal R. y cols. Bioactive peptides derived from milk proteins and their health beneficial potentials: an up-date, *Food Funct.* 2011;2:18–27.
73. Fekete A.A. y cols. Casein-derived lactotripeptides reduce systolic and diastolic blood pressure in a meta-analysis of randomised clinical trials. *Nutrients.* 2015;7:659–81.
74. Ahtesh y cols. Anti-hypertensive peptides released from milk proteins by probiotics *J. Dairy Sci.* 1995;78:777–783.
75. Nakamura Y. y cols. Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from It that are inhibitors to angiotensin I-converting enzyme, *J. Dairy Sci.* 1995;78:1253–57.
76. Jauhiainen T. y cols. Long-term intervention with *Lactobacillus helveticus* fermented milk reduces augmentation index in hypertensive subjects, *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010;64:424–31.
77. Jauhiainen T. y cols. *Lactobacillus helveticus* fermented milk lowers blood pressure in hypertensive subjects in 24-h ambulatory blood pressure measurement, *Am. J. Hypertens.* 2005;18:1600–5.
78. Seppo L. y cols. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure-lowering effect in hypertensive subjects, *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:326–30.
79. Turpeinen A.M. y cols. A spread containing bioactive milk peptides Ile-pro-pro and val-pro-pro, and plant sterols has antihypertensive and cholesterol-lowering effects. *Food Funct.* 2012;3:621–27.

**Verónica Sombra V.**Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

## Resumen

La leche y sus derivados han sido reconocidos como una parte importante de una dieta saludable, puesto que proporcionan una amplia gama de nutrientes. La ingesta de lácteos bajos en grasas se ha asociado inversamente con la glicemia y la presión arterial. Al respecto, la Asociación Americana de Diabetes recomienda la ingesta de productos lácteos por su bajo contenido de hidratos de carbono (CHO). Por otro lado, entre los alimentos con proteínas de origen animal, una mayor ingesta de leche, yogurt, queso y proteína de suero de leche muestra consistentemente una relación beneficiosa con la regulación de la glicemia y/o la reducción del riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), puesto que las proteínas lácteas tienen efectos más potentes en la insulina y la secreción de incretinas en comparación con otras proteínas animales comúnmente consumidas. Los productos lácteos también contienen una matriz alimenticia rica en calcio, magnesio, potasio, ácidos grasos trans-palmitoleicos y CHO de bajo índice glicémico, los cuales han demostrado tener efectos beneficiosos en aspectos del control metabólico y/o incidencia de DM2. La fermentación y el enriquecimiento de productos lácteos con probióticos y vitamina D pueden mejorar los efectos glucorreguladores de estos y, por ende, proporcionar efectos protectores contra la DM2.

### Palabras claves:

Lácteos, diabetes, yogurt, leche, cardiometabólico.

## 1. Introducción

La diabetes se asocia principalmente con defectos en la secreción y/o acción de la insulina relacionados con la inflamación y el estrés metabólico entre otros contribuyentes, incluidos los factores genéticos [1]. Tanto en la diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) como en la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), varios factores genéticos y ambientales pueden provocar la pérdida progresiva de la masa y/o función de las células  $\beta$  pancreáticas que se manifiesta clínicamente como hiperglice-

mia [2]. En las personas con DM2 la secreción de insulina es defectuosa e insuficiente para compensar la resistencia a la insulina [1]. A nivel mundial, la prevalencia de DM2 en personas mayores de 18 años ha aumentado en los últimos años [3]. Entre el año 2010-2015 se evaluó la relación entre la prevalencia de DM2 y el índice de desarrollo humano (IDH) por región del mundo y se observó que, a mayor IDH, mayor es la prevalencia [4]. En Chile, también ha aumentado la prevalencia, la Encuesta Nacional de Salud mostró que pasamos de un 9% (2009-2010) a un 12,3% (2016-2017), lo que convierte a Chile en uno de

los países con una de las tasas más altas de diabetes a nivel mundial. La cifra va de la mano con un aumento significativo de la obesidad de un 22,9% en el 2010 a un 31,2% en la actualidad. La diabetes aumentó en todos los grupos etarios, pero en una proporción mucho mayor entre adolescentes y adultos jóvenes [5].

Las personas con diabetes tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de morbilidad y mortalidad cardiovascular [6]. Se estima que, en general, las personas con diabetes tienen una reducción en la esperanza de vida de aproximadamente 4 a 8 años, en comparación con las personas sin diabetes [6]. Además, la DM2 es un factor de riesgo importante para desarrollar insuficiencia cardíaca, insuficiencia arterial periférica y complicaciones microvasculares, que afectan la calidad y la expectativa de vida [6], lo que representa un desafío para los sistemas de atención en salud [7].

Según las *Dietary Guidelines for Americans* 2015-2020 [8], se observa que el consumo promedio de lácteos para hombres y mujeres es menor a la recomendación de 3 lácteos al día, que es también la recomendación que hacen las Guías Alimentarias Basadas en Alimentos (GABA) en Chile [9]. Según la Encuesta Nacional de Consumo Alimentario (ENCA) solo el 23% de la población chilena sigue esta recomendación, siendo mayor en hombres (26,6%) que en mujeres (19,5%) [10]. Una baja ingesta podría explicarse por el incremento de personas con intolerancia a la lactosa, que refieren sintomatología gastrointestinal al consumir lácteos. En Chile se estima que la prevalencia de intolerancia a la lactosa es de 52,5% [11]. Sin embargo, a nivel nacional existe una amplia variedad de productos lácteos sin lactosa y dada la prevalencia nacional se podrían recomendar. Para muchas personas con diabetes, la parte más difícil del plan de tratamiento es determinar qué comer y seguir un plan de comidas. No existe un patrón de alimentación único para todas las personas con diabetes y la planificación de las comidas debe ser individualizada [12,13]. Al igual que para todas las personas en los países desarrollados, se alienta tanto a los niños como a los adultos con diabetes a minimizar la ingesta de hidratos de carbono (CHO)

refinados y aumentar el consumo de CHO a partir de verduras, legumbres, frutas, lácteos (leche, yogurt) y granos enteros [14,15].

La terapia de estilo de vida en personas con diabetes recomienda aumentar el consumo de productos lácteos bajos en grasa (2–3 porciones por día) [1]. En individuos con DM2, la proteína ingerida aumenta la respuesta de insulina sin aumentar las concentraciones de glucosa en plasma. Por lo tanto, se deben evitar las fuentes de hidratos de carbono con alto contenido de proteínas al tratar o prevenir la hipoglucemia [1]. Al respecto, la ingesta de lácteos bajos en grasas se ha asociado inversamente con la glicemia y la presión arterial [16]. Además, algunos estudios han sugerido que el consumo de productos lácteos se ha asociado con menor riesgo de hipertensión, coagulopatía, enfermedad arterial coronaria y accidente cerebrovascular [17]. Este capítulo tiene por objetivo describir el efecto de la ingesta de productos lácteos en el control metabólico y cardiovascular de la diabetes.

## 2. Impacto de la ingesta de productos lácteos en el control metabólico

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda para las personas con diabetes la ingesta de fuentes de hidratos de carbono (CHO) que sean altas en fibra (verduras, frutas, legumbres, granos enteros), así como los productos lácteos [1]. La leche y los productos lácteos han sido reconocidos como una parte importante de una dieta saludable, puesto que proporcionan una amplia gama de nutrientes, entre los cuales destaca el alto contenido de calcio, magnesio, vitamina D, proteína del suero de leche y ácidos grasos específicos, y se ha sugerido que los productos lácteos reducen el riesgo de desarrollar DM2 [18] (**Figura 1**). En la (**Tabla 1**) se resumen algunos estudios que involucran lácteos asociados a mejorar el control metabólico y/o reducir la incidencia de diabetes.

Estudio	Sujetos	Metodología	Resultados
Chen M. y cols. (2014) [8]	41.436 ♂ (profesionales de la salud [1986 a 2010], 67.138 ♀ (estudio de enfermeras I (1980 a 2010) y 85.884 ♀ (estudio de enfermeras II (1991 a 2009).	Evaluación de dieta con cuestionarios de frecuencia alimentaria cada 4 años y se asoció con incidencia de DM2 confirmada por un cuestionario complementario.	15.156 casos de DM2, ajuste por edad, IMC y factores de riesgo (estilo de vida-dieta), el consumo de lácteos (LBG y LAG) no se asoció con el riesgo de DM2 y el CR para una porción lácteo/día fue de 0,99 (0,98 - 1,01). El yogurt (una porción/día) se asoció inversamente al riesgo de DM2 en las tres cohortes.
Mozaffarian D. y cols. (2010) [10]	3.736 ♀ y ♂ Estudio de cohorte prospectivo (salud cardiovascular) de 1992 a 2006 con cuatro comunidades Estados Unidos.	Antropometría, perfil lipídico, marcadores inflamatorios, glucosa-insulina (medidos en 1992) y hábitos alimenticios medidos 3 años antes. Ingesta de ácido trans-palmitoleico.	Ingesta de LAG se relacionó con > ácido trans-palmitoleico, < adiposidad y alto c-HDL, < niveles de TG, PCR y resistencia a la insulina. El ácido trans-palmitoleico también se asoció con una menor incidencia de diabetes.
Rideout T.C. y cols. (2013) [33]	23 sujetos sanos completaron un ensayo aleatorio cruzado de 12 meses.	2 grupos de tratamiento: Grupo I (consumir 4 porciones de lácteos/día (LAG); y Grupo II limitado a no más de 2 porciones de lácteos/día (LBG).	Mediciones finales de peso, composición corporal, presión arterial, glicemia y perfil lipídico no difirieron entre el LAG y LBG. El LAG redujo la insulina plasmática (-9%; p<0,05), la resistencia a la insulina (-11%, p=0,03), estimado por HOMA-IR en comparación con grupo LBG.
Hruby A. y cols. (2017) [40]	2.809 personas 54% ♀ [media ± DS; edad: 54,0 ± 9,7 años; IMC: 27,1 ± 4,7 kg/m <sup>2</sup> ].	La ingesta de productos lácteos se evaluó mediante ≤4 CFA en una media de 12 años de seguimiento que se relacionó con la incidencia de prediabetes y DM2.	Lácteos totales, LBG, LAG son asociados con un 39%, 32%, y 25% < riesgo de incidencia de prediabetes respectivamente. El queso, crema y mantequilla no se asociaron con prediabetes. De 925 participantes con prediabetes basal, 196 (21%) desarrollaron DM2.
Kim Y. y cols. (2016) [41]	51 personas (35,1 ± 15,6 años; IMC: 27,7 ± 6,9 kg/m <sup>2</sup> , 34 con intolerancia a la glucosa).	Ensayo cruzado aleatorio con dos patrones dietéticos: dieta alta en carne roja, procesada y granos refinados o dieta alta en granos enteros, nueces y productos lácteos y sin carne roja durante cuatro semanas.	La dieta de carne roja/ granos refinados aumentó la glucosa en relación con la dieta de lácteos/ pollo/ nueces/ granos enteros solo en el grupo con tolerancia normal a la glucosa (+2,5 mmol/ L/ 3 h).
Maki K.C. y cols. (2015) [42]	Asignación aleatoria de sujetos con riesgo de DM2 en 2 secuencias: productos lácteos y luego productos endulzados con azúcar (PEA) (n=21); y PEA y luego productos lácteos (n=22). 50% ♀ edad promedio 53,8 años e IMC de 32,2.	Los participantes consumieron 474 ml/día de leche al 2% y 170 g/día de yogurt descremado y PEA (710 ml/día de refresco no dietético y 108 g/día de pudín no lácteo), cada uno durante 6 semanas, con 2 semanas de lavado entre tratamientos. Se administró una prueba de tolerancia a la comida líquida (PTCL) al inicio y al final de cada período.	Los cambios desde la línea de base fueron significativamente diferentes entre el producto lácteo y PEA en la evaluación de sensibilidad a la insulina 2 (HOMA 2-% S) (1,3 versus -21,3%, respectivamente, p=0,009; línea de base = 118%). Los cambios desde la línea de base en el índice de sensibilidad a la insulina Matsuda PTCL (-0,10 versus -0,49, respectivamente; línea de base = 4,16) y la función media de las células HOMA2-β (-2,0 versus 5,3%, respectivamente; línea de base = 72,6%) no difirieron significativamente entre tratamientos.

**Tabla 1.** Estudios que evalúan el efecto de los lácteos sobre el metabolismo de la glucosa y la incidencia de diabetes.

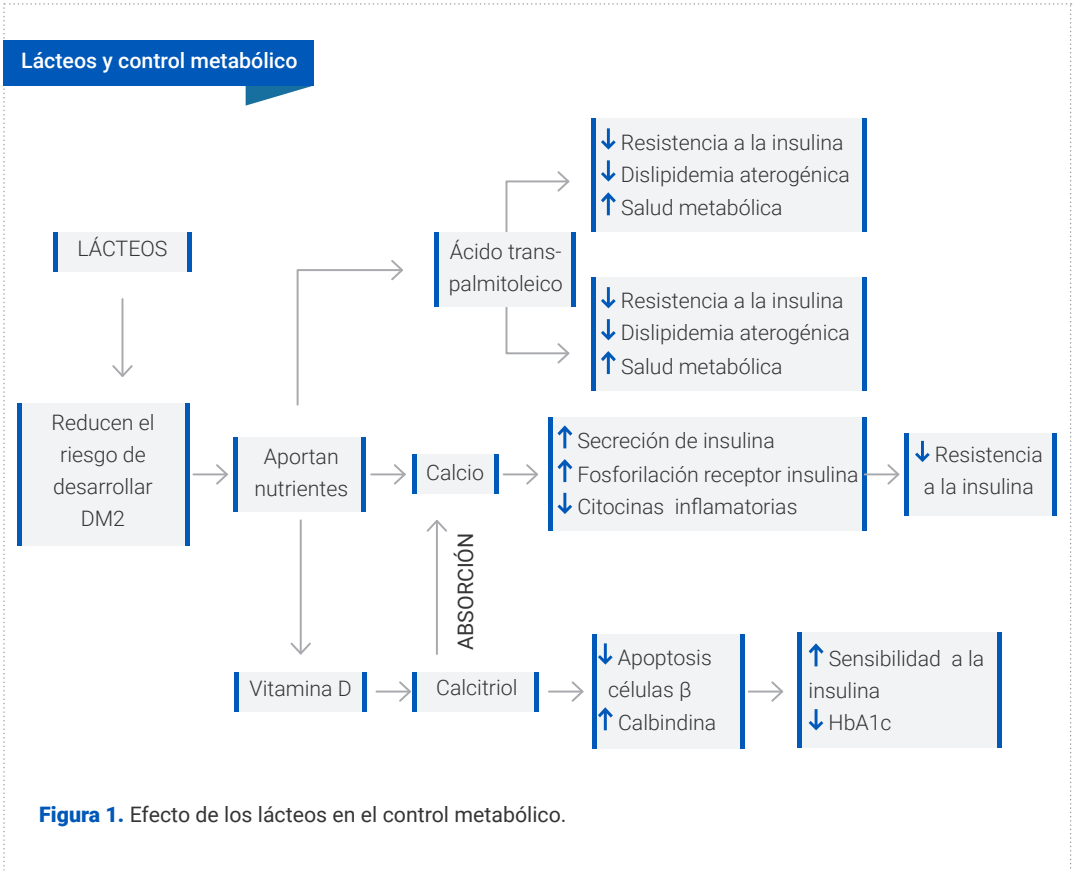
♀: **Mujeres**; ♂: **Hombres**; DM2: Diabetes tipo 2; CR: Cociente de riesgo; LAG: Lácteos altos en grasa; LBG: Lácteos bajos en grasa; c-HDL: Lipoproteína de alta

densidad; TG: Triglicéridos; PCR: Proteína C reactiva; PEA: Productos endulzados con azúcar; PTCL: Prueba de tolerancia a la comida líquida; CFA: Cuestionario de frecuencia de alimentos; IMC: Índice de masa corporal.

**2.1. Componentes de los lácteos y su efecto metabólico**

El ácido graso monoinsaturado presente en la grasa de la leche, ácido trans-palmitoleico (trans -9, 16:1), se asoció con menor resistencia

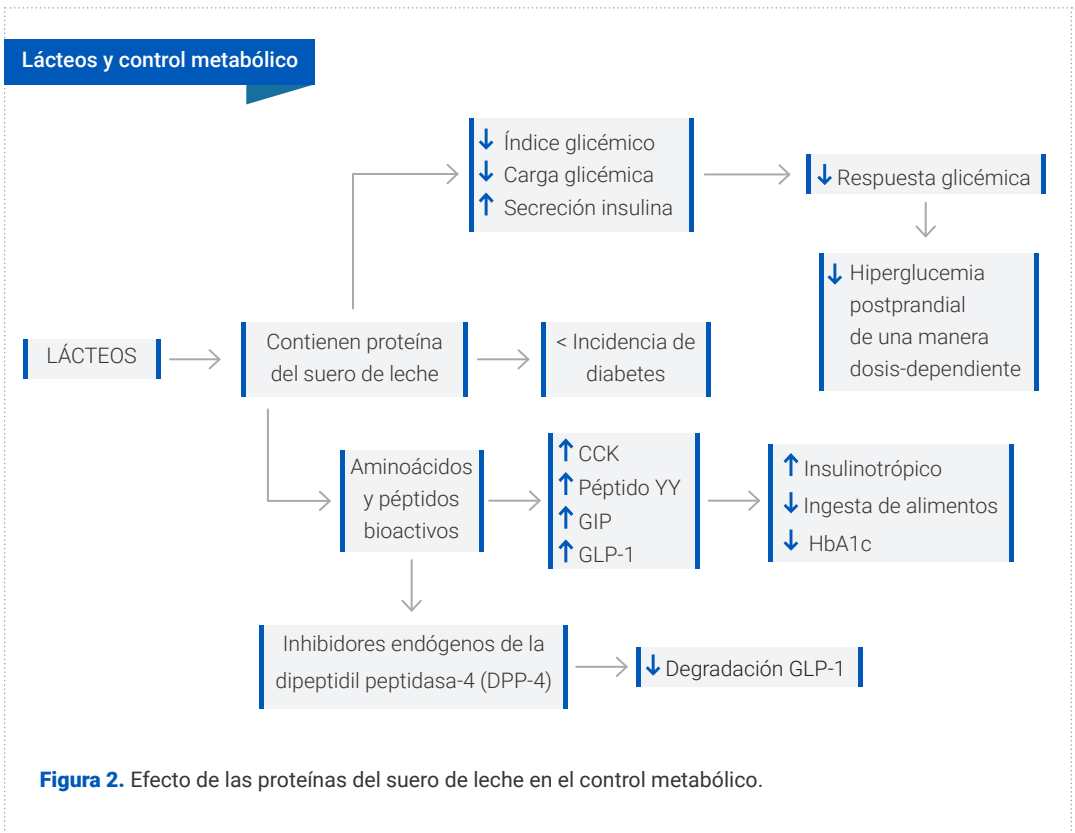
a la insulina, presencia de dislipidemia aterogénica y mejor salud metabólica. Este ácido trans-9 en el quintil 5 y 4 de mayor ingesta se asoció con un 62% menos de incidencia de diabetes en comparación con el quintil 1 [19] (**Figura 1**).



**Figura 1.** Efecto de los lácteos en el control metabólico.

En una dieta alta en alimentos ricos en magnesio y con un consumo diario (2 porciones) de lácteos bajos en grasas se asocia con un riesgo sustancialmente menor de desarrollar DM2 en comparación con el consumo de menos de una vez por semana [20]. El índice glicémico (IG) y la carga glicémica (CG) son marcadores alimenti-

cios sustanciales que predicen el desarrollo de DM2 [21]. La presencia de proteínas en los lácteos favorece que sean alimentos de bajo IG [22] (**Figura 2**). En general, se acepta que las dietas de bajo IG pueden ser protectoras contra la diabetes [22] (**Figura 2**).



La adición de proteína a base de suero de leche redujo la hiperglucemia posprandial de una manera dosis-dependiente, cuando se agregó a una bebida de 50 g de glucosa [23] (**Figura 2**). Las proteínas varían en su capacidad para disminuir la hiperglucemia posprandial y se ha demostrado que las proteínas de la leche estimulan la secreción de insulina [24]. Sin embargo, son las proteínas de suero de leche las que demuestran ser más insulínótropas en comparación con la caseína presente en la leche o las proteínas de origen vegetal o animal [25]. Además, la proteína del suero de leche parece inducir efectos a través de péptidos bioactivos y aminoácidos generados durante su digestión gastrointestinal. Estos aminoácidos y péptidos estimulan la liberación de varias hormonas intestinales como la colecistoquinina, péptido YY, el péptido inhibidor gástrico y el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) que potencian la secreción de insulina de las células β

y están asociados con la regulación de la ingesta de alimentos. Los péptidos bioactivos generados a partir de la proteína del suero también pueden servir como inhibidores endógenos de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) en el intestino proximal, evitando la degradación de la incretina GLP-1 [26]. Esto explica por qué el suero de leche se correlaciona negativamente con la hemoglobina glicosilada (HbA1c) [27] (**Figura 2**).

Si bien se vincula la ingesta de calcio y vitamina D presentes en los lácteos con el control metabólico en la DM2, se necesitan ensayos clínicos aleatorios bien diseñados para responder a esta importante pregunta [28]. El calcio regula los procesos intracelulares mediados por la insulina en tejidos específicos que responden a la insulina, participa en la función secretora de las células β pancreáticas y la fosforilación de los receptores de insulina [29]. El calcio también regula la baja de los genes reguladores específicos



que codifican las citocinas proinflamatorias involucradas en la resistencia a la insulina [29] (**Figura 1**). Dentro de los mecanismos que se le atribuyen al calcitriol (forma activa de vitamina D) es que puede proteger contra la apoptosis inducida por citoquinas a las células  $\beta$  pancreáticas, mejorando la sensibilidad a la insulina [30]. Además, la vitamina D demostró la posibilidad de desactivar las citocinas inflamatorias asociadas con la resistencia a la insulina y promover la expresión de calbindina, que implica la protección contra la apoptosis [31] (**Figura 1**). Al comparar en sujetos con DM2 la leche fortificada con vitamina D y la leche sin fortificar, ambas disminuyeron la HbA1c significativamente con una reducción más notable en los consumidores de leche sin fortificar, con una diferencia significativa entre grupos (7,5% en comparación con 3,1%;  $p=0.01$ ) [16].

## 2.2. Incidencia de diabetes y consumo de lácteos

Si bien estudios observacionales muestran que el consumo de lácteos está relacionado con un menor riesgo de DM2, los componentes responsables de esta relación no están bien establecidos. Hasta la fecha no hay ensayos controlados aleatorios (ECA) bien diseñados que hayan estudiado específicamente la relación entre los productos lácteos y el riesgo de incidencia de DM2. Sin embargo, hay un ensayo cruzado aleatorio con 12 meses de seguimiento que debe considerarse, el cual evaluó el consumo de lácteos bajos en grasa (4 porciones por día) y se asoció con una mejor sensibilidad a la insulina, sin efectos negativos sobre el peso corporal y el perfil lipídico [32]. La ingesta total de productos lácteos se asoció con un riesgo marginalmente menor de DM2 en un meta-análisis que incluyó 17 estudios de cohorte dentro de los cuales están 3 grandes cohortes: 1. Harvard, 2. el estudio de seguimiento de profesionales de la salud, 3. el estudio de salud de las enfermeras II; que representan el 38% de los participantes incluidos en el meta-análisis,

y que han acumulado hasta 12 años adicionales de seguimiento desde las publicaciones iniciales [33]. Este estudio determinó que existe una asociación inversa significativa entre la ingesta de productos lácteos, productos lácteos bajos en grasa, queso y el riesgo de diabetes [33]. Un estudio que describió revisiones sistemáticas y meta-análisis que evaluaban los efectos del consumo de leche y productos lácteos en la DM2 concluyó que los análisis de dosis-respuesta mostraron una disminución del riesgo de DM2 al consumir de 200 a 400 g/d de productos lácteos totales (rango riesgo relativo (RR): 0,93–0,97) y al consumir 200 g/d de productos lácteos bajos en grasa (rango RR: 0,88–0,91). Especialmente para el consumo de yogurt y productos lácteos bajos en grasa, la asociación con el queso es moderada. Además, los análisis de dosis-respuesta mostraron que el riesgo de DM2 disminuyó por cada unidad de aumento en el consumo de productos lácteos totales y productos lácteos bajos en grasa [34]. No obstante, varios estudios de cohorte han mostrado resultados contradictorios, es por esta razón que un estudio analizó revisiones sistemáticas y meta-análisis existentes para examinar la asociación entre el consumo de productos lácteos y el riesgo de mortalidad por todas las causas. Se evaluó el riesgo de sesgo y el 25% de los estudios se clasificaron como aceptables; el 25% como buenos; y, el 50% como muy buenos. Los riesgos relativos informados por los meta-análisis variaron de 0,96 a 1,01 por 200 g/d de consumo de productos lácteos (incluidos los productos lácteos totales, altos en grasa, bajos en grasa y fermentados), de 0,99 a 1,01 por 200–244 g/d de consumo de leche, y de 0,99 a 1,03 por 10–15 g/d de consumo de queso. El RR de consumir 50 g/d de yogurt fue de 0,97 (IC 95%: 0,85–1,11). El estudio concluye que el consumo de productos lácteos no está asociado con el riesgo de mortalidad por todas las causas [35].

El yogurt se ha relacionado con una menor obesidad y puede influir en la microbiota intestinal a través de los probióticos [36]. En un estudio, el consumo de yogurt se asoció inver-

samente con el aumento de peso y presentó el menor aumento de peso entre todos los tipos de alimentos que se evaluaron [37]. La fermentación y el enriquecimiento de productos lácteos con probióticos, puede mejorar los efectos glucorreguladores de estos. Una revisión de 13 estudios prospectivos que evaluaron la asociación entre el consumo de yogurt y la DM2 describe que la mayoría de los estudios mostró una asociación inversa entre la frecuencia de consumo de yogurt y el riesgo de diabetes, concluyendo que el consumo de yogurt, en el contexto de un patrón dietético saludable, puede reducir el riesgo de DM2 en adultos sanos y adultos mayores con alto riesgo cardiovascular [38].

La ingesta de lácteos varía en sus asociaciones con DM2, dependiendo del tipo de producto lácteo y/o el estado glicémico al inicio del estudio [39]. El consumo de lácteos total, bajos en grasa y altos en grasa se asociaron con un riesgo 39%, 32% y 25% menor de incidencia de prediabetes, respectivamente ( $\geq 14$  en comparación con  $< 4$  porciones /semanales) [39]. En cambio, las personas con prediabetes al inicio del estudio mostraron que solo los productos lácteos y el queso con alto contenido de grasa se asociaron inversamente con la incidencia de DM2, con un riesgo 70% y 63% menor, respectivamente. Estas observaciones sobre el impacto de los estados metabólicos subyacentes pueden ser la base de la evidencia heterogénea de estudios previos sobre el papel de los lácteos en la incidencia de diabetes [39].

Un ensayo cruzado aleatorio con dos patrones dietéticos diferentes, una dieta alta en carne roja, procesada y granos refinados comparada con una dieta alta en granos enteros, nueces y productos lácteos y sin carne roja durante cuatro semanas mostró que la dieta alta en carnes rojas/ granos refinados aumentó la respuesta glicémica e insulinémica en comparación con la dieta de lácteos/ pollo/ nueces/ granos integrales. Este patrón de comida aumentaría el estrés pancreático a largo plazo y podría explicar el mayor riesgo de DM2 con esta dieta [40]. Otro

ensayo cruzado aleatorio de 2 períodos comparó los efectos del consumo de productos lácteos y productos endulzados con azúcar (PEA) sobre la sensibilidad a la insulina y la función de las células  $\beta$  pancreáticas en hombres y mujeres en riesgo de desarrollar DM2 que habitualmente consumen bebidas azucaradas [41]. El resultado fue que el consumo de PEA se asocia con valores menos favorables para el modelo de homeostasis y sensibilidad a la insulina 2 frente a valores de referencia durante el consumo de productos lácteos [41].

El consumo excesivo de azúcar y grasas saturadas en la dieta es un factor de riesgo importante para la obesidad y la resistencia a la insulina, por lo tanto, la lógica sugeriría que los productos lácteos que son ricos en nutrientes pueden aumentar el riesgo de DM2. Por el contrario, varios estudios de observación han concluido que el consumo de productos lácteos está asociado con una mejor resistencia a la insulina [42-46]. Sin embargo, en una revisión sistemática de Morio y cols. 2016, se concluyó que no hay evidencia de que los ácidos grasos saturados en la dieta de diversas fuentes de alimentos afecten el riesgo de resistencia a la insulina o DM2, ni la ingesta de productos lácteos con toda la grasa está asociada con este riesgo [47]. Además, dedujeron que la asociación inversa entre el consumo de lácteos y la DM2 puede deberse a otros componentes dentro de la matriz láctea. Por lo tanto, los estudios futuros sobre los efectos de los ácidos grasos saturados en la dieta deberían tener en cuenta la complejidad de la matriz alimentaria [47]. Mecánicamente, se cree que las propiedades antidiabetogénicas de los lácteos pueden ser el resultado de la presencia de lípidos bioactivos como los ácidos ruménico y vaccénico (ácidos linoleicos conjugados - CLA), ácido butírico y la presencia de otras moléculas biológicamente activas como el ácido fitánico, vitamina A y péptidos bioactivos que pueden interactuar con la activación del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas [48].

La totalidad de la evidencia indica que el

consumo de lácteos y, en particular, los productos lácteos fermentados, están asociados con un riesgo reducido de DM2. El estudio EPIC de 12.403 casos de DM2 en 8 países europeos no demostró una asociación significativa entre la ingesta total de lácteos y la DM2, pero los productos lácteos fermentados combinados (queso, leche fermentada y yogurt) se asociaron con la protección contra la DM2 con una reducción del 12% (tendencia  $p = 0,02$ ) al comparar quintiles extremos [49].

### 3. Impacto de la ingesta de productos lácteos en el control cardiovascular en sujetos con DM2

*Dietary Guidelines for Americans* declaró: “La evidencia moderada muestra que la ingesta de leche y productos lácteos está asociada con un riesgo reducido de enfermedad cardiovascular y DM2, y con una presión arterial más baja en adultos” [50]. En la (Tabla 2) se resumen algunos estudios que involucran lácteos asociados a mejorar el control cardiovascular y/o reducir la incidencia de enfermedades cardiovasculares en sujetos

con diabetes. Al evaluar las asociaciones entre el total y los tipos específicos de productos lácteos en una cohorte multinacional diversa que incluyó a 136.384 personas de 21 países de los 5 continentes, el consumo de lácteos mayor a 2 porciones al día en comparación con ninguna ingesta se asocia con un menor riesgo de mortalidad y eventos de enfermedades cardiovasculares mayores (infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca). La ingesta de yogurt se asoció con un menor riesgo, en cambio, la ingesta de queso y de mantequilla no se asociaron con los eventos cardiovasculares [17]. No obstante, un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios concluyó que el aumento de la ingesta de alimentos lácteos no tuvo un impacto significativo en los factores de riesgo cardiometabólicos [51]. En un estudio de 12 meses de intervención en personas con diabetes tipo 1 y tipo 2 que recibieron asesoramiento nutricional para aumentar el consumo de frutas, verduras y productos lácteos, solo se logró un aumento significativo en el consumo de yogurt los primeros 3 meses de intervención [52]. Sin embargo, mejoró la calidad de la dieta, lo cual retrasó la progresión del grosor de la íntima-media de la arteria carótida [52].

Estudio	Sujetos	Metodología	Resultados
Dehghan M. y cols. (2018) [9]	♀ y ♂ entre 35 y 70 años (n=136.384) de 21 países de los cinco continentes: Europa y América del Norte (n=14.169), Sudamérica (n=21.652); África (n=5.797); Medio Oriente (n=12.881), Asia del Sur (n=29.265), El Sudeste de Asia (n=11.032) y China (n=41.588).	Estudio de cohorte multinacional. La ingesta de productos lácteos se registró mediante CFA validados específicos del país. Comprendían leche, yogurt y queso, agrupados como LBG y LAG. Se asoció con la mortalidad o ECV mayores (infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca).	Una > ingesta de lácteos totales (>2 porciones/día en comparación con ninguna ingesta) se asoció con un < riesgo ECV (CR 0,84, IC 95% 0,75-0,94; $p=0,0004$ ), mortalidad total (0,83, 0,72-0,96; $p=0,0052$ ), mortalidad no CV (0,86, 0,72-1,02; $p=0,046$ ), mortalidad CV (0,77, 0,58-1,01; $p=0,029$ ), enfermedad CV mayor (0,78, 0,67-0,90; $p=0,0001$ ) y accidente cerebrovascular (0,66, 0,53-0,82; $p=0,0003$ ). No se observó asociación significativa con infarto de miocardio.

**Tabla 2.** Características de los estudios que evalúan el efecto de los lácteos sobre el control cardiovascular en sujetos con DM2.

Estudio	Sujetos	Metodología	Resultados
Gomes J.M.G. y cols. (2018) [55]	♀ y ♂ entre 20 y 59 años con DM2 durante al menos 1 año, tratados con solo dieta o dieta más agentes hipoglucemiantes orales, que tenían una baja ingesta habitual de Ca (<600 mg/d). Estudio aleatorizado de 12 semanas cruzado, con tiempo de lavado de 8 semanas.	Dos dietas con restricción energética de 500 kcal/d y 800 mg de Ca en la dieta: Fase de leche descremada alta en Ca≈1500 mg (DA) (≈ 3 porciones de leche al día) o fase de control baja en calcio (≈800 mg Ca/día) (DB).	El consumo de Ca durante el estudio fue equivalente a 1.200 mg/día durante la DA y 525 mg/día durante la DB. Hubo una mayor reducción en circunferencia de cintura (-5,1 ±2,4 cm), presión arterial sistólica (-16±11,9 mmHg), diastólica (-10,8±8,3 mmHg), después de DA en comparación con DB. La relación HDL:LDL aumentó (0,1±0,1) y el índice de colesterol total (-48,4±51,1), colesterol LDL(-0,4±0,4), presión arterial disminuyó (p<0,05) solo en la DA.
Salehi S. y cols. (2018) [18]	102 personas (34 ♂ y 68 ♀) de 31 a 74 años con DM2.	Fueron aleatorizados para recibir 250 ml de leche sin fortificar o 250 ml de leche fortificada con 1.000 UI de vitamina D3 diariamente por 9 semanas.	Ambos grupos mostraron aumentos significativos en el calcio sérico (p <0,01) y disminuciones en el colesterol total, la circunferencia de la cintura, circunferencia de cadera, y la presión arterial sistólica/diastólica (p<0,001). Además, hubo una reducción significativa en el IMC del grupo de leche fortificada (P <0,001). Ninguno de estos cambios fue estadísticamente significativo entre los dos grupos.
Petersen K.S. y cols. (2015) [53]	146 personas; grupo intervención n=73 (11 con DM1 /62 con DM2); grupo control n=73 (9 con DM1 /64 con DM2). 118 personas completaron el estudio de 12 meses (grupo intervención n=58; grupo control n=60).	Ensayo controlado aleatorio (12 meses). Evaluaron la progresión del grosor de la íntima-media de la arteria carótida. Los participantes (grupo de intervención) recibieron asesoramiento nutricional para aumentar el consumo de frutas (+1 porción/día), verduras (+2 porciones/día) y productos lácteos (+1 porción/día), independientemente de la ingesta habitual al inicio del estudio.	Las ingestas de vegetales y frutas aumentaron a los 3 meses en el grupo de intervención en comparación con el grupo control. Este aumento no se mantuvo a los 12 meses, pero la ingesta aumentó en general en la cohorte (fruta 48 g/día; vegetales 14 g/día). No se logró un aumento en el consumo de lácteos, pero la ingesta de yogurt fue mayor en el grupo de intervención a los 3 meses; esto no se mantuvo a los 12 meses. A los 12 meses, el grosor de la íntima-media de la arteria carótida retrocedió con un mayor efecto en el grupo de intervención.

**Tabla 2.** Características de los estudios que evalúan el efecto de los lácteos sobre el control cardiovascular en sujetos con DM2.

♀: Mujeres; ♂: Hombres; DM2: Diabetes tipo 2; DM1: Diabetes tipo 1; CFA: Cuestionario de

frecuencia de alimentos; LBG: Lácteos altos en grasa; LBG: Lácteos bajos en grasa; ECV: Eventos cardiovasculares; CV: Cardiovascular, CR: Cociente de riesgo; IC: Intervalo de confianza; Ca: Calcio; DA: Dieta alta en calcio; DB: Dieta baja en calcio; IMC: Índice de masa corporal.

Varios estudios epidemiológicos, pero no todos, han sugerido que el consumo de lácteos o calcio se asocia con menores riesgos de hipertensión y enfermedad coronaria [53]. El consumo de aproximadamente 1.200 mg de calcio al día (700 mg desde leche descremada + 500 mg de

otras fuentes dietéticas) asociado con una dieta con restricción energética disminuyó la presión arterial y mejoró el perfil lipídico en adultos con DM2 [54]. En general, el consumo diario de una taza de leche que contiene 1.000 UI de vitamina D3 durante 9 semanas mejoró sustancial-

mente la deficiencia de vitamina D en pacientes con DM2. Tanto la leche fortificada con vitamina D como la leche sin fortificar mejoraron los parámetros cardiometabólicos, es decir, disminuyó significativamente el colesterol total, la circunferencia de la cintura, circunferencia de cadera y la presión arterial sistólica/diastólica en los sujetos con DM2 [16].

#### 4. Conclusión

El consumo de lácteos, principalmente yogurt, se asocia de manera neutral o favorable con un menor riesgo de DM2, aunque los mecanismos de acción aún no se han identificado del todo. La investigación de estos mecanismos debería intensificarse para cerrar la brecha entre los estudios observacionales y experimentales y poder desarrollar guías de práctica clínica para promover el consumo de productos lácteos fermentados en la prevención de la DM2 y en el cuidado cardiometabólico de esta. Además, estudios sugieren que la ingesta de productos lácteos en general, productos lácteos bajos en grasa y queso, están inversamente asociados con el riesgo de incidencia de DM2, por lo que recomendarlos, no generaría un efecto perjudicial en la salud de las personas con diabetes. Por lo tanto, se debería incentivar la ingesta de una dieta saludable que incluya lácteos, puesto que hay evidencia de que los lácteos disminuyen la incidencia de diabetes. Por ejemplo, una mayor ingesta de yogurt se ha asociado con un menor riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular [17,55].

#### Referencias

- American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 *Diabetes Care*. 2020;43:S46-65.
- Skyler J.S. y cols. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66:241-55.
- Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Centro de prensa. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/> [Acceso el 30 de octubre de 2019].
- Mendoza M.A. y cols. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. *Rev. Panam. Salud Publica*. 2017;41:e103.
- Ministerio de Salud. Tercera Encuesta Nacional de Salud, primeros resultados 2016-2017. Disponible en: [http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20171122/asocfile/20171122142253/ens\\_2016\\_17\\_primeros\\_resultados.pdf](http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20171122/asocfile/20171122142253/ens_2016_17_primeros_resultados.pdf). [Acceso el 30 de octubre 2019].
- Casaccia M. y Zorzanelli V. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2017;9:25.
- García Y. Riesgo cardiovascular en personas con diabetes mellitus. *Rev. Cubana Endocrinol*. 2017;28:1-6.
- US Department of Health and Human Services; US Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th ed. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services; December 2015. Disponible en: <http://www.health.gov/DietaryGuidelines>. [Acceso el 30 de octubre 2019].
- Minsal. 2013. Norma general técnica n° 148 sobre guías alimentarias para la población. Disponible en: <https://www.integra.cl/wp-content/uploads/2017/01/GUIAS-ALIMENTARIAS.pdf>. [Acceso el 30 de octubre 2019].
- Amigo H. y cols. Encuesta Nacional de Consumo Alimentario. Informe Final. 2010. Universidad de Chile. Disponible en: [https://www.minsal.cl/sites/default/files/ENCA-INFORME\\_FINAL.pdf](https://www.minsal.cl/sites/default/files/ENCA-INFORME_FINAL.pdf). [Acceso el 30 de octubre 2019].
- Cruchet M. y cols. Prevalence of hypolactasia in Chilean school children from Santiago city. *Rev. Chil. Nutr*. 2013;40:256-61.
- Evert A.B. y cols. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:S120-43.
- Davies M.J. y cols. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41:2669-2701.
- U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary guidelines for Americans 2015-2020, Eight Edition [Internet], 2015. Disponible en: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines>. [Acceso el 30 de octubre 2019].
- Katz M.L. y cols. Associations of nutrient intake with glycemic control in youth with type 1 diabetes: differences by insulin regimen. *Diabetes Technol. Ther*. 2014;16:512-18.
- Salehi S. y cols. Vitamin D3-fortified milk did not affect glycemic control, lipid profile, and anthropometric measures in patients with type 2 diabetes, a triple-blind randomized clinical trial. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2018;72:1083-92.

17. Dehghan M. y cols. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2018;392:2288-97.
18. Rice B.H. y cols. Dairy components and risk factors for cardiometabolic syndrome: recent evidence and opportunities for future research. *Adv. Nutr.* 2011;2:396-407.
19. Mozaffarian D. y cols. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2010;153:790-9.
20. Van Dam R.M. y cols. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in U.S. black women. *Diabetes Care*. 2006;29:2238-43.
21. Livesey G. y cols. Dietary glycemic index and load and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and updated meta-analyses of prospective cohort studies. *Nutrients*. 2019;11:E1280.
22. Karamanlis A. y cols. Effects of protein on glycemic and incretin responses and gastric emptying after oral glucose in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86:1364-8
23. Petersen B.L. y cols. A whey protein supplement decreases post-prandial glycemia. *Nutr. J.* 2009;8:47.
24. Liljeberg Elmstahl H, Bjorck I. Milk as a supplement to mixed meals may elevate postprandial insulinaemia. *Eur. J. Clin. Nutr.*2001;55:994-9.
25. Pal S, Ellis V. The acute effects of four protein meals on insulin, glucose, appetite and energy intake in lean men. *Br. J. Nutr.* 2010;104:1241-8
26. Jakubowicz D, Froy O. Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and Type 2 diabetes. *J. Nutr. Biochem.* 2013;24:1-5.
27. Fonseca V. Clinical significance of targeting post-prandial and fasting hyperglycemia in managing type 2 diabetes mellitus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2003;19:635-41.
28. Muñoz-Garach A. y cols. Vitamin D Status, Calcium Intake and Risk of Developing Type 2 Diabetes: An Unresolved Issue. *Nutrients*. 2019;11: E642.
29. Pittas A.G. y cols. The role of vitamin d and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92:2017-29.
30. Chun R.F. y cols. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front. Physiol.* 2014;5:151.
31. Christakos S. y Liu Y. Biological actions and mechanism of action of calbindin in the process of apoptosis. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2004;89-90:401-4.
32. Rideout T.C. y cols. Consumption of low-fat dairy foods for 6 months improves insulin resistance without adversely affecting lipids or bodyweight in healthy adults: A randomized free-living crossover study. *Nutr. J.* 2013;12:56.
33. Aune D. y cols. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;98:1066-83.
34. Alvarez-Bueno C. y cols. Effects of Milk and Dairy Product Consumption on Type 2 Diabetes: Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Adv. Nutr.* 2019;1;10:S154-63.
35. Cavero-Redondo I. y cols. Milk and Dairy Product Consumption and Risk of Mortality: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Adv. Nutrition*. 2019;10:S97-104.
36. Ridaura V.K. y cols. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013;341:1241214.
37. Mozaffarian D. y cols. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:2392-2404.
38. Salas-Salvadó J. y cols. Yogurt and diabetes: overview of recent observational studies. *J. Nutr.* 2017;147:1452S-1461S.
39. Hruby A. y cols. Associations of dairy intake with incident prediabetes or diabetes in middle-aged adults vary by both dairy type and glycemic status. *J. Nutr.* 2017;147:1764-75.
40. Kim Y. y cols. Differential effects of red meat/ refined grain diet and dairy/chicken/nuts/whole grain diet on glucose, insulin and triglyceride in a randomized crossover study. *Nutrients*. 2016;8:E687.
41. Maki K.C. y cols. Sugar-sweetened product consumption alters glucose homeostasis compared with dairy product consumption in men and women at risk of type 2 diabetes mellitus. *J. Nutr.* 2015;145:459-66.
42. Tremblay A. y Gilbert JA. Milk products, insulin resistance syndrome and type 2 diabetes. *J. Am. Coll. Nutr.* 2009;28:91S-102.
43. Elwood P.C. y cols. Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: The caerphilly prospective study. *J. Epidemiol. Community Health*. 2007;61:695-98.
44. Choi H.K. y cols. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: A prospective study. *Arch. Intern. Med.* 2005;165:997-1003.
45. Crichton G.E. y cols. Dairy consumption and metabolic syndrome: A systematic review of findings and methodological issues. *Obes. Rev.* 2011;12:190-201.
46. Fumeron F. y cols. The Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome Study Group Dairy consumption and the incidence of hyperglycemia and the metabolic syndrome: Results from a French prospective study, data from the epidemiological study on the insulin resistance syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2011;34:813-17.
47. Morio B. y cols. Involvement of dietary saturated fats, from all sources or of dairy origin only, in

- insulin resistance and type 2 diabetes. *Nutr. Rev.* 2016;74:33–47.
48. Parodi PW. Cooperative action of bioactive components in milk fat with ppar $\alpha$  may explain its anti-diabetogenic properties. *Med. Hypotheses.* 2016;89:1–7.
  49. Sluijs I. y cols. The amount and type of dairy product intake and incident type 2 diabetes: Results from the epic-interact study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012;96:382–90.
  50. United States Department of Health and Human Services, USDA Dietary guidelines for Americans 2010. 7th ed Washington, DC: Government Printing Office; 2010.
  51. Benatar J.R. y cols. Effects of high and low-fat dairy food on cardio-metabolic risk factors: A meta-analysis of randomized studies. *PLoS ONE.* 2013;8:76480.
  52. Petersen K.S. y cols. Effect of improving dietary quality on carotid intima media thickness in subjects with type 1 and type 2 diabetes: a 12-mo randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;102:771-9.
  53. Elwood P.C. y cols. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. *Lipids.* 2010;45:925–39.
  54. Gomes J.M.G. y cols. Effect of increased calcium consumption from fat-free milk in an energy-restricted diet on the metabolic syndrome and cardiometabolic outcomes in adults with type 2 diabetes mellitus: a randomised cross-over clinical trial. *Br. J. Nutr.* 2018;119:422-30.
  55. Chen M. y cols. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med.* 2014;12:215.

## LÁCTEOS Y ENFERMEDAD RENAL

Camila Pierart Z.<sup>1</sup> y Karen Basfi-fer O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Child Study Center, Escuela de Medicina, Universidad de Yale. New Haven, Connecticut, USA

<sup>2</sup>Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

### Resumen

La incidencia de enfermedad renal va en aumento a nivel mundial, por lo que es objeto de estudio en muchos aspectos, siendo uno de ellos la nutrición, principalmente el estado nutricional y el consumo de proteínas. Las proteínas son esenciales para el normal funcionamiento del organismo. Su consumo excesivo, especialmente en personas con algún grado de daño renal, puede influir directamente en la función renal desencadenando un daño progresivo e irreversible. Una de las principales indicaciones nutricionales en individuos con enfermedad renal es la dieta hipoproteica, destinada a prevenir o enlentecer la progresión del daño renal. Es posible observar una evolución con respecto a esta recomendación, siendo la hipótesis actual que tanto la cantidad como la fuente de las proteínas son importantes y que incluso algunas proteínas de origen animal, como los lácteos, pueden tener un efecto protector sobre el riñón. Los resultados de los estudios que analizan esta relación son controversiales y los mecanismos no están del todo claros. Existe consenso en que una dieta restringida en proteínas (0,6-0,8 g/kg de peso corporal/día) con un aporte de 50% de proteínas de alto valor biológico, como las aportadas por los productos lácteos, es segura y satisface las necesidades nutricionales de los pacientes con daño renal. Los lácteos se han transformado en foco de investigación por sus efectos positivos a nivel metabólico.

#### Palabras claves:

Enfermedad renal, lácteos, péptidos bioactivos, proteínas, restricción proteica.

### 1. Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de alteraciones estructurales y funcionales del riñón presentes por más de 3 meses con repercusiones en la salud [1]. Se estima que afecta entre el 5 y el 13% de la población

mundial [2], con una tendencia al alza [3]. La (Tabla 1) muestra la clasificación utilizada actualmente para definir las etapas de la enfermedad renal [4]. Desde el punto de vista nutricional, uno de los macronutrientes de mayor interés en la enfermedad renal son las proteínas. En la década de los 20 se publicaron los primeros estudios que mostraron la relación positiva entre las pro-



teínas de la dieta y el aumento en la excreción de urea en la orina [5]. Luego, en los años 30, esta conclusión se vio reforzada por otros estudios que mostraron la asociación entre el alto consumo de proteínas y el aumento en la excreción renal de creatinina y urea a través del aumento

de la filtración glomerular [6]. Más tarde, en los años 80 se demostró en modelos animales que la ingesta elevada de proteínas tenía como consecuencia el aumento de la presión y de la filtración glomerular lo que provocaba daño renal progresivo [7].

Categoría	Filtración glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Definición
1	Mayor 90	Normal o aumentado
2	60 – 89	Reducción leve
3 <sup>a</sup>	45 – 59	Reducción leve a moderada
3 <sup>b</sup>	30 – 44	Reducción moderada a severa
4	15 – 29	Reducción severa
5	Menor 15	Falla renal

**Tabla 1.** Clasificación para definir las etapas de la enfermedad renal. Extraído de las guías clínicas de la Sociedad Internacional de Nefrología (2013).

En seres humanos los resultados han sido similares: el consumo elevado de proteínas produce un aumento del tamaño del riñón, del flujo sanguíneo renal y de la presión intraglomerular, secundarios a una mayor tasa de filtración glomerular [8,9]. Estos cambios hemodinámicos están destinados a aumentar la excreción urinaria de productos de desechos provenientes del metabolismo proteico y, al mismo tiempo, aumentar la excreción de proteínas, lo que genera daño glomerular, esclerosis y deterioro de la función renal [10]. El potencial mecanismo de estos cambios estaría relacionado con el efecto directo de las proteínas a nivel glomerular a través de su participación en la apoptosis de podocitos y de la atrofia de las células tubulares [11,12].

En 1984 Rossman publicó los resultados de los primeros estudios prospectivos sobre el efecto positivo de la restricción proteica en la disminución de la progresión del daño renal en seres humanos después de 2 años de seguimiento [13]. En los últimos años, estudios poblacionales han mostrado resultados contradictorios, mientras algunos han asociado la dieta alta en proteínas con aumento de la filtración glomerular y de la proteinuria tanto en sujetos sanos [14] como en aquellos con daño renal subclínico [15,16], otros

autores no han encontrado esta relación [16,17]. En resumen, está establecido que un exceso de proteínas tiene un efecto negativo sobre la salud renal en individuos con algún grado de compromiso de la función, por lo que la restricción del consumo de proteínas se justifica como parte de las indicaciones iniciales en el momento del diagnóstico de la insuficiencia renal.

La desnutrición, especialmente proteica, es común en las personas con ERC. Se estima una prevalencia de 20 a 45% en niños y 31% en adultos, incluyendo pacientes con y sin terapia de sustitución [18]. La disminución del consumo de proteínas y el aumento del catabolismo proteico, secundario a la inflamación sistémica, acidosis metabólica y aumento del gasto energético son factores claves en el desarrollo de esta complicación. Las consecuencias, además del deterioro nutricional y las complicaciones que esta origina, son la perpetuación y avance progresivo del daño renal [19], el aumento en la morbimortalidad y un deterioro de la calidad de vida de los pacientes [18,20]. Es fundamental que el paciente con insuficiencia renal mantenga un estado nutricional adecuado, lo que implica una evaluación, indicación y seguimiento de la dieta y sus efectos en forma continua.

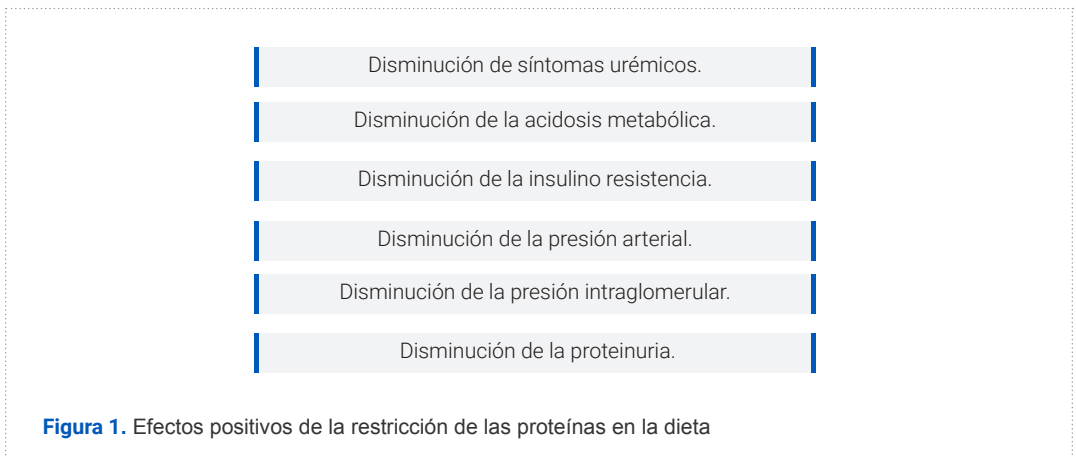
¿Cuánto es la restricción necesaria? La discusión sobre la cantidad de proteínas que debe consumir un paciente con daño renal escapa de los objetivos de este capítulo, pero como dato vamos a decir que existe consenso en que una dieta restringida en proteínas (0,6-0,8 g/kg de peso corporal/día) con un aporte de, al menos, el 50% de proteínas de alto valor biológico, como las aportadas por los lácteos, huevos y carnes, es segura y satisface las necesidades nutricionales de los pacientes con daño renal.

¿Son todas las proteínas iguales? Aparentemente no. La diferencia en los efectos de las proteínas de distintas fuentes sobre el riñón es un foco de estudio en la actualidad y, aunque las conclusiones de las publicaciones son contradictorias, la mayor parte de la información apunta al potencial efecto positivo sobre la salud renal de las proteínas de distinto origen, entre los cuales se encuentran los productos lácteos.

El consumo de proteínas de origen vegetal ha demostrado tener un menor efecto sobre la progresión del daño renal en comparación con las de origen animal. En pacientes con nefropatía diabética, la sustitución de las proteínas de origen animal por otras de origen vegetal se asocia

a una disminución de la proteinuria y disminución del daño renal [21].

De las fuentes de proteínas de origen animal, las carnes rojas son las que han demostrado mayor asociación con deterioro de la función renal. En un estudio que involucró un seguimiento por 21 años se observó un aumento del 13% en la incidencia de daño renal en el grupo con alto consumo de alimentos que aumentan la carga ácida sobre el riñón, lo que incluye las carnes rojas [22]. Este aumento en la producción de ácidos tiene un efecto directo sobre el riñón generando a largo plazo cambios en la tasa de filtración glomerular y aumento de la proteinuria. Las proteínas provenientes de las carnes blancas como el pollo y pescado, el huevo y los productos lácteos parecen tener un efecto mucho menor sobre la función renal [23], incluso en algunos casos se les ha atribuido un efecto protector. Los productos lácteos son una fuente importante de proteínas de buena calidad, vitaminas y minerales para el ser humano y en esta oportunidad nos enfocaremos en sus efectos sobre el riñón. La (Figura 1) muestra los efectos positivos de la restricción de las proteínas en la dieta



## 2. Lácteos en enfermedad renal crónica

Existe abundante evidencia que relaciona el consumo de lácteos con la disminución del riesgo y progresión del daño renal en adultos

[24-26]. Al respecto, los mecanismos a través de los cuales los lácteos pueden participar en la protección de la salud del riñón no están del todo claros. Se han identificado algunos componentes de la leche que actúan como protectores de la salud renal a través del control metabólico

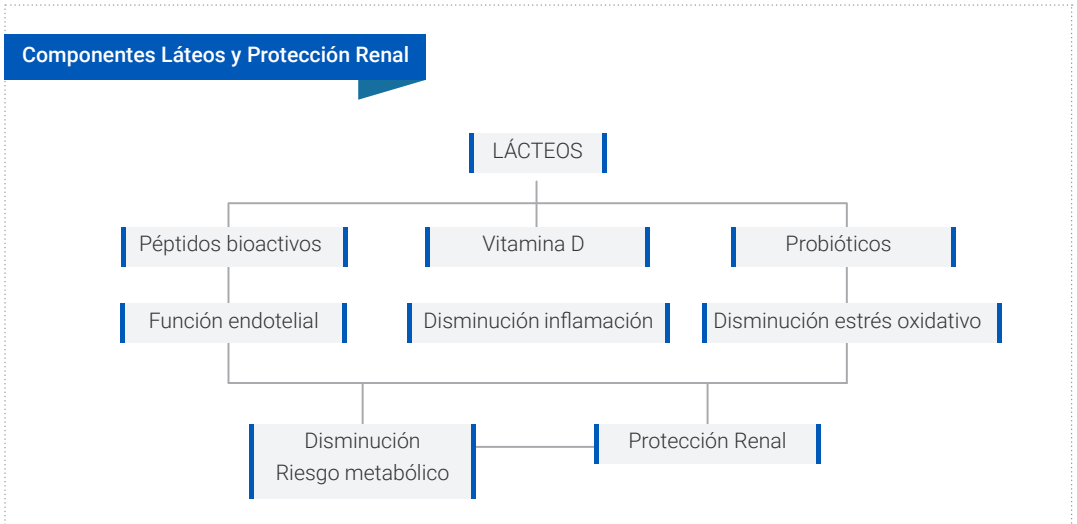
y otros mecanismos no metabólicos.

La hiperfosfemia es uno de los principales factores que contribuyen a la descompensación de las personas que presentan ERC, siendo un factor de riesgo de morbimortalidad, especialmente en pacientes con terapia de reemplazo. La retención de fósforo está presente desde las primeras etapas de la ERC por lo que la restricción en el consumo, uno de los pilares para su tratamiento, debe ser iniciada precozmente. Los alimentos con alto contenido de proteínas son, al mismo tiempo, las fuentes principales de fósforo. Por esto se creó el índice de relación entre el contenido de fósforo (mg)/proteína (g) de un alimento de manera que resulte más sencilla la indicación de una dieta baja en fósforo y con el mejor aporte proteico posible. La clara de huevo tiene una relación fósforo/proteína de 1,42 mg/g que es considerada la relación ideal, y el rango recomendado es entre 10 y 16 mg/g. La leche parcialmente descremada, tiene la proporción más baja entre los productos lácteos [27].

La hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son los principales factores

de riesgo de daño renal crónico [28,29] y dan cuenta de un aumento del 40-80% del riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica [30,31]. En un meta-análisis, Ralston y cols. 2010, en un meta-análisis concluyó que el consumo de productos lácteos se asocia a un 13% de reducción de hipertensión arterial [32] y del riesgo de daño renal [33], siendo los lácteos bajos en grasa los que tienen un beneficio mayor [32,33]. Sin embargo, una revisión sistemática de ensayos clínicos concluyó recientemente que esta asociación era débil o no existía [34]. Otros estudios han concluido que el consumo de más de 2 porciones de lácteos bajos en grasa al día se asocia a una reducción entre 2 y 15% del riesgo de diabetes tipo 2 [35,36]. La figura 2 presenta los diferentes componentes lácteos relacionados con protección renal.

El solo control de la presión arterial y la diabetes implica necesariamente la disminución del riesgo de enfermedad renal crónica, por lo que cualquier factor que contribuya a disminuir el riesgo o mejorar su control va a resultar beneficioso para la salud renal.



**Figura 2.** Los lácteos proporcionan nutrientes esenciales y son una buena fuente de hidratos de carbono, proteínas de alto valor biológico, grasas, vitaminas y minerales. Entre estos compuestos, a los que se les ha atribuido tener efecto sobre el riñón y la prevención/enlentecimiento de la progresión de

la enfermedad renal son los péptidos bio-activos, la vitamina D y los probióticos, que participan en la regulación de la función endotelial, disminución de la inflamación y control del estrés oxidativo. Todos ellos son factores que son parte del origen y desarrollo de la enfermedad renal.

### 3. Vitamina D: ¿Se beneficia el riñón con la fortificación y la suplementación?

El principal rol de la vitamina D es la mantención de la salud ósea en todas las etapas de la vida. Pero, esta vitamina no es solo un nutriente, también es considerada una hormona con efectos paracrinos y autocrinos, que participa en una gran cantidad de procesos fisiológicos importantes y que la involucran en el desarrollo de enfermedades como el cáncer, trastornos en los lípidos y enfermedad cardiovascular, entre muchas otras [37]. La vitamina D es la única vitamina que puede ser sintetizada por el organismo, por efecto de la luz solar sobre la piel. Son pocos los alimentos que de forma natural contienen vitamina D y estos son principalmente los peces grasos (salmón, atún, sardinas, entre otros) y los huevos, pero en cantidades que no alcanzan a cubrir los requerimientos diarios recomendados (400 - 1000 UI/día según etapa de la vida). Por lo tanto, la exposición solar y el consumo de alimentos fortificados, como los lácteos, son los principales factores que influyen en la mantención adecuada de los niveles plasmáticos de vitamina D.

La fortificación de leche con vitamina D se inició a principios de siglo 20 en países como Inglaterra y Estados Unidos con la finalidad de prevenir el raquitismo en los niños. En la actualidad en algunos países es obligatoria la fortificación de la leche con esta vitamina, en una concentración mínima de 400 UI/L de leche. Derivados de la leche como el queso y el yogurt son una fuente menor de vitamina D. Varios estudios que incluyen seguimiento a largo plazo han demostrado el beneficio que tiene para la salud la fortificación de los alimentos, especialmente de la leche [38]. El déficit de vitamina D es prevalente en la población, especialmente en los pacientes con enfermedad renal. Más del 80% de los pacientes con insuficiencia renal tienen algún grado de déficit de vitamina D, que aumenta en forma paralela a la disminución de la función renal [39], por lo que

el aporte de vitamina D a través de los alimentos fortificados y suplementos resulta fundamental durante todas las etapas de la enfermedad.

Específicamente sobre el riñón, los niveles plasmáticos bajos de vitamina D se han asociado con: i) hipertrofia renal, ii) pérdida de podocitos, iii) progresión de la glomeruloesclerosis, iv) fibrosis intersticial y v) albuminuria [40,41]. Estudios realizados en cohortes de personas con y sin daño renal previo han demostrado que existe una relación inversa e independiente entre los niveles de vitamina D y la presencia de albuminuria [2,42-44]. Además, el déficit de vitamina D resulta ser un factor predictivo de desarrollo de albuminuria a 5 años [45]. Actualmente se encuentra en curso un estudio que tiene como objetivo evaluar el efecto de la suplementación de Vitamina D y omega-3 en el riesgo de desarrollar algunas enfermedades y en el tratamiento de otras (Vitamina D and omega-3 trial, VITAL). Este estudio comenzó en 2010 y pretende continuar hasta el año 2020. Hasta ahora se han obtenido resultados de análisis de subgrupos, como es el caso de la nefropatía diabética en la que el uso de vitamina D oral disminuye la albuminuria en pacientes [46]. Sin embargo, aun no se conocen con certeza las vías a través de las cuales la vitamina D actuaría sobre el riñón. Algunos de los mecanismos que se han planteado son la participación en la regulación del sistema renina-angiotensina, de la insulina y de la inflamación [47,48]

#### 3.1. Sistema renina-angiotensina (SRA)

El SRA corresponde a una cadena de eventos que tienen como objetivo principal el control de la presión arterial. En modelos animales, la hiperfiltración secundaria a hipertensión glomerular induce la estimulación del SRA y el aumento de la producción de Angiotensina II a nivel local, lo que produce vasoconstricción de la arteriola eferente y aumento de la proliferación celular debido al incremento de citoquinas y factores de crecimiento circulantes que actúan directamen-

te sobre el riñón. Esto se traduce en un aumento del daño renal y una disminución de su función [49]. La vitamina D participa en la supresión de la transcripción del gen de la renina [50,51]. Niveles bajos de vitamina D se asocian con un aumento de los niveles plasmáticos de renina y, como consecuencia, de Angiotensina II [50]. El aumento de la Angiotensina II produce cambios destinados a regular la volemia y la presión arterial, así como también cambios histológicos y hemodinámicos en el riñón. Ambas vías van a resultar perjudiciales para la salud renal.

Los fármacos inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) son ampliamente indicados para el control de la hipertensión arterial. Su mecanismo de acción es inhibir la ECA por lo que frena el proceso en que la angiotensina I se transforma en angiotensina II. El uso de estos fármacos en pacientes con ERC y proteinuria persistente reduce, en forma significativa, la proteinuria independiente de la disminución de la presión arterial [52]. Este efecto es amplificado cuando se utiliza una combinación de inhibidores de la ECA y vitamina D, 2 µg/día [46,53,54]. En conclusión, a la luz del conocimiento actual, el uso de vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente de origen diabético, puede resultar en reno-protección. Si es usada en forma conjunta con fármacos inhibidores de la ECA, este efecto puede verse potenciado.

### 3.2. Insulina

Un porcentaje importante, 30-50%, de los pacientes con ERC tiene resistencia a la insulina [55]. Estudios realizados en animales han sugerido que este fenómeno está relacionado con una disminución en la señalización post receptor de insulina en los tejidos periféricos, principalmente en el músculo esquelético [56]. El origen de la falta de sensibilidad a la insulina en pacientes con ERC es multifactorial, principalmente asociado a la inflamación, estrés oxidativo, acidosis metabólica, déficit de vitamina D, toxinas microbianas, entre otros [55]. Uno de los factores que

se ha asociado a la presencia de resistencia a la insulina en pacientes con ERC es el déficit de vitamina D, que produciría efectos indirectos y directos sobre la secreción de insulina:

**a. Efectos indirectos:** Regulación del calcio. El hiperparatiroidismo presente en pacientes con ERC inhibe la secreción de insulina, a través del aumento de hormona paratiroidea circulante [57]. La secreción de insulina es mediada por mecanismos dependientes de calcio, por lo tanto, la regulación del calcio intra y extracelular a nivel de la célula  $\beta$  del páncreas influye directamente sobre la cantidad de insulina circulante. Esta regulación del calcio esta mediada por la vitamina D [58].

#### b. Efectos directos:

- Aumento de la secreción de insulina a través de la activación de la transcripción del gen de la insulina [59,60].
- Aumento de la sensibilidad periférica a la insulina a través de la estimulación de sus receptores periféricos y la activación de PPAR- $\gamma$  [61-63]. Con esto se produce la modulación del calcio intracelular, aumenta la expresión del gen de la insulina y mejora el transporte de glucosa.

La mayor parte de los estudios que existen en la actualidad con respecto a este tema son, en general, con un bajo número de participantes y con diseños que hacen difícil su comparación. Pero distintos meta-análisis han respaldado el hecho de que el déficit de vitamina D en pacientes con ERC se asocia a resistencia a la insulina, así como también el tratamiento con esta vitamina produce una disminución de la resistencia periférica a la insulina [56,58]. Estos efectos parecen estar presentes en personas con prediabetes y no así en aquellos con DM2 diagnosticada [64].

El exceso de insulina circulante tiene varios efectos directos sobre el riñón [65], entre los que destacan los efectos hemodinámicos (induce relajación de la arteriola aferente e hiperfiltración

glomerular) y los efectos no hemodinámicos (angiogénesis y la proliferación de las células mesangiales, lo que produce un cambio estructural progresivo del riñón y, a la larga, deterioro de la función).

### 3.3. Inflamación

La inflamación es el principal mecanismo patogénico involucrado en el desarrollo de la enfermedad renal, tanto aguda como crónica. El mecanismo exacto no es completamente conocido, pero está establecido que involucra: estrés mecánico sobre el glomérulo por hipertensión intracapilar, agresión química directa sobre componentes de la barrera de filtración glomerular, exposición de células tubulares a una alta concentración de proteínas y la secreción de diferentes citoquinas, quemoquinas y factores de crecimiento [66]. El proceso inflamatorio induce la formación de miofibroblastos y alteración de la arquitectura epitelial, provocando un daño tisular irreversible y, eventualmente, falla del órgano [66]. Algunas de las vías que se han implicado en este proceso son la activación del sistema NF- $\kappa$ B [67]; la vía del inflamosoma NLPR3 [66,67]; activación de interleuquinas, especialmente 6; y, factor de crecimiento transformador- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) [68]. Una gran cantidad de estudios han reportado la relación inversa entre un consumo adecuado de productos lácteos y la presencia de marcadores de inflamación, tanto en adultos sanos como adultos con sobrepeso y obesidad [69]. En adolescentes, los resultados han sido similares. Abreu y cols. 2019, reportó la relación inversa entre el consumo de lácteos, especialmente yogurt, y la concentración de IL-6 en adolescentes no obesos [70]. En este contexto, varios componentes de los lácteos (estudios *in vitro*), se han relacionado con este efecto antiinflamatorio, destacando:

**a.** Ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico) y media (ácido láurico): Reducción de IL-6, TNF  $\alpha$ , MCP-1

**b.** Ácidos grasos monoinsaturados: Disminución de IL-6, TNF  $\alpha$ , MCP-1, disminución de la expresión del gen de la resistina y aumento de la expresión del gen de la adiponectina.

**c.** Proteínas (caseína y proteínas del suero): Mejora marcadores de inflamación y estrés oxidativo.

El déficit de vitamina D tiene una correlación negativa con los niveles de inflamación en pacientes con enfermedad renal. Además, a medida que avanza la enfermedad, aumentan los marcadores de inflamación [71]. La vitamina D tiene efecto antiinflamatorio ya que participa en la inhibición de la acción de citoquinas proinflamatorias a través de la regulación de la activación del factor nuclear NF- $\kappa$ B e IL-6 [59], reduciendo así la activación de fibroblastos y la fibrosis renal [68]. Aun así, recientes meta-análisis han determinado que no existe evidencia suficiente para afirmar que la suplementación oral con vitamina D implique una mejoría en la inflamación renal [31,72].

## 4. Péptidos bioactivos

Un péptido bioactivo es un fragmento específico (2-20 aminoácidos) de una proteína que, al ser liberados de la proteína original, producen efectos positivos para la salud (Figura 3) [73]. La leche es considerada la principal fuente de péptidos bioactivos para el ser humano. Los péptidos derivados de la caseína (casokininas) [74] y los derivados de proteínas del suero (lactokininas) [75] han demostrado tener efecto antihipertensivo, a través de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina [76], la prevención de la disfunción endotelial y la remodelación vascular [77]. Así, el control de la presión arterial sería uno de los mecanismos a través de los que los péptidos bioactivos de la leche participarían en la prevención/progresión del daño renal.

Otro grupo de péptidos derivados de la caseína son las casomorfina. En modelos animales de nefropatía diabética la  $\beta$ -casomorfina-7, la casomorfina más estudiada, además del efecto sobre el control glicémico, produce una disminución de la glucosuria, albuminuria, creatinina sérica, plasma TGF- $\beta$ 1 [78]. El mecanismo de estos efectos

sería la disminución de la fibrosis intersticial y la hipertrofia renal. Otro efecto de las casomorfina es la reducción del estrés oxidativo, uno de los factores asociados al desarrollo de nefropatía. Esta reducción es secundaria a la activación de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa [79].



La caseína representa al 40% de las proteínas en la leche humana y 80% en la de vaca. Las subunidades de la caseína (alfa-beta-kappa) son expuestas a enzimas digestivas (pepsina, tripsina), enzimas proteolíticas y procesos de fermentación que resultan en la producción de una serie de pequeños péptidos con diferentes funciones.

## 5. Regulación de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal en pacientes con ERC ha sido bastante estudiada y, efectivamente, se ha encontrado la existencia de disbiosis que puede promover inflamación sistémica cró-

nica en la ERC [79]. En un estudio de Li y cols. 2019, que comparó microbiota de 50 pacientes con ERC contra controles sanos, encontró disminuida la *Akkermansia muciniphila* en pacientes con ERC en comparación con los sujetos sanos. Esta bacteria se encuentra también disminuida en personas con diagnóstico de diabetes y obesidad [80]. Los probióticos se han propuesto como una terapia adyuvante en la ERC. La FAO y la OMS definen los probióticos como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del sujeto". En este sentido, los lácteos pudieran ser un aporte a esta estrategia. Sin embargo, los efectos de las intervenciones con probióticos han sido inconsistentes, solo algunos han infor-

mado que la suplementación con probióticos disminuye el nitrógeno úrico en sangre (BUN), por lo que faltan estudios concluyentes. En pacientes con hemodiálisis por ejemplo, se ha observado un aumento en BUN después del tratamiento con probióticos. Un meta-análisis reciente [81] no mostró efectos consistentes de los probióticos sobre las toxinas urémicas. Finalmente, no se han demostrado efectos nocivos de probióticos en la ERC, sin embargo, no se recomienda la prescripción de probióticos como única intervención en estos pacientes. Se requieren otros estudios para evaluar si la combinación de probióticos con una dieta saludable, que contiene componentes como prebióticos y compuestos bioactivos, junto con un estilo de vida saludable, podría beneficiar al ecosistema intestinal y, en consecuencia, a los pacientes con ERC [82].

## 6. Conclusión

En este capítulo intentamos dar una visión general de la relación entre el consumo de productos lácteos y el riñón. Existe abundante evidencia, principalmente proveniente de estudios realizados *in vitro* e *in vivo* en modelos animales, que apoya la tesis de que los productos lácteos tienen un efecto protector de la función renal. En los últimos años se han sumado estudios clínicos, con muestras pequeñas y de corta duración, que han llegado a conclusiones similares. Este tema es amplio y aún hay un camino largo por recorrer para conocer con detalle los mecanismos de la relación lácteos y riñón, por lo que hay un vasto campo para investigar y desarrollar nuevos conocimientos.

## Referencias

1. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney International Supplements*. 2013; 3, 19–62.
2. De Nicola, L. y cols. Antiproteinuric effect of add-on paricalcitol in CKD patients under maximal tolerated inhibition of renin-angiotensin system: a prospective observational study. *BMC Nephrology*. 2012;13:150.
3. Hill, N. y cols. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7): e0158765.
4. Levin, A, Stevens P. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*. 2014;85:49–61.
5. Addis, T, Drury D. The rate of urea excretion: VII. The effect of various other factors than blood urea concentration on the rate of urea excretion. *J. Bio. Chem*. 1923;55:629-38.
6. Martin, W. y cols. Dietary protein intake and renal function. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2005;2:25.
7. Brenner, B. y cols. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N. Eng. J. Med*. 1982;307:652-59.
8. Cirillo, M. y cols. Population -based dose- response curve of glomerular filtration rate to dietary protein intake. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015;30:1156-62.
9. Aparicio, V. y cols. High protein diets and status in rats. *Nutr. Hosp*. 2013;28:232-37.
10. Ko, G. y cols. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2017;20:77–85.
11. Paired, A. y cols. Proteinuria Impairs podocyte regeneration by sequestering retinoic acid. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2013;24:1756-68.
12. Yamamoto-Nonaka, K. y cols. Cathepsin D in podocytes in important in the pathogenesis of proteinuria and CKD. *Am. Soc. Nephrol*. 2016;27:2685-2700.
13. Rosman, J. y cols. Prospective randomized trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet*. 1984;2:1291-96.
14. Frank, H. y cols. Effect of short term high protein compared with normal protein diets on renal hemodynamics and associated variables in healthy young men. *Am. J. Clin. Nutr*. 2009;90:1509-16.
15. Schwingshackl, L. and Hoffmann, G. Comparison of high vs normal/low protein diets on renal function in subjects without chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e97656.
16. Knight, E. y cols. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal function or mild renal insufficiency. *Ann. Intern. Med*. 2003;138:460-67.
17. Devries, M. y cols. Changes in kidney function do not differ between healthy adults consuming higher compared with lower or normal protein diets: A systematic Review and Meta-Analysis. *J. Nutr*. 2018;148:1760-75.



18. LoreMBER F. Malnutrition in chronic kidney disease. *Front. Pediatr.* 2018;6:161.
19. Zha, Y. and Qian, Q. Protein nutrition and malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients.* 2017;9.
20. Rysz, J. y cols. The effect of diet on the survival of patients with chronic kidney disease. *Nutrients.* 2017;9:495.
21. Bernstein, A. y cols. Are high protein, vegetable based diets safe for kidney function? A review of the literature. *J. Am. Diet Assoc.* 2017;107:644-50.
22. Osuna-Padilla, I. y cols. Carga ácida de la dieta; mecanismos y evidencia de sus repercusiones en la salud. *Nefrología.* 2019;39:343-54.
23. Lew, Q.J. y cols. Red meat intake and risk of ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;28:304-12.
24. Gopinath, B. y cols. Association between dairy food consumption and chronic kidney disease in older adults. *Sci. Rep.* 2016;20:39532.
25. Rebholz, C. y cols. DASH (Dietary Approches to Stop Hypertension) diet and risk of subsequent kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2016;68:853-61.
26. Eslami, O. and Shidfar F. Dairy products and chronic kidney disease: protective or harmful? A systematic review of prospective cohort studies. *Nutrition.* 2018;55-56:21-28.
27. Puchulu, M.B. y cols. Dietary phosphorus to protein ratio for the Mexican population with chronic kidney disease. *J. Am. Coll. Nutr.* 2019;38:247-58.
28. Eussen, S. y cols. Consumption of dairy foods in relation to impaired glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus: the Maastricht Study. *B. B. J. Nutr.* 2016;115:1453-61.
29. Shen, Y. y cols. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end stage renal disease in woman compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;55:66-76.
30. Gelber, R. y cols. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am. J. Kidney Dis.* 2005;46:871-880.
31. Wang, Y. y cols. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2008;73:19-33.
32. Ralston, R. y cols. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *J. Humans Hypertens.* 2012;26:3-13.
33. Haring, B. y cols. Dietary protein sources and risk of incident chronic kidney disease: Results from Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J. Ren. Nutr.* 2017;27:233-42.
34. Mendelian Randomization of Dairy Consumption Working Group. Dairy consumption, systolic pressure, and risk of hypertension: Mendelian randomization study. *BMJ.* 2017;356: j1000.
35. Mitri, J. y cols. Dairy intake and type 2 diabetes risk factors: A narrative review. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019;13:2879-87.
36. Herbert, G.G. y cols. Association of dietary protein and dairy intakes and change in renal function: results from the population based longitudinal Doetinchem cohort Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;104:1712-9.
37. Sami, A. and Abrahamsen, B. The latest evidence from vitamin D intervention trials for skeletal and non-skeletal outcomes. *Calcif. Tissue Int.* 2019 Sep 28. doi:10.1007/s00223-019-00616-y.
38. Jaaskela, T. y cols. The positive impact of vitamin D food fortification policy on vitamin D status is representative adult Finish populations: evidence from 11-y follow up based on standardized 25-hydrovitamin D data. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105:1512-20.
39. Jean, G. y cols. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients.* 2017;9:328.
40. Kuhlmann, A. y cols. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decrease podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotally nephrectomized rat. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004;286:F526-33.
41. Panichi, V. y cols. Effects of 1,25(OH)2D3 in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int.* 2001;60:87-95.
42. Agarwal, R. y cols. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:2823-28.
43. De Lorenzo, A. y cols. Oral paricalcitol as antiproteinuric agent in chronic kidney disease. *Nefrología.* 2013;33:709-15.
44. Schuster, A. y cols. Use of Paricalcitol as Adjunctive Therapy to Renin- angiotensin-aldosterone System Inhibition for Diabetic Nephropathy: A Systematic Review of the Literature. *Clin. Ther.* 2019; pii: S0149-2918.
45. Damasiewicz, M. y cols. Serum 25-Hydroxyvitamin D Deficiency and the 5-Year Incidence of CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2013;62:58-66.
46. De Zeeuw, D. y cols. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1543-51.
47. De Boer, I. y cols. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am. J. Kidney Dis.* 2007;50:69-77.
48. Isakova, T. y cols. Vitamin D Deficiency, Inflammation and Albuminuria in Chronic Kidney Disease: Complex Interactions. *J. Ren. Nutr.* 2011;21:pp:295-302.
49. Wennmann, D. y cols. The renin angiotensin aldosterone system in podocytes. *Semin. Nephrol.* 2012;32:377-84.
50. Lips, P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006;92:4-8.
51. Qiao, G. y cols. Analogs of 1,25-dihydroxyvitamin

- D3 as novel inhibitors of renin biosynthesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005;96:59-66.
52. Li, Y. y cols. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004;89-90:387-92.
  53. Parving, H. y cols. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:870-8.
  54. Mizobuchi, M. y cols. Combination Therapy with an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and a Vitamin D Analog Suppresses the Progression of Renal Insufficiency in Uremic Rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;18:1796-1806.
  55. Finch, J. y cols. Effect of combining an ACE inhibitor and a VDR activator on glomerulosclerosis, proteinuria, and renal oxidative stress in uremic rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012;302:F141-49.
  56. Spoto, B. y cols. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2016;311:F1087-108.
  57. DeFronzo, R. y cols. Insulin Resistance in uremia. *J. Clin. Invest.* 1981;67:563-568.
  58. Al-Shoumer, K. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus?. *World J. Diabetes.* 2015;6(8):1057-64.
  59. Maestro, B. y cols. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Cell. Biochem. Funct.* 2002;20:227-32.
  60. Calle, C. y cols. Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin receptor gene expression, insulin receptor number and insulin activity in the kidney, liver and adipose tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Molecular Biology.* 2008;9:65-76.
  61. Liu, W. y cols. Pleiotropic effects of vitamin D in chronic kidney disease. *Clin. Chim. Acta.* 2016;30:453:1-12.
  62. Gagnon, C. y cols. Effects of Combined Calcium and Vitamin D Supplementation on Insulin Secretion, Insulin Sensitivity and b-Cell Function in Multi-Ethnic Vitamin D-Deficient Adults at Risk for Type 2 Diabetes: A Pilot Randomized, Placebo-Controlled Trial. *PLoS ONE.* 2004;9:e109607.
  63. Dastorani, M. y cols. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018;16:94.
  64. Gulseth, H. y cols. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and insulin secretion in subjects with type diabetes and vitamin D deficiency. A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2017;40:872-78.
  65. Mak, R. Insulin and its role in chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2008;23:355-362.
  66. Andrade-Oliveira, V. y cols. Inflammation in Renal Diseases: New and Old Players. *Front. Pharmacol.* 2019;10:1192.
  67. Yang Y. y cols. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors. *Cell. Death Dis.* 2019;10:128.
  68. Arfian, N. y cols. Vitamin D Attenuates Kidney Fibrosis via Reducing Fibroblast Expansion, Inflammation, and Epithelial Cell Apoptosis. *Kobe J. Med. Sci.* 2016;62(2);E38-E44.
  69. Da Silva, and Rudkowska, I. Dairy nutrients and their effect on inflammatory profile in molecular studies. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015;59:1249-63.
  70. Abreu, S. y cols. Association of Dairy Product Consumption with Metabolic and Inflammatory Biomarkers in Adolescents: A Cross-Sectional Analysis from the LabMed Study. *Nutrients;* 2019;11:2268.
  71. Liu, C and Li, H. Correlation of the severity of chronic kidney disease with serum inflammation, osteoporosis and vitamin D deficiency. *Exp. Ther. Med.* 2019;17:368-72.
  72. Hu, C. and Wi, X. Effect of vitamin D supplementation on vascular function and inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ther. Apher. Dial.* 2019.
  73. Park, Y. and Nam, M. Bioactive peptides in milk and dairy: A review. *Korean J. Food Sci. An.* 2015;35:831-40.
  74. He, R. y cols. Evaluating Molecular Mechanism of Hypotensive Peptides Interactions with Renin and Angiotensin Converting Enzyme. *PLoS ONE.* 2015;9: e91051.
  75. Fitz Gerald, R. y cols. Hypotensive peptides from milk protein. *J. Nutr.* 2004;134:S980-88.
  76. Clare, D. and Swaisgood, H. Bioactive Milk Peptides: A Prospectus. *J. Dairy Sci.* 2000; 83:1187-95.
  77. Majumder K, Wu J. Molecular Targets of Antihypertensive Peptides: Understanding the Mechanisms of Action Based on the Pathophysiology of Hypertension. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16: 256-83.
  78. Zhang W. y cols. The Protective Effects of Beta-Casomorphin-7 against Glucose -Induced Renal Oxidative Stress In Vivo and Vitro. *PLoS ONE.* 2013;8:e63472.
  79. Li F. y cols. Alterations to the Gut Microbiota and Their Correlation With Inflammatory Factors in Chronic Kidney Disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019;9:206.
  80. Dao M.C. y cols. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut.* 2016;65:426-36.
  81. McFarlane, C.y cols. Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Ren. Nutr.* 2018;18:S1051-S2276.
  82. Mafra, D. y cols. Dietary Components That May Influence the Disturbed Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2019;11:496.

**Claudia Vega S., Samanta Thomas V.**Escuela de Nutrición y Dietética,  
Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso.

## Resumen

---

Las alteraciones hepáticas comprenden una amplia gama de condiciones, desde hepatitis virales hasta daño hepático crónico. Una de las más prevalentes actualmente es la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Al ser la inflamación junto con la infiltración de grasa o de factores virales la primera etapa de daño, es imprescindible una adecuada nutrición para mantener la salud hepática. Las ingestas elevadas de grasas saturadas, ácidos grasos n-6, alcohol y fructosa, junto con una escasa ingesta de ácidos grasos n-3 y antioxidantes, han causado mayor riesgo de desarrollar enfermedades hepáticas. La dieta occidental se asocia a la alteración de la microbiota intestinal generando un elevado ingreso de endotoxinas y lipopolisacáridos hacia la circulación entero-hepática. Alimentos que mantengan la salud hepática y/o modulen la microbiota intestinal son relevantes en este ámbito. Evidencias actuales han asociado el consumo de lácteos con mejoras en la salud hepática por los efectos positivos del calcio, ácido trans-palmitoleico, probióticos, entre otros. Lácteos fermentados modulan la microbiota intestinal, disminuyendo la permeabilidad intestinal local, reduciendo la inflamación y resistencia a la insulina hepática. Actualmente se encuentra en controversia el efecto que presentarían algunos subproductos lácteos, como mantequilla o queso maduro, sobre el hígado. Este capítulo discute los efectos del consumo de lácteos y sus derivados en la salud hepática.

### Palabras claves:

Salud hepática, lácteos y derivados, enfermedad hepática de hígado graso alcohólica y no alcohólica.

## 1. Introducción

---

El hígado corresponde a un órgano de vital importancia, es el más extenso después de la piel y la glándula más grande del cuerpo humano (2,5% de la masa muscular). Recibe todas

las sustancias absorbidas en el tubo digestivo desde la vena porta, con excepción de los ácidos grasos de cadena larga [1]. En términos histológicos, el hígado se compone principalmente de hepatocitos que están encargados de llevar a cabo la mayoría de las funciones hepáticas; las células

de *Kupfer*, cuya principal función es la defensa del tejido hepático, la síntesis de citoquinas y de especies reactivas de oxígeno; y, las células estrelladas que, además de actuar como depósito de grasa y vitaminas liposolubles, se encargan de la degradación de la matriz extracelular y de la regulación del flujo sanguíneo [2]. El hígado tiene más de mil funciones, las principales corresponden al metabolismo, almacenamiento y transporte de nutrientes; presenta propiedades de detoxificación, inmunológicas y de coagulación; participa en el metabolismo de hormonas y homeostásis de vitaminas liposolubles; tiene funciones vasculares (reservorio de sangre, formación de linfa) y secretoras (síntesis y secreción de sales biliares).

Las vías metabólicas llevadas a cabo en el hígado pueden dividirse en:

- Vías centrales comunes: glicólisis, ciclo de *Krebs*,  $\beta$ -oxidación, metabolismo de aminoácidos, fosforilación oxidativa.
- Vías predominantemente hepáticas: gluconeogénesis, lipogénesis, síntesis de lipoproteínas, colesterogénesis, biotransformación de xenobióticos.
- Vías exclusivamente hepáticas: ureogénesis, cetogénesis, síntesis de proteínas de transporte, síntesis de ácidos y sales biliares, síntesis *de novo* de purinas [3].

Las enfermedades hepáticas comprenden una amplia lista de trastornos de diversas etiologías, desarrollo y pronóstico. Las técnicas de diagnóstico, descritas en orden de especificidad/sensibilidad, se basan en análisis de tejido (biopsia), imagenología (resonancia magnética, tomografía axial computarizada, técnicas de ultrasonido), bioquímica sanguínea (anticuerpos, enzimas hepáticas) asociados a signos/síntomas clínicos

[4]. Algunas enfermedades hepáticas son aquellas que afectan la síntesis y secreción de bilis, entre ellas, la colestasis, la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante y la litiasis biliar. También existen trastornos hereditarios que afectan la función hepática como la hemocromatosis y la enfermedad de Wilson. Este órgano puede verse afectado por la presencia de tumores o de otras enfermedades sistémicas que alteran la función normal del hígado, tales como algunas enfermedades autoinmunes. Otros trastornos que afectan el parénquima hepático corresponden a hepatitis de origen viral y las hepatopatías por tóxicos como drogas o alcohol. Sin embargo, la enfermedad hepática de mayor relevancia desde el punto de vista nutricional en la actualidad es la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), a la que daremos mayor énfasis en este capítulo [4].

La EHGNA afecta entre un 20-30% de la población general y de estos, un 90% posee sobrepeso u obesidad, pudiendo estar subestimada debido a la dificultad de realizar el diagnóstico. EHGNA comprende tres etapas: la esteatosis hepática caracterizada por la infiltración de grasa mayor al 5% del peso del hígado, la esteatohepatitis que implica la presencia de inflamación y la cirrosis hepática donde se observa fibrosis del tejido [5]. Gran parte de los sujetos con EHGNA son clínicamente asintomáticos, de ellos 10-25% progresa a esteatohepatitis, 5-8% es susceptible a desarrollar cirrosis en 5 años y 12,8% de los pacientes cirróticos tendrá hepatocarcinoma en 3 años [6].

## 2. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la prevención y el desarrollo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico

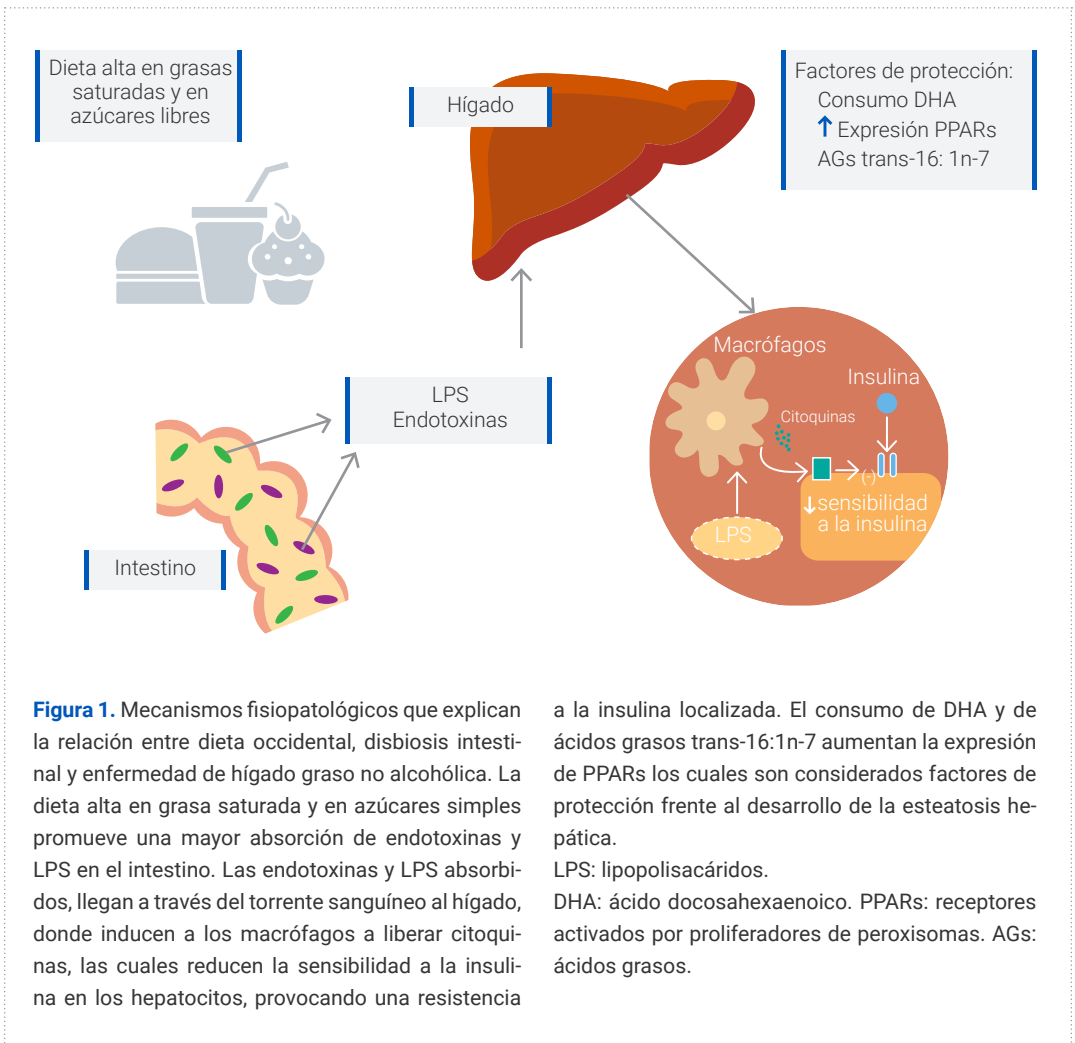
La EHGNA se caracteriza por la presencia de un proceso inflamatorio sostenido y de bajo gra-

do debido al consumo de dietas poco saludables [7,8]. Diferentes teorías han intentado explicar la relación entre el consumo de este tipo de dietas y el estado inflamatorio. Interesantemente, el desequilibrio de la microbiota intestinal, conocido como disbiosis, ha sido fuertemente asociado al desarrollo y mantención de una serie de enfermedades, entre ellas la EHGNA [9-15]. La microbiota intestinal es relativamente balanceada en sujetos sanos, sin embargo, el consumo de dietas altas en grasas saturadas y azúcares simples alteran la fisiología intestinal del huésped, generando un aumento de la capacidad de producir energía además de aumentar la permeabilidad intestinal a endotoxinas y lipopolisacáridos (LPS) que llegan directamente al hígado por la circulación portal [10]. De esta manera, el hígado trabaja como una especie de filtro para fagocitar los LPS y todos los productos de desechos que llegan al órgano, generando así un inevitable proceso inflamatorio hepático que es sostenido. El compromiso de la integridad de la barrera intestinal y su relación con la inflamación hepática es bien documentado en sujetos con EHGNA [16,17]. Tras el proceso inflamatorio, se instala la resistencia a la insulina en el órgano y, finalmente, las alteraciones metabólicas características de la esteatosis y EHGNA. Por lo tanto, en la prevención y tratamiento de enfermedades hepáticas de índole nutricional se prioriza el consumo de alimentos o compuestos que promuevan el equilibrio de la microbiota intestinal ayudando a mantener así la correcta permeabilidad intestinal, o que eviten el desarrollo de un proceso inflamatorio hepático y la consecuente resistencia a la insulina junto con la alteración de rutas metabólicas como es la lipogénesis *de novo* y la esteatosis hepática.

El aumento de la expresión de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) podría ejercer beneficios en el control de EHGNA una vez que estos están relacionados a la prevención de desórdenes inflamatorios, además de regular el metabolismo de lípidos y carbohidratos [18,19]. Se ha visto, por ejemplo, que

cuanto mayor es el periodo de lactancia materna se verifica una mayor expresión del PPAR- $\gamma$  ejerciendo un factor de protección frente a EHGNA, esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática [20]. Esto podría deberse a la presencia de ácidos grasos de cadena larga de la serie n-3, especialmente DHA que actuarían activando PPAR ( $\alpha$  y  $\gamma$ ) contra el proceso de fibrosis [21]. Las dietas enriquecidas en DHA han sido relacionadas a un menor riesgo de desarrollar esteatosis en el hígado en modelos animales por reducir la biosíntesis del colesterol y la lipogénesis hepática [22]. Considerando que la leche entera no es una fuente relevante de DHA, el consumo de leche y productos lácteos disponibles comercialmente que sean fortificados con DHA serían una buena alternativa de consumo para evitar el desarrollo de EHGNA.

Otro componente que ayudaría a evitar la esteatosis son los ácidos grasos *trans*-16: 1n-7. Estos no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano y están presentes en la dieta casi exclusivamente debido a la ingesta de carnes y leche de rumiantes, siendo detectados en el plasma como fosfolípidos del ácido *trans*-palmitoleico [23,24]. Se ha verificado que la grasa proveniente de leche de rumiantes por contener ácidos grasos *trans*-16: 1n-7 podría estimular la oxidación de grasas o inhibir la lipogénesis *de novo* en el hígado, de esta manera reduciría el acúmulo del contenido de grasa hepática mejorando la sensibilidad a insulina en el hígado y la tolerancia a la glucosa [25,26]. En la (Figura 1) se presenta un resumen de los mecanismos fisiopatológicos descritos hasta ahora que explican, en parte, la relación entre el consumo de una dieta occidental, rica en grasas saturadas y azúcares simples, y la incidencia de EHGNA.



**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos que explican la relación entre dieta occidental, disbiosis intestinal y enfermedad de hígado graso no alcohólica. La dieta alta en grasa saturada y en azúcares simples promueve una mayor absorción de endotoxinas y LPS en el intestino. Las endotoxinas y LPS absorbidos, llegan a través del torrente sanguíneo al hígado, donde inducen a los macrófagos a liberar citoquinas, las cuales reducen la sensibilidad a la insulina en los hepatocitos, provocando una resistencia

a la insulina localizada. El consumo de DHA y de ácidos grasos trans-16:1n-7 aumentan la expresión de PPARs los cuales son considerados factores de protección frente al desarrollo de la esteatosis hepática.

LPS: lipopolisacáridos.

DHA: ácido docosahexaenoico. PPARs: receptores activados por proliferadores de peroxisomas. AGs: ácidos grasos.

### 3. Efecto del consumo de lácteos sobre las enfermedades hepáticas: estudios pre-clínicos

El elevado contenido de grasas saturadas y colesterol presentes en productos lácteos no descremados ha sido responsable de generar una recomendación tendiente a limitar el consumo de estos productos con el objetivo de reducir el riesgo cardiovascular y evitar otras enfermedades crónicas. Sin embargo, algunos meta-análisis de estudios epidemiológicos han

sugerido que la ingesta de lácteos no induce a un mayor riesgo cardiovascular e incluso presenta una asociación inversa [27-29]. En este sentido, estudios pre-clínicos con modelos animales intentan elucidar la relación entre el consumo de lácteos y sus efectos en la salud, incluyendo la protección hepática. En un estudio con ratones C57BL/J obesos y diabéticos en donde se administró queso del tipo camembert madurado por distintos períodos de tiempo (0, 15 o 35 días) durante 4 semanas, se verificó que los quesos maduros por un mayor período provocaron una mejor tolerancia a la glucosa sin afectar la secre-

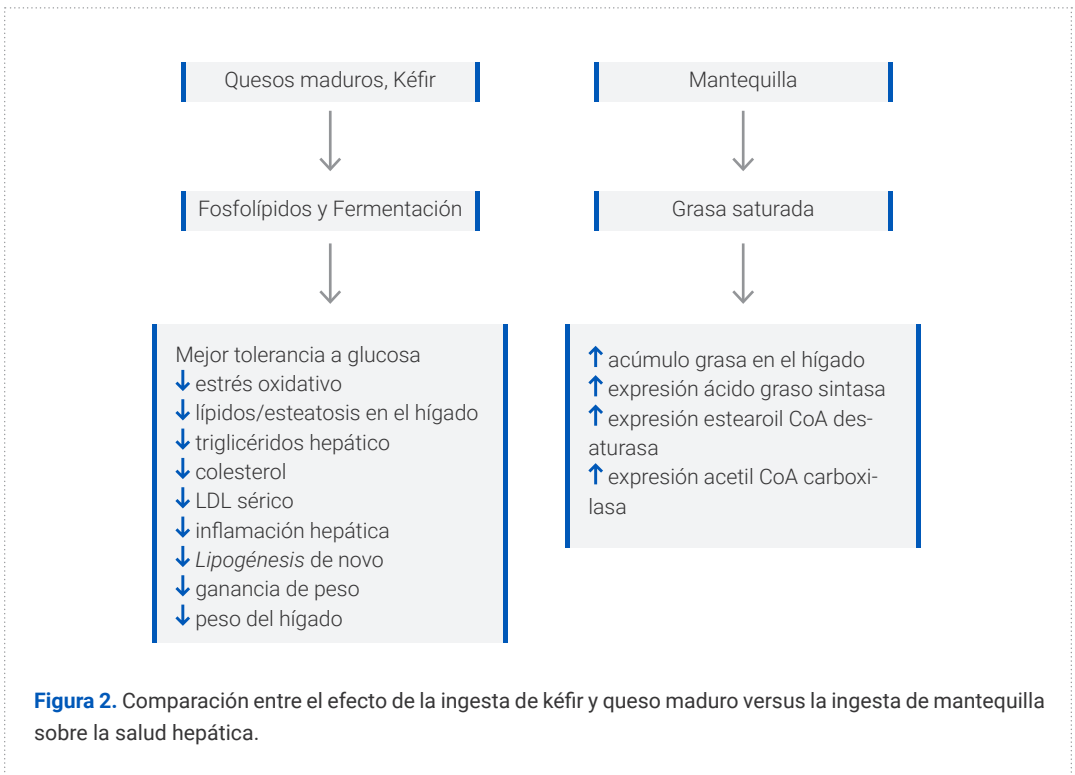
ción de insulina en los ratones estudiados, y se redujeron los marcadores del estrés oxidativo en tejido adiposo como el TBARS y la expresión de mRNA NADPH oxidasa. Además, las tres matrices de queso disminuyeron significativamente el contenido de lípidos en el hígado, indicando que el tiempo de maduración de los quesos puede alterar significativamente la homeostasis de la glucosa y de lípidos disminuyendo la esteatosis hepática de ratones obesos y diabéticos [30]. Los autores atribuyen estos resultados a la presencia de fosfolípidos en los quesos y al proceso de fermentación por el cual han pasado, como resultado de la interacción de bacterias específicas presentes en los quesos que generan determinados metabolitos y proteólisis de la matriz de caseína, procesos propios de la maduración del queso [31,32].

Otros autores demostraron una reducción de triglicéridos hepáticos y de la concentración de colesterol en ratas Fischer-344 tras el consumo de liofilizado de queso tipo Gouda madurado por 8 meses. Los autores indican que una disminución de los niveles de grasa hepática por un aumento en el consumo de queso podría ayudar en el tratamiento de la resistencia a la insulina, un elemento común en la EHGNA [33]. Esto se explica por una mayor excreción fecal de grasas en los animales alimentados con queso y por el proceso de manufactura del queso donde el efecto de las bacterias ácido lácticas en la fermentación del producto, en este caso *Lactobacillus gasserii*, puede ser responsable de interrumpir la absorción de lípidos en el intestino de los animales al ligarse al colesterol y ácidos grasos [34].

El consumo de péptidos del kéfir de leche en ratones C57BL/6JNarl mejoró síntomas relacionados a la EHGNA, tales como la inflamación hepática, la formación de grasa en el hígado (triglicéridos y colesterol) a través de la activación de la vía JAK2 por estimular la fosforilación de AMPK y de STAT3 que puede translocarse al núcleo y regular la expresión de genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos. También dismi-

nuyó la expresión de enzimas como acetil-CoA carboxilasa y de la proteína de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP-1c), inhibiendo la lipogénesis *de novo*. De esta manera, los autores indican que el uso de kéfir puede generar beneficios en la prevención o tratamiento de la EHGNA y sus complicaciones [35]. Un ensayo con ratas Wistar verificó que el consumo de un probiótico preparado con *Lactobacillus paracasei* aislado de un fermentado natural en la leche redujo significativamente la ganancia de peso, los niveles séricos de triglicéridos y de LDL en los animales. Además, el análisis histológico indicó una reducción significativa de los niveles de triglicéridos hepáticos y de la esteatosis [36].

En ratones C57BL/6J alimentados con un extracto enriquecido de fosfolípidos provenientes de la leche se verificó la reducción del peso del hígado indicando disminución de la hepatomegalia y de la esteatosis hepática, acompañado por el aumento de los niveles de lípidos séricos en animales alimentados con una dieta alta en grasas (21% de grasas provenientes de mantequilla [37]. Por el contrario, el consumo de una dieta alta en grasa con un 40% de lípidos provenientes de manteca indujo al aumento del acúmulo de grasa hepática en ratones obesos C57BL/6J, esto debido a una mayor expresión de genes lipogénicos, tales como mayor expresión del ácido graso sintasa, esteroil-CoA desaturasa y acetil-CoA carboxilasa, enzimas que están relacionadas al acúmulo de ácidos grasos en el hígado [38]. En síntesis, los efectos sobre la salud hepática del consumo de leche y sus derivados van a depender del tipo de lácteo consumido, ya que los productos fermentados y madurados parecen ejercer un efecto positivo sobre el hígado actuando en la prevención y/o tratamiento de enfermedades como la EHGNA (**Figura 2**).



**Figura 2.** Comparación entre el efecto de la ingesta de kéfir y queso maduro versus la ingesta de mantequilla sobre la salud hepática.

#### 4. Tratamiento nutricional de enfermedades hepáticas: guías clínicas

Respecto a las indicaciones para la prevención y tratamiento de las enfermedades hepáticas, estas van a depender de la etiología del trastorno. En relación a las enfermedades hepáticas de origen viral, el abordaje nutricional para el tratamiento dependerá de la etapa en que este se encuentre y la gravedad. En casos más graves, se debe evaluar la necesidad del uso de nutrición enteral o parenteral para mantener el estado nutricional adecuado del paciente con un correcto aporte de nutrientes. En casos de pacientes compensados, se evitará la ingesta de grasas saturadas, alimentos ricos en lípidos, alimentos procesados y naturales que contengan elevada cantidad de fructosa [39].

En relación al daño hepático por drogas o alcohol, la prevención se basa en limitar el uso

de fármacos hepatotóxicos como es el caso del paracetamol, y suprimir el consumo de alcohol o drogas. El tratamiento nutricional se focaliza en cubrir carencia de micronutrientes (complejo B, vitamina C, hierro) y mantener un estado nutricional óptimo [39].

En el caso de la EHGNA se indica mantener un peso adecuado y práctica de actividad física regular, así como evitar el desarrollo de los factores de riesgo metabólicos asociados (diabetes, hipertensión y dislipidemia). Como gran parte de los pacientes con EHGNA presentan algún grado de exceso de peso, el tratamiento consiste en una dieta restringida en calorías para lograr la baja de 0,5 a 1 kg por semana, puesto que una reducción de peso superior al 7% y 9% se han asociado con una reducción de la esteatosis y de la inflamación del hígado, respectivamente [40, 41].



## 5. Efecto del consumo de lácteos sobre las enfermedades hepáticas: estudios observacionales y ensayos clínicos

Un estudio ecológico longitudinal realizado en Serbia, entre los años 1991 y 2010, consideró el seguimiento de 7,5 millones de habitantes y analizó el consumo de alimentos per cápita, obtuvo como resultado una asociación positiva débil entre el consumo de leche de vaca y la mortalidad por cáncer hepático en la población de mujeres estudiadas. Los autores señalan que esta asociación podría deberse a que el alto consumo de leche refleja un alto consumo de grasas en la dieta, también lo explican por el contenido de factores de crecimiento o de estrógenos y progesterona que podría aportar este producto a la dieta [42]. Vale mencionar que el año 2013, se detectó la presencia de altas cantidades de aflatoxina, un hongo relacionado con el desarrollo de carcinoma hepático, en productos lácteos producidos en Serbia. Además, dos estudios europeos caso-control que consideraron muestras más reducidas encontraron un efecto protector del consumo de leche y yogurt sobre el riesgo de desarrollar carcinoma hepático tanto en hombres como en mujeres [43,44]. Otros estudios observacionales que consideran individuos diagnosticados con alteraciones hepáticas han sido desarrollados encontrando resultados interesantes. Es así como 42 pacientes con daño hepático crónico de diversa etiología fueron encuestados respecto a sus hábitos alimentarios realizados desde el momento del diagnóstico de la enfermedad, solo en el grupo de individuos con cirrosis biliar primaria se observó una asociación positiva entre el consumo de lácteos y los niveles de bilirrubina sérica y de aspartato aminotransferasa (AST) [45]. Por otro lado, un estudio similar que consideró 96 pacientes diagnosticados con EHGNA a quienes se les aplicó una encuesta de consumo alimentario antes de recibir consejería alimentaria, encontró que los pacientes declaraban un bajo consumo de lácteos junto a un insu-

ficiente consumo de algunos micronutrientes característicos de este grupo de alimentos, como es el caso del calcio [46]. Resultados similares reporta un artículo que estudió hombres y mujeres con EHGNA (n=17) donde se encontró una asociación negativa de la concentración plasmática del ácido *trans*-palmitoleico y de otros biomarcadores de la ingesta de grasas de productos lácteos con los niveles de infiltración de grasa en hígado [47]. Un último estudio descriptivo que consideró 136 pacientes diagnosticados con EHGNA, a quienes se les encuestó respecto a sus hábitos alimentarios, encontró que aquellos que consumían mayor cantidad de lácteos bajos en grasa presentaban menor resistencia a la insulina y mejor estado de salud hepática [48]. Los estudios mencionados que consideran grupos de individuos diagnosticados con enfermedad hepática, especialmente EHGNA, tienden a reportar un efecto positivo del consumo de lácteos sobre la salud hepática. Por otro lado, solo un estudio ecológico señala resultados distintos respecto a la mortalidad en mujeres que padecen hepatocarcinoma. Meta-análisis o estudios con técnicas de mayor sensibilidad y con muestras de mayor tamaño son requeridos para concluir resultados más certeros.

Respecto a los ensayos clínicos publicados en humanos, la mayoría de ellos ha considerado individuos con EHGNA y demuestran efectos positivos del consumo de lácteos y derivados sobre la prevención y desarrollo de la enfermedad (**Tabla 1**). Es así como un ensayo clínico randomizado controlado, con una duración de dos años que consideró 219 mujeres adultas mayores, a quienes se les indicó ingerir una bebida con 30 g de proteína de suero de leche para su consumo diario, encontró que el grupo intervenido, si bien no redujo el peso ni la prevalencia de EHGNA, previno el daño de la esteatosis hepática asociado a la ganancia de peso [49]. Otro ensayo clínico cruzado de 6 semanas que consideró 37 sujetos con síndrome metabólico quienes reportaban baja ingesta de lácteos, encontró una mejora en los niveles de esteatosis hepática y una disminu-

ción de enzimas hepáticas, junto con una menor expresión de IL-1b e IL-6, tras el periodo de ingesta de 3 porciones diarias de lácteos bajos en grasas versus el periodo de 6 semanas de dieta control que no consideraba ingesta de lácteos. Los autores señalan que el aumento en la ingesta de calcio puede explicar los resultados, ya que este nutriente se encuentra relacionado con el desarrollo de mecanismos anti-inflamatorios [50]. Un estudio que consideró 37 sujetos con Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 donde la mitad de ellos fueron randomizados para seguir una dieta isocalórica rica en proteína animal (origen: carnes y lácteos) o rica en proteína vegetal durante 6 semanas, encontró que ambos grupos presentaron reducciones significativas de grasa en tejido hepático y que esa reducción se asociaba con menores índices de lipólisis y lipogénesis, con una menor expresión de FGF 21, cofactor que se asocia con la expresión de genes que codifican proteínas relacionadas con la vía lipolítica y lipogénica en adipocitos [51].

Otros ensayos clínicos destinados a evaluar el efecto de la dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), la cual incluye en su planificación al menos 4-5 porciones diarias de lácteos o derivados descremados, han sido llevados a cabo con el fin de determinar su efecto sobre la salud hepática. Uno de ellos incluyó 60 pacientes con sobrepeso y obesidad, a 30 de ellos se les indicó seguir una dieta DASH durante 8 semanas y a la otra mitad, una dieta control con similar contenido de energía y macronutrientes pero baja en lácteos. El grupo que siguió la dieta DASH, comparado con el grupo control, presentó menores niveles de enzimas hepáticas e insulínemia, mejor índice de resistencia a la insulina (HOMA y QUICKI), mejor perfil lipídico, disminución de proteína C reactiva y aumento de óxido nítrico y glutatión [52]. Otro ensayo clínico cruzado que consideró 31 pacientes con DM 2, evaluó el impacto de la dieta DASH durante 8 semanas de intervención, los resultados mostraron mejoras significativas de enzimas hepáticas junto con otros parámetros de riesgo cardiovascular en el

grupo intervenido [53]. Si bien ambos ensayos clínicos encontraron efectos positivos sobre las enzimas hepáticas, en este caso es importante destacar que el efecto del consumo de lácteos no se encuentra aislado, por lo tanto, los autores describen numerosas causas asociadas a las características de la dieta DASH para explicar sus efectos positivos sobre la salud hepática. Por otro lado, las enzimas hepáticas presentan un bajo nivel de especificidad y sensibilidad como predictor de salud hepática.

En relación al consumo del derivado lácteo yogurt, algunos ensayos clínicos han encontrado un efecto beneficioso sobre la salud, especialmente sobre aquellos parámetros relacionados con la incidencia y desarrollo de EHGNA. Bajo esa hipótesis un ensayo clínico controlado consideró 88 mujeres con obesidad quienes fueron randomizadas en dos grupos, donde se les entregó 220 g de yogurt al grupo intervenido y 220 g de leche al grupo control, diariamente, durante 24 semanas. Los resultados favorecieron al grupo que consumió yogurt, encontrando menores niveles de alanina aminotransferasa (ALT), lípidos intrahepáticos y menor fracción hepática de grasa [54]. Otro ensayo clínico que dividió a sus participantes (n=72) en dos grupos, donde el primer grupo recibió 300 g/día de un yogurt rico en *Latobacillus acidophilus* LA5 y *Bifidobacterium lactis* Bb 12, y el segundo, la misma cantidad de un yogurt convencional durante 8 semanas, encontró que el primer grupo mejoró los niveles de enzimas hepáticas, colesterol total y LDL colesterol [55]. Un ensayo clínico piloto similar incluyó 52 pacientes con EHGNA a quienes se les suplementó con dos capsulas diarias de "protexina" la cual contiene prebióticos y probióticos, muchos de ellos de origen lácteo, durante 28 semanas y consideró cambios en estilos de vida (dieta y ejercicio) tanto para el grupo intervenido como para el grupo que recibió placebo. Al finalizar el estudio, el grupo intervenido presentó una disminución significativa de enzimas hepáticas, proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y un menor score de fibrosis hepática compara-

do con el grupo placebo [56]. Todos los autores concuerdan en explicar estos hallazgos debido a la reducción de un ambiente proinflamatorio provocado por los cambios en la microbiota intestinal

y la menor liberación de LPS a la vía portal mejorando la salud del eje intestino-hígado en aquellos sujetos suplementados con probióticos de origen lácteo.

Estudio	Sujetos	Metodología	Resultados
Ooi EM. y cols. (2015)	219 mujeres adultas mayores	Asignación aleatoria de 30 g de proteína de suero de leche/día por 2 años.	No redujo el peso ni prevalencia de EHGNA. Prevención de daño de la esteatosis hepática asociado a la ganancia de peso.
Dugan C. y cols. (2016)	37 adultos con SM y bajo consumo de lácteos.	Suplementación diaria de 3 porciones de lácteos versus dieta restringida en lácteos por 6 semanas.	Mejora en niveles de esteatosis hepática y enzimas hepáticas (ALT y AST). Menor expresión de IL-1b e IL-6.
Markova M. y cols. (2017)	37 adultos con DM 2.	Asignación aleatoria de una dieta rica en proteína animal (carne y lácteos) versus una dieta rica en proteína vegetal por 6 semanas.	Ambos grupos: Reducción significativa de grasa en tejido hepático. Menores índices de lipólisis y lipogénesis, menor expresión de FGF 21.
Razavi M. y cols. (2016)	60 adultos con sobrepeso y obesidad.	Asignación aleatoria de dieta DASH versus dieta control por 8 semanas.	Disminución de niveles de enzimas hepáticas e insulinemia. Mejora en otros parámetros de RCV.
Azadbakh L. y cols. (2011)	31 pacientes con DM 2.	Asignación aleatoria de dieta DASH versus dieta control por 8 semanas.	Disminución de niveles de enzimas hepáticas. Mejora en otros parámetros de RCV.
Chen Y. y cols. (2019)	88 mujeres con obesidad.	Suplementación diaria de 220 g de yogurt versus 220 g de leche (grupo control) por 24 semanas.	Menores niveles de ALT. Reducción de lípidos intrahepáticos y menor fracción hepática de grasa.
Nabavi S. y cols. (2014)	72 adultos con EHGNA.	Ingesta de 300 g/día de yogurt (rico en <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5 y <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb 12) versus 300 g/día de yogurt convencional (grupo control) por 8 semanas.	Menores niveles de enzimas hepáticas, colesterol total y LDL colesterol.
Eslamparast T. y cols. (2014)	52 adultos con EHGNA.	Suplementación diaria de dos cápsulas de "protexina": simbiótico rico en probióticos de origen lácteo versus placebo por 28 semanas.	Disminución de niveles de enzimas hepáticas. Mejora en otros parámetros de RCV.

**Tabla 1.** Características de ensayos clínicos que evalúan el efecto del consumo de lácteos sobre la salud hepática.

EHGNA: Enfermedad de hígado graso no alcohólica. SM: Síndrome metabólico.

ALT: Alanina amino transferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

IL: Interleukina.

DM 2: Diabetes mellitus tipo 2.

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension.

RCV: Riesgo cardiovascular.

## 6. Conclusión

La nutrición es un aspecto muy relevante a considerar al momento de prevenir y tratar dolencias hepáticas, ya que es el primer y mayor órgano que recibe los nutrientes vía vena porta y otros derivados de la microbiota intestinal como los lipopolisacáridos. La mayoría de la evidencia publicada hasta hoy se orienta a evaluar el efecto del consumo de lácteos y derivados sobre la incidencia y desarrollo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), esto es coherente debido a que esta alteración hepática se encuentra íntimamente relacionada a la dieta. En relación a los ensayos publicados en animales, se concluye que el efecto del consumo de lácteos y derivados sobre la salud hepática dependerá del tipo de lácteo consumido ya que, al parecer, los productos fermentados y madurados parecen ejercer un efecto positivo sobre el hígado actuando en la prevención y/o tratamiento de enfermedades como la EHGNA. Los estudios observacionales en humanos, en su mayoría, tienden a reportar un efecto positivo del consumo de lácteos sobre la salud hepática, solo un estudio ecológico señala resultados distintos respecto a la mortalidad en mujeres que padecen hepatocarcinoma. En relación a los ensayos clínicos en humanos, estos han encontrado efectos protectores del consumo de proteína de suero de leche, lácteos descremados y de dietas ricas en proteína animal o vegetal sobre la acumulación de grasa en hígado. Además, resultados favorables reportan estudios que han evaluado la dieta DASH, rica en lácteos, en relación a las enzimas hepáticas en sujetos con enfermedades cardiovasculares. Ensayos clínicos que consideran la suplementación dietética de yogurt rico en probióticos han encontrado efectos positivos sobre la salud hepática, explicando estos hallazgos por la reducción de un ambiente pro-inflamatorio provocado por los cambios en la microbiota intestinal y la menor liberación de lipopolisacáridos mejorando la salud del eje intestino-hígado.

Finalmente, meta-análisis o estudios con técnicas de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad hepática y que consideren muestras de mayor tamaño, son requeridos para concluir resultados más certeros.

## Referencias

1. Hansen J, Koepfen B. Atlas of human physiology, 1ª ed. PA: Saunders Elsevier; 2002:168-169.
2. Krishna M. Microscopic anatomy of the liver. *Clinical Liver Disease* 2013;2:S4-7.
3. Hall J. Tratado de fisiología médica, 13ª ed. España: PA: Saunders Elsevier; 2016:2111-32.
4. Mattson C. Fundamentos de fisiopatología. 4ª ed. España: Wolters Kluwer Health; 2015:724-52.
5. Buzzetti, E. y cols. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016;65:1038-48.
6. Wu C.H. y cols. Rutin inhibits oleic acid induced lipid accumulation via reducing lipogenesis and oxidative stress in hepatocarcinoma cells. *J. Food Sci.* 2011;76:T65-72.
7. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Inv.* 2000;106:171-76.
8. Shoelson S.E. y cols. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006;116:1793-1801.
9. Cani P.D. y cols. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57:1470-81.
10. Cani P.D. y cols. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
11. Cani P.D. y cols. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1. *Obes. Res.* 2005;13:1000-7.
12. Cani P.D. y cols. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009;58:1091-1103.
13. Rabot S. y cols. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J.* 2010;24:4948-59.
14. Geurts L. y cols. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue. *Front. Microbiol.* 2011;2:149.
15. Cani P.D. y cols. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007;50:2374-83.

16. Porras D. y cols. Intestinal microbiota modulation in obesity-related non-alcoholic fatty liver disease. *Front. Physiol.* 2018;9:1-21.
17. Giorgio V. y cols. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig. Liver Dis.* 2014;46:556-60.
18. Katayama K. y cols. A novel PPAR $\alpha$  gene therapy to control inflammation associated with inflammatory bowel disease in a murine model. *Gastroenterology* 2003;124:1315-24.
19. Dubuquoy L. y cols. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;124:1265-76.
20. Nobili V. y cols. A protective effect of breastfeeding on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Arch. Dis. Child.* 2009;94:801-5.
21. Svegliati-Baroni G. y cols. A model of insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis in rats: Role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and n-3 polyunsaturated fatty acid treatment on liver injury. *Am. J. Pathol.* 2006;169:846-60.
22. Rossmeslil M. y cols. Omega-3 phospholipids from fish suppress hepatic steatosis by integrated inhibition of biosynthetic pathways in dietary obese mice. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013;1841:267-78.
23. Mozaffarian D. y cols. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2010;153:790-99.
24. Mozaffarian D. y cols. trans-Palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;97:854-61.
25. Maeda K. y cols. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes. *Cell Metab.* 2005;1:107-19.
26. Cao H. y cols. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell* 2008;134:933-44.
27. Elwood P.C. y cols. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. *Lipids* 2010;45:925-39.
28. Larsson S.C. y cols. Milk consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2015;7:7749-63.
29. Soedamah-Muthu S.S. y cols. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;93:158-71.
30. Geurts L. y cols. Ripened dairy products differentially affect hepatic lipid content and adipose tissue oxidative stress markers in obese and type 2 diabetic mice. *J. Agric. Food Chem.* 2012;60:2063-68.
31. Callon C. y cols. The effect of raw milk microbial flora on the sensory characteristics of Salers-type cheeses. *J. Dairy Sci.* 2005;88:3840-50.
32. Bertoni G. y cols. Producing specific milks for speciality cheeses. *Proc. Nutr. Soc.* 2001;60:231-46.
33. Higurashi S. y cols. Cheese consumption prevents fat accumulation in the liver and improves serum lipid parameters in rats fed a high-fat diet. *Dairy Sci. & Technol.* 2016;96:539-49.
34. Hamad E.M. y cols. Milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. *Br. J. Nutr.* 2009;101:716-24.
35. Chen H.L. y cols. Kefir peptides prevent high-fructose corn syrup-induced nonalcoholic fatty liver disease in a murine model by modulation of inflammation and the JAK2 signaling pathway. *Nutr & Diabetes* 2016;6:e237.
36. Ye H. y cols. Effect of a novel potential probiotic *Lactobacillus paracasei* Jlus66 isolated from fermented milk on nonalcoholic fatty liver in rats. *Food Funct.* 2017;8:4539-46.
37. Wat E. y cols. Dietary phospholipid-rich dairy milk extract reduces hepatomegaly, hepatic steatosis and hyperlipidemia in mice fed a high-fat diet. *Atherosclerosis* 2009;205:144-50.
38. Yamazaki T. y cols. An increase in liver PPAR $\gamma$ 2 is an initial event to induce fatty liver in response to a diet high in butter: PPAR $\gamma$ 2 knockdown improves fatty liver induced by high-saturated fat. *J. Nutr. Biochem.* 2011;22:543-53.
39. Plauth M. y cols. ESPEN guidelines on clinical nutrition in liver disease. *Clin. Nutr.* 2019;38:485-521.
40. Chalasani N. y cols. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
41. Leoni S. y cols. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(30):3361-73.
42. Ilic M. y cols. Liver cancer mortality and food consumption in serbia, 1991-2010: an ecological study. *Cent. Eur. J. Public Health.* 2016;24:103-108.
43. Talamini R. y cols. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: A multicenter case-control study in Italy. *Int. J. Cancer.* 2006;119:2916-21.
44. Kuper H. y cols. Diet and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Greece. *Nutr. Cancer* 2000;38:6-12.
45. Oetting R. y cols. Relationship between liver biochemical tests and dietary intake in patients with liver disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 1994;18:304-08.
46. Ferolla S. y cols. Dietary patterns in Brazilian patients with non- alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Clinics.* 2013;68:11-17.
47. Kratz M. y cols. Dairy fat intake is associated with glucose tolerance, hepatic and systemic insulin sensitivity, and liver fat but not b-cell function in

- humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99:1385–96.
48. Katsagoni C. y cols. A “healthy diet-optimal sleep” lifestyle pattern is inversely associated with liver stiffness and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2017;42:250-56.
  49. Ooi E.M. y cols. Consumption of a whey protein-enriched diet may prevent hepatic steatosis associated with weight gain in elderly women. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015;25:388-95.
  50. Dugan C. y cols. Dairy consumption lowers systemic inflammation and liver enzymes in typically low-dairy consumers with clinical characteristics of metabolic syndrome. *J. Am. Coll. Nutr.* 2016;35:255-6.
  51. Markova M. y cols. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver fat and Inflammation in Individuals with Type 2 Diabetes. *Gastroenterol.* 2017;152:571-85.
  52. Razavi M. y cols. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Liver Int.* 2016;36:563–71.
  53. Azadbakh L. y cols. The Dietary Approaches to Stop Hypertension Eating Plan Affects C-Reactive Protein, Coagulation Abnormalities, and Hepatic Function Tests among Type 2 Diabetic Patients. *J. Nutr.* 2011;141:1083–88.
  54. Chen Y. y cols. Yogurt improves insulin resistance and liver fat in obese women with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;109:1611-19.
  55. Nabavi S. y cols. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Dairy Sci.* 2014; 97:7386–93.
  56. Eslamparast T. y cols. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99:535-42.

## LÁCTEOS Y TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

**Sandra Soto A. y Rodrigo Valenzuela B.**

Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile. Santiago, Chile.

### Resumen

---

Diversas patologías pueden afectar al sistema nervioso central (SNC), como por ejemplo las enfermedades neurodegenerativas. Estas patologías se asocian a diversos factores de riesgo genéticos y ambientales como la dieta. La dieta mediterránea ha sido asociada con un menor deterioro cognitivo, protección frente a la demencia y menor prevalencia de la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson. La dieta mediterránea contempla un consumo de dos porciones diarias de lácteos, idealmente bajos en grasa; los lácteos (leche, yogurt, queso) son alimentos ricos en proteínas, grasas, vitaminas y minerales que otorgan beneficios para la salud humana. Los lácteos han sido asociados tanto a la prevención como a la progresión de enfermedades neurodegenerativas y del deterioro cognitivo. Por ejemplo, en el Parkinson el alto consumo de lácteos se asocia a un aumento en el riesgo de desarrollar la enfermedad, mientras que en el Alzheimer se asocia a una disminución en la incidencia de la enfermedad. En el trastorno del espectro autista, algunas personas eliminan los lácteos de la dieta debido a la presunta exacerbación de los síntomas, siendo este un tema en investigación. El siguiente capítulo ofrece una actualización sobre el rol de los lácteos en la aparición, progresión, tratamiento y prevención de enfermedades que afectan al SNC, así como de algunos posibles mecanismos de acción.

### Palabras claves:

Lácteos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo leve, autismo.

### 1. Introducción

---

La leche es el producto de la ordeña completa de vacas sanas sin calostro [1], con una composición nutricional óptima para todo el ciclo vital [2], siendo un alimento fundamental para

mantener una salud adecuada, sin embargo, su rol en trastornos que afectan al sistema nervioso central es un tema poco dilucidado e incluso, en algunos casos, controversial.

El sistema nervioso es el encargado de transmitir información en el cuerpo humano a través de las neuronas y generar comunicación con

sistemas efectores de acciones. Se divide en el sistema nervioso central (SNC), formado por el cerebro y la médula espinal y el sistema nervioso periférico (SNP), compuesto por el SNP somático y el autónomo, controlando los movimientos de músculos esqueléticos, glándulas y músculos de órganos internos, respectivamente [3]. Múltiples son las enfermedades que pueden afectar al sistema nervioso como trastornos neurológicos, enfermedades neurodegenerativas y trastornos neurobiológicos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los trastornos neurológicos como aquellas enfermedades del SNC y SNP, lo que incluye al cerebro, médula espinal, nervios craneales y periféricos, raíces nerviosas, sistema nervioso autónomo, placa neuromuscular y los músculos; incluyendo a trastornos como la epilepsia, enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedades cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares, migraña, cefaleas), esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, infecciones neurológicas, tumores cerebrales, afecciones traumáticas del sistema nervioso (traumatismo craneoencefálico) y trastornos neurológicos causados por la desnutrición [4]. Ahora bien, las enfermedades neurodegenerativas en particular son un término genérico que abarca patologías como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados, enfermedades priónicas, enfermedades de las neuronas motoras, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelosa y atrofia muscular espinal, que afectan principalmente a las neuronas, de acuerdo al EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND research) [5]. Por último, dentro de los trastornos neurobiológicos encontramos al autismo. Datos clínicos, neuroanatómicos, bioquímicos, neurofisiológicos, genéticos e inmunológicos indican que el trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno neurobiológico [6], cuyas manifestaciones clínicas más comunes son el déficit de comunicación y/o interacción social, la repetición de patrones y la restricción de conductas o intereses [7].

El origen y la forma de progresión de estas afecciones son multicausales en muchos casos. En el caso de las enfermedades neurodegenerativas, su inicio está afectado por condiciones como: i) estrés oxidativo [8,9,10]; ii) neuroinflamación [11]; iii) disfunción del proteosoma [12]; iv) pérdida de homeostasis del calcio [13]; v) disfunción mitocondrial [12]. Mientras que para el TEA existen diversas hipótesis sobre los principales factores de riesgo, los cuales comprenderían: i) factores genéticos, como aspectos heredables; ii) factores ambientales que involucran la disfunción del sistema inmune, iii) factores prenatales y perinatales (diabetes gestacional, hemorragia materna durante el parto, medicación materna, complicaciones del cordón umbilical, bajo peso al nacer, entre otros) [14].

En internet es sencillo realizar una búsqueda y encontrar una serie de blogs y páginas sin base científica que indiquen no solo la falta de necesidad de incluir lácteos en la dieta, sino también lo “peligroso” de hacerlo. Las dietas de eliminación, especialmente para niños con TEA son comunes y, en muchos casos, sustentadas en el “boca a boca”. El rol de los lácteos en estas enfermedades o condiciones no se encuentra del todo dilucidado, debido a esto el siguiente capítulo tiene por objetivo actualizar la información sobre el rol de la leche y sus productos derivados en la aparición, progresión, tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas, específicamente en la enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson y del trastorno neurobiológico del espectro autista, así como dar indicios de algunos posibles mecanismos de acción.

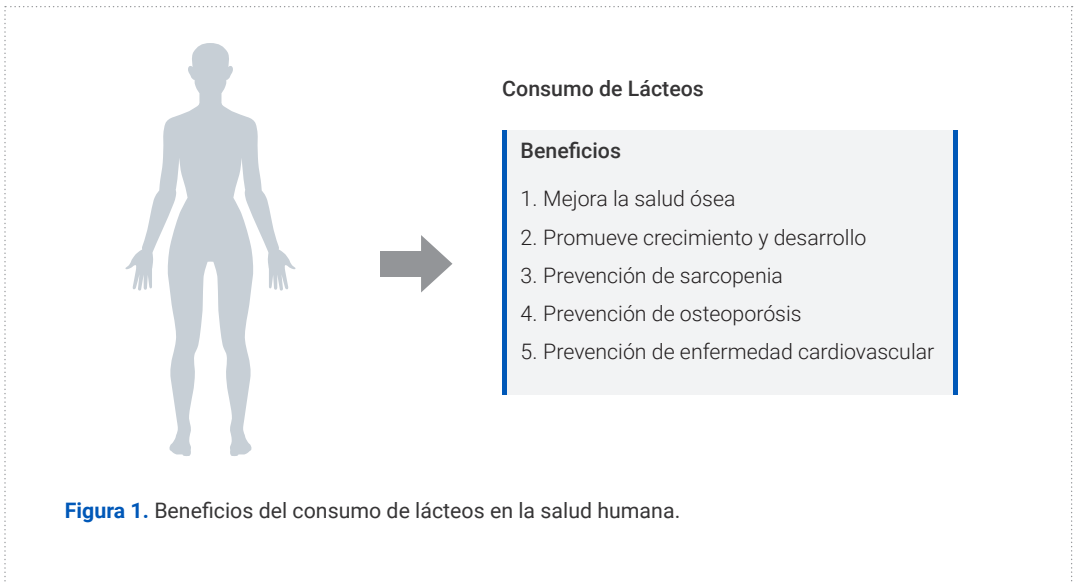
## 2. Los lácteos y su rol en la salud

Los productos lácteos destacan por una composición con alto contenido de agua, proteínas de alto valor biológico y la presencia de minerales como, por ejemplo, el calcio [2], los cuales entregan una serie de beneficios para la



salud, razón por la cual la mayoría de los países del mundo recomiendan el consumo de lácteos durante todas las etapas del ciclo vital. En los primeros años de vida, los elevados requerimientos nutricionales debido al acelerado crecimiento vuelven a los productos lácteos un aliado del correcto desarrollo pondo-estatural [14] y, a su vez, de la prevención de una serie de enfermedades metabólicas durante la adultez así como una mejor salud ósea [15]. En etapas del ciclo vital más

avanzadas como es el caso de los adultos mayores, el principal sustento del consumo de lácteos es la prevención de osteoporosis y sarcopenia, disminuyendo la morbimortalidad [16,17]. Muchos otros beneficios (**Figura 1**) se han descrito para el consumo de lácteos en estas etapas, sin embargo, su rol en diversas patologías sigue siendo un tema controversial, especialmente en enfermedades que afectan al sistema nervioso central como se detalla a continuación.



**Figura 1.** Beneficios del consumo de lácteos en la salud humana.

### 3. Enfermedades neurodegenerativas y productos lácteos

Como ya se mencionó anteriormente, las enfermedades neurodegenerativas hacen referencia como término genérico a una serie de patologías como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados, enfermedades priónicas, enfermedades de las neuronas motoras, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelosa y atrofia muscular espinal, que afectan principalmente a las neuronas, de acuerdo al

JPND research [5]. Son condiciones incurables y progresivas, caracterizadas por la degeneración y muerte celular de neuronas; con múltiples factores que las afectan como por ejemplo la dieta; el patrón de dieta mediterránea tiene un rol en la prevención de estas patologías, siendo asociada con un menor deterioro de la cognición, protección frente a la demencia y menor prevalencia de enfermedad de Alzheimer y Parkinson [18]. Un estudio de cohorte que comparó sujetos con alta versus baja adherencia a la dieta mediterránea, mostro un menor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo y depresión en aquellos sujetos que tenían una alta adheren-

cia a la dieta mediterránea [19]. Siendo la presencia de dos porciones diarias de lácteos, un aspecto característico de esta dieta [19].

A continuación se revisa la evidencia relacionada con el consumo de lácteos en las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes en la población a nivel mundial, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

### 3.1. Enfermedad de Alzheimer y lácteos

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia en adultos mayores [20,21], afectando alrededor de 25 millones de personas en el mundo [19]. Caracterizada por una pérdida de la memoria y el lenguaje [21], debido a la muerte de células neuronales y el consecuente deterioro del proceso sináptico [20], en áreas del cerebro involucradas en la cognición [21]; la muerte neuronal se atribuye a la acumulación de agregados proteicos  $\beta$ -amiloide, generando una degeneración neuronal, activación del sistema inmune del sistema nervioso central y eventual muerte celular. Los factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer son diversos; aquellos de origen genético dan cuenta solo del 2 al 5% de los casos [22], mientras que factores como la edad, diabetes mellitus, obesidad, consumo de tabaco o hipertensión dan cuenta de la mayoría de los casos [21]; la edad en particular, factor de riesgo no modificable, es el factor más influyente, aumentando de forma importante a medida que avanza la edad del sujeto la incidencia de la EA, siendo además más frecuente en mujeres que en hombres [20]. Dentro de sus manifestaciones clínicas es frecuente encontrar trastornos de la conducta como, por ejemplo, trastornos del sueño, depresión, delirios, entre otros [20] y su diagnóstico involucra la sintomatología clínica para determinar la existencia de demencia y que no exista otra causa de la misma; su tratamiento es principalmente farmacológico y conductual con el objetivo de mejorar el deterioro cognitivo y corregir los trastornos conductuales [20].

La etiología de la enfermedad de Alzheimer

es multifactorial, con diversas teorías que involucran: i) alteraciones del metabolismo lipídico, ya que el aumento del colesterol llevaría a una alteración de las enzimas relacionadas con la proteína precursora amiloide, aumentando la producción de péptidos  $\beta$ -amiloide [22]; ii) altos niveles de cobre y hierro se han observado en sujetos con EA. El estrés oxidativo capaz de dañar proteínas, DNA y lípidos generaría un aumento en estos agregados proteicos, lo cual se vería exacerbado mediante la reacción de Fenton [22]; iii) finalmente, la activación de las microglías, células del sistema nervioso que participan de la respuesta inmune, aumentaría la secreción de sustancias citotóxicas como radicales libres y especies radicalarias derivadas del oxígeno y citoquinas llevando a una neuroinflamación, promoviendo la degeneración neuronal [22], siendo esta una de las teorías más aceptadas y estudiadas en los últimos años.

Factores de riesgo conductuales como la dieta que pudieran, por ejemplo, exacerbar el estrés oxidativo, llevando a un aumento de la EA son importantes de evaluar, con el fin de prevenir y/o tratar la enfermedad. El análisis de patrones dietarios indica, por ejemplo, que personas con EA en Polonia presentan un patrón caracterizado por una alta ingesta de carne, mantequilla, huevos, azúcares refinados y lácteos altos en grasa, en comparación con sujetos controles sin EA [23]. En el mismo sentido, el análisis de una cohorte estadounidense arrojó que el patrón alimentario asociado a menor riesgo de padecer EA incluía un alto consumo de nueces, pescado, tomate, vegetales, frutas y una menor ingesta de lácteos altos en grasa, carnes rojas y mantequilla [24]. Sin embargo, la evidencia es controversial respecto a los lácteos en específico, por ejemplo Lee y cols. 2018 no mostró asociación entre el consumo de leche y declive cognitivo [25]; mientras que estudios poblacionales en Japón dan cuenta de una menor incidencia de enfermedad de Alzheimer a medida que aumenta el consumo de leche y lácteos, asociación significativa que se mantiene incluso al ajustar por diversos facto-

res confundentes [26].

Una revisión del año 2011 indicó que los lácteos disminuyen los factores de riesgo cardiovascular y la prevalencia de síndrome metabólico lo cual a su vez disminuye el declive cognitivo que se encuentra asociado directamente con la salud cardiovascular [27]. En este mismo sentido, el uso de lácteos fermentados, por ejemplo, ha mostrado proteger contra la enfermedad de Alzheimer, ya que mediante la acción de la microbiota intestinal se generan compuestos capaces de disminuir la neuroinflamación [28]. Además, el uso de productos lácteos fermentados *in vitro* en línea celular de microglías e *in vivo* en modelo de ratón fue capaz de atenuar la producción de especies radicalarias del oxígeno inducido por lipopolisacáridos y atenuar el déficit de memoria, respectivamente, al mismo tiempo que aumentó la expresión de enzimas antioxidantes y disminuyó la lipoperoxidación y producción de citoquinas pro-inflamatorias [29]. Por otro lado, Ano y cols. 2019, mostraron *in vivo* que el consumo del dipéptido triptófano-metionina derivado de la  $\beta$ -lactoglobulina del suero de leche es capaz de inhibir la producción de citoquinas pro-inflamatorias, microglías activadas e impedir su infiltración alrededor de depósitos de péptido  $\beta$ -amiloide y los depósitos del mismo, previniendo el inicio de la EA [28]. Además de su efecto en la neuroinflamación, el consumo de lácteos ha mostrado proteger del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer mediante la protección de la salud cardiovascular, ya que el consumo de lácteos totales no presenta asociación con mortalidad por todas las causas, enfermedad coronaria y enfermedad cardiovascular [30]; así mismo las patologías cardiovasculares y factores de riesgo como la hipercolesterolemia que afecta el clearance de péptido  $\beta$ -amiloide aumenta el riesgo de la enfermedad de Alzheimer [31]. Por lo tanto, al proteger la salud cardiovascular, los lácteos podrían ser una herramienta para la prevención de la EA. Considerando lo anterior, diversos autores han sugerido patrones alimentarios en consenso con el fin de prevenir la demencia en general y

la enfermedad de Alzheimer en particular, dentro del cual incluye los lácteos bajos en grasa, yogurt y queso [32].

Pese a lo controversial de la evidencia, pareciera estar aceptado que el consumo de lácteos bajos en grasas, además de proteger la salud cardiovascular, podría tener efectos beneficiosos frente a la neuroinflamación y otros procesos que gatillan la muerte neuronal en la enfermedad de Alzheimer, gracias a la producción de péptidos y componentes derivados de la fermentación microbiana en el intestino.

### 3.2. Enfermedad de Parkinson y lácteos

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología degenerativa cuya progresión está dada por la muerte de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro [33,34]. Su causa es generalmente desconocida, posiblemente involucrando factores tanto genéticos como ambientales [34]; sin embargo, alrededor del 90% de los casos han mostrado no tener causa genética [35]. La muerte de las neuronas dopaminérgicas genera una disminución de la dopamina, neurotransmisor importante en la función motora del organismo, manifestándose por lo tanto una pérdida progresiva de la capacidad de coordinar movimientos [34], manifestación clínica más característica que permite su diagnóstico [33,35]. Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, después de la enfermedad de Alzheimer, con una incidencia en países de altos ingresos de 14 cada 100.000 habitantes y 160 por cada 100.000 habitantes en personas mayores de 65 años [35].

En Chile, el Ministerio de Salud incluye dentro de los criterios diagnósticos la bradicinesia y al menos uno de los siguientes puntos: rigidez muscular, temblor de reposo e inestabilidad postural [33,34]. Su tratamiento está enfocado en reducir la progresión, así como los síntomas, mediante el uso de fármacos como la levodopa, precursor de dopamina [34]. Dentro de los posibles desencadenantes de la patología se identi-

fican, por ejemplo, el uso de ciertos pesticidas, hipótesis basada en los efectos neurotóxicos de ciertos compuestos que son transformados en el organismo a moléculas pro-parkinsonianas [34,35]. Por otro lado, se encuentra el uso de drogas como las metanfetaminas, que se unen al transportador pre-sináptico de la dopamina, mostrando en estudios *in vitro* dañar las neuronas dopaminérgicas [35]; otro agente que destaca por su asociación con el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson son los lácteos.

Diversos autores han evaluado el efecto del consumo de leche y/o productos lácteos sobre la incidencia de la enfermedad de Parkinson; Chen y cols. 2002 analizaron dos cohortes prospectivas encontrando un riesgo relativo (RR) de desarrollar EP frente a una ingesta de lácteos de 1,8 en hombres ( $p=0,004$ ) y de 1,1 en mujeres, sin alcanzar en ellas significancia estadística; análisis posteriores mostraron que el aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad se presentaba frente al consumo de calcio, vitamina D, proteínas y lactosa de la leche [36]. Así mismo Park y cols. 2005 en la cohorte Honolulu Heart Program, encontraron un aumento de la incidencia de la enfermedad de Parkinson en sujetos que no consumían lácteos, sin embargo, ellos no observaron asociaciones positivas con el consumo de calcio lácteo [37]. Una cohorte prospectiva que incluyó a más de 100.000 sujetos de ambos sexos, encontró que el consumo de leche entre el quintil más bajo y alto de consumo aumentó el riesgo de padecer EP en un 60% para ambos sexos [38]. Kyrozis y cols. 2013 en la cohorte EPIC-Greece manifiestan luego de un modelo multivariado que la incidencia de EP se asocia positivamente con el consumo de leche, pero no de lácteos como queso y yogurt [39]; mientras que el meta-análisis de cohortes prospectivas de Jiang y cols. 2014 indica que el riesgo de enfermedad combinado para el nivel alto versus bajo de consumo de lácteos es de 1,40 (IC 95%: 1,20 – 1,63), al analizar por alimento se observa un aumento del riesgo significativo solo para el consumo de leche, no así para el de queso, yogurt o mante-

quilla [40]. Un estudio japonés de casos y controles no encontró asociación entre el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson y el consumo de lácteos, calcio lácteo o vitamina D láctea [41]. Así mismo, Hughes y cols. 2017 no encontró asociación entre el consumo de lácteos totales y la enfermedad de Parkinson, sin embargo, cuando analizó el consumo de lácteos bajos en grasa sí observó un aumento significativo del riesgo [42].

Dentro de las teorías para explicar este fenómeno se encuentra el efecto de los lácteos de disminuir el urato o ácido úrico [35,43]; el ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas y es un potente antioxidante, estudios *in vitro* e *in vivo* de modelos de Parkinson muestran que el ácido úrico protege vía Nrf2 la degeneración de neuronas dopaminérgicas [35], así como la función cognitiva en adultos mayores [44]. Otros estudios han mostrado que sujetos que padecen EP presentan bajos niveles de ácido úrico [45]; mientras que niveles altos de ácido úrico han mostrado, especialmente en mujeres con EP temprana tener un efecto protector al impactar sobre el transporte de dopamina, permitiendo un tratamiento más efectivo [46].

Considerando lo anterior, el consumo de lácteos pareciera ser efectivamente un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson, pese a que no se conoce el mecanismo ni el componente específico responsable de esto. Sin embargo, se puede inferir que otros componentes como, por ejemplo, la riboflavina, vitamina con actividad antioxidante y efectos neuroprotectores, presente en los lácteos, podría colaborar en reducir este efecto [47]. Es importante la continua revisión de evidencia y la realización de más estudios clínicos para evaluar la causalidad entre el consumo de lácteos y el desarrollo de EP.

#### 4. Deterioro cognitivo y lácteos

El envejecimiento de la población supone un aumento de una serie de patologías asociadas al mayor riesgo de presentar deterioro físico y cognitivo a medida que avanza la edad, entre un 0,75 a 3% de los adultos mayores de 65 años desarrollan alteraciones cognitivas [48]. El deterioro cognitivo leve ha sido señalado como una etapa intermedia de la función cognitiva entre el deterioro normal asociado a la edad y la demencia como, por ejemplo, la EA [49,50,51], sin embargo no todos los casos de deterioro cognitivo progresan a demencia [52]. Su diagnóstico es complicado de realizar y la prevalencia de esta condición va de 3 a 22% dependiendo de las características sociodemográficas de la población en estudio; no existen tratamientos farmacológicos, pero se han visto avances importantes respecto a la estimulación cognitiva, el ejercicio físico y la dieta [52]. La dieta en el deterioro cognitivo ha mostrado jugar un rol importante, ya que en primer lugar se ha observado que sujetos con esta condición aumentan la ingesta de alimentos dulces en las primeras etapas para ya en la demencia reducir la ingesta total de alimentos, con especial desmedro del consumo proteico [48], lo que supone un riesgo de malnutrición. En segundo lugar, la prevención del deterioro cognitivo se ha asociado a la dieta mediterránea, la cual ha mostrado ejercer un papel protector mejorando el desempeño cognitivo evaluado mediante el test Mini Examen del Estado Mental (del inglés: Mini Mental State Examination) [53], así como también mejoras a nivel cardiovascular y del síndrome metabólico, lo que se relaciona directamente con la prevención a nivel cerebral del deterioro cognitivo y la demencia [48]. Otros patrones alimentarios que incluyen alimentos como pan, huevos y lácteos en población coreana mostraron una relación inversa con el riesgo de deterioro cognitivo en estudios transversales [54], mientras que una cohorte en el mismo país con un 36% de los pacientes con deterioro cognitivo mostró que aquellos sujetos que seguían un

patrón dietario que incluía arroz integral, pescado, frutas y lácteos presentan mayores puntajes en el Mini Examen del Estado Mental y, por tanto, menor riesgo de deterioro cognitivo que aquellos que consumían arroz blanco, fideos y café [50]. Ahora bien, el consumo de lácteos en el deterioro cognitivo es un tema controversial. En África se observó que un 84% de la población consume menos de una porción de lácteos al día, pero no se encontró una asociación con el aumento de cuadros de demencia [55], mientras que García y cols. 2015 encontraron en 86 adultos mayores que a mayor consumo de lácteos, peor era la memoria, sin efectos sobre la atención y el lenguaje de los sujetos de estudio [56]; en Francia tampoco se observó una asociación significativa entre el consumo total de lácteos y la función cognitiva, mientras que la ingesta de leche se asoció negativamente con la memoria verbal y en mujeres, el mayor consumo se asoció negativamente con la memoria de trabajo [57]. Por otro lado, Crichton y cols. 2010 en un estudio transversal retrospectivo en Australia mostró una asociación no causal entre el consumo de yogurt bajo en grasa y la mejora de la calidad de recuerdo de memoria y función social en hombres, mientras que en las mujeres la ingesta de queso bajo en grasas se asoció con una mejor función social y menor estrés; sin embargo el consumo de lácteos altos en grasas se asoció a ansiedad, depresión, estrés, falla cognitiva y pobre memoria [58], concordando con otros estudios en los cuales la ingesta de ácidos grasos saturados provenientes de lácteos se asoció con una pobre función cognitiva global y memoria, así como el aumento del riesgo de deterioro cognitivo leve [59].

Por otro lado, un estudio en pares de gemelos mostró una asociación entre el alto consumo de lácteos y mejor memoria a corto plazo en los hombres, mientras que las mujeres no mostraron asociaciones significativas [60]; otro estudio en adultos con obesidad con un consumo promedio de lácteos de dos porciones diarias sometidos a 6 meses de dieta alta en lácteos (4 porciones/día) y 6 meses de dieta baja en lácteos (1 por-

ción/día) en un modelo crossover, mostró una mejora marginal pero estadísticamente significativa del rendimiento de la memoria de trabajo espacial luego de 6 meses de consumo la dieta alta en lácteos [61]. Sin embargo, revisiones sistemáticas han indicado que existe evidencia insuficiente para determinar la asociación entre el consumo de leche y el deterioro cognitivo y demencia [62]. Una revisión sistemática que incluyó un total de 22.718 adultos mayores, mostró estudios que indicaban una relación inversa y significativa entre el consumo de lácteos y el desarrollo de EA, por ejemplo, mientras que otros mostraron que a mayor consumo de lácteos como postre y helado existe un mayor deterioro cognitivo en mujeres; por otro lado, un alto consumo de leche se asocia negativamente con la memoria verbal, en el mismo sentido otra investigación sugiere que el mayor consumo de leche en la vida adulta se asocia a un mayor deterioro cognitivo [63]. En definitiva, la evidencia actual sobre el consumo de leche y productos lácteos es insuficiente para establecer una asociación significativa y, más aún, causalidad en el desarrollo, prevención o tratamiento del deterioro cognitivo leve.

## 5. Trastorno del espectro autista (TEA) y lácteos

Leo Kanner acuña en 1942 el término autismo definiéndolo como una forma de esquizofrenia infantil como resultado de padres con crianza "fría" [64]; sin embargo, actualmente el DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) define a los trastornos del espectro del autismo como: i) Deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos, como reciprocidad socioemocional, conductas comunicativas no verbales, desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones. ii) Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades,

como movimientos, insistencia en monotonía, intereses restrictivos, entre otros. Además, iii) Los síntomas han de estar presentes en las primeras fases del periodo de desarrollo. iv) Los síntomas causan deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual. v) Estas alteraciones no se explican mejor por discapacidad intelectual o retraso global del desarrollo [65]. Por lo tanto, es un trastorno neurobiológico del desarrollo con alteración de la conducta, cuya prevalencia ha ido en aumento en la última década, afectando en Estados Unidos en el año 2018 a 1 de cada 59 niños de 8 años [64]; en Chile en el año 2007 nacieron, de acuerdo al Ministerio de Salud, alrededor de 2.156 niños con TEA [66].

El tratamiento suele ser conductual, y la amplia diversidad de manifestaciones dificulta una terapia nutricional óptima y estandarizada. Sin embargo, la alta prevalencia de trastornos gastrointestinales como constipación crónica, diarrea y dolor abdominal [67], además de los trastornos conductuales con los alimentos, pueden reflejarse sobre el estado nutricional y/o composición corporal [68]. Al comparar los patrones alimentarios entre niños con TEA y aquellos con desarrollo típico, se observa que consumen en general menos calcio, fósforo y vitamina D [69]. Un estudio transversal en Estados Unidos concluyó que un 78% de los niños con TEA se encuentra en riesgo de déficit de nutrientes debido a la alta selectividad en particular de vegetales y frutas [70]. En España, por otro lado, en un estudio de casos y controles en niños de 6 a 9 años, aquellos con TEA tuvieron mayor riesgo de bajo peso y consumieron menos productos lácteos y cereales que los niños con desarrollo normal [71]. Hay reportes de un 33% de niños con TEA que tienen una dieta restrictiva, ya sea libre de gluten, libre de caseína o ambos, lo cual influye en tener un z-score de IMC (Índice de masa corporal) menor y un menor consumo de las porciones recomendadas de lácteos y calcio que los niños con desarrollo típico o retraso en el desarrollo [72]. Sin embargo, otros reportes indican que son

más propensos a tener obesidad, debido a que tienen patrones de alimentación liderados por comidas energéticamente más densas que los niños con desarrollo típico [73], observándose en estos niños una alta preferencia por alimentos ultraprocesados y menor ingesta de fruta y verduras, llevando a un inadecuado consumo de calcio, hierro, vitamina B5, ácido fólico, vitamina C, Zinc y ácidos grasos esenciales [68].

Considerando lo anterior, pareciera ser razonable que, al igual que para los niños sin TEA, el consumo de lácteos sea recomendado, sin embargo, en la mayoría de los casos los padres y/o cuidadores los restringen. Un estudio randomizado, doble ciego, exploró los efectos del gluten y la leche en permeabilidad intestinal y comportamiento de niños con autismo por 4 semanas; sin efecto sobre la permeabilidad intestinal o el comportamiento cuando los niños fueron expuestos a gluten, lácteos o placebo [74]. Diversas corrientes basadas principalmente en reportes de familiares de niños con TEA, proponen a las dietas restrictivas como un eje central en el tratamiento de estos niños, fundamentándose en evitar que ciertos alimentos los dañen [75]. Estas terapias señalan que: i) Una alta proporción de los niños con TEA presentan problemas gastrointestinales [67], sumado a alergias, intolerancia o hipersensibilidad a diversos alimentos (ej. celiacía, intolerancia a la lactosa) lo cual debido a la sintomatología aumentaría la irritabilidad, problemas de atención o autoagresión [75]. ii) La presencia de proteínas como caseína y gluten, encontradas en lácteos de vaca o cabra y trigo, centeno y cebada, respectivamente, no son digeridas de forma completa por niños con TEA generando moléculas de tipo opiáceas como  $\beta$ -casomorfina; lo anterior sumado a una mayor permeabilidad de las barreras naturales generaría su llegada a zonas del lóbulo frontal, temporal y parietal relacionadas con el lenguaje, comunicación y relaciones sociales, generando un efecto neurotóxico y acumulativo [68,75].

La  $\beta$ -casomorfina-7 es uno de los principales péptidos con actividad opioide presente en la

leche de vaca, productos lácteos, leche materna humana y fórmulas infantiles [76], es capaz de unirse a receptores opioides en el intestino y su actividad está regulada por la acción de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV) capaz de inactivarlo [76]. Un estudio en lactantes alimentados con leche materna o fórmulas infantiles a base de leche de vaca detectaron en el plasma  $\beta$ -casomorfina-7 [77], probablemente debido a la alta permeabilidad intestinal de los niños pequeños; sin embargo, los niveles en orina entre niños con TEA y con desarrollo típico no difieren significativamente entre sí [78]. Existen reportes de estudios in vitro que muestran los beneficios de las dietas libres de caseína sobre el autismo [79] y considerando esto investigadores alrededor del mundo investigan terapias alternativas para sustituir la leche de vaca como, por ejemplo, con la de camello, la cual presenta una densidad energética un poco menor que la de la vaca (1,025-10,32 versus 1,040) con una composición de vitaminas y minerales similar, pero sin la presencia de  $\beta$ -lactoglobulina de la cual deriva la  $\beta$ -casomorfina [80]. Pese a lo anterior, estudios de intervención en humanos muestran que una dieta libre de gluten y caseína en niños y adolescentes con TEA por seis meses no muestra cambios conductuales ni asociación con la concentración en orina de  $\beta$ -casomorfina-7 [81].

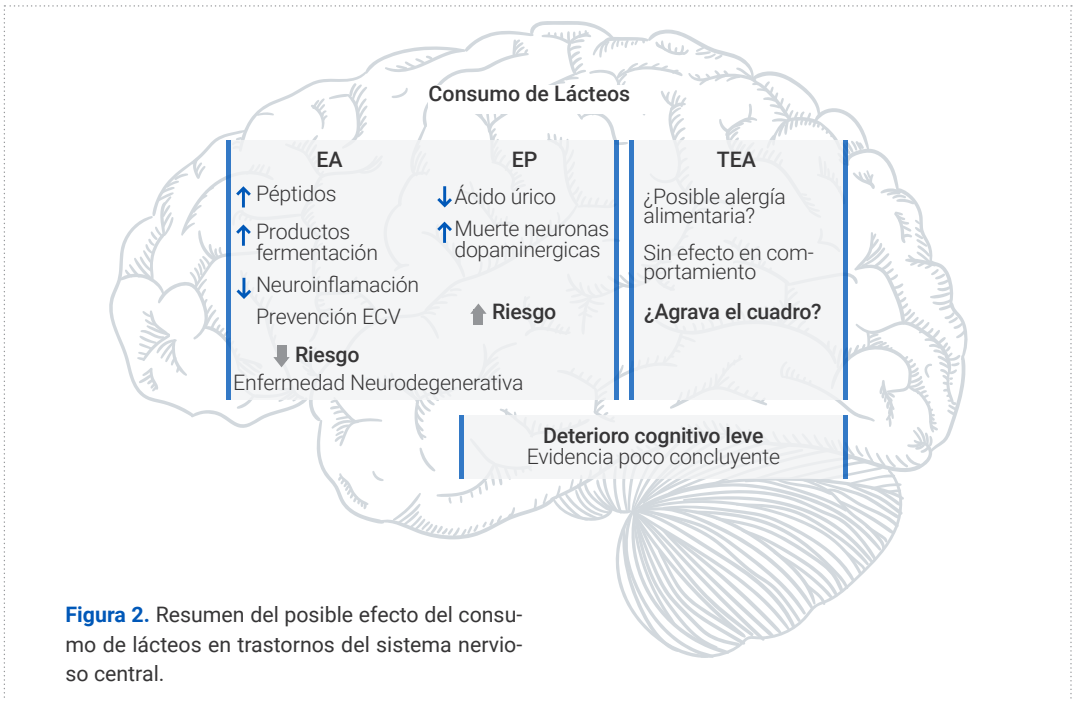
Por lo tanto, considerando la falta de evidencia que soporte la idea de excluir la caseína y, por ende, los lácteos de la dieta de los niños con TEA, sumado a la evidencia sólida de que la alteración de patrones alimentarios y de crecimiento involucran un riesgo de déficit de calcio, entre otros micronutrientes que se encuentran en la leche, no existe justificación basada en la evidencia para dicha decisión.

## 6. Conclusión

El consumo de lácteos a lo largo del ciclo vital trae consigo una serie de beneficios a la

salud. Su rol en diversas patologías no está del todo dilucidado y existe fuerte evidencia que actúan como factor protector en la enfermedad de Alzheimer y no traería perjuicio alguno en los niños que presentan trastornos del espectro autista; solo existe evidencia para la enfermedad de Parkinson que pudiera indicar que la leche y los

lácteos posiblemente constituirían un factor de riesgo para su desarrollo (**Figura 2**). En cuanto al deterioro cognitivo leve, la evidencia es controversial y no permite generar conclusiones acertadas, por lo que existe una gran necesidad de estudios en esta área.



**Figura 2.** Resumen del posible efecto del consumo de lácteos en trastornos del sistema nervioso central.

## Referencias

1. Minsal, Chile. (1997, Actualizado 2017). Reglamento sanitario de los alimentos (RSA), decreto 977-96. Título VIII: De las leches y productos lácteos, Parafo 1, Artículo 198 (197-202).
2. Escobar D. Composición física y química de la leche. En FELAPE. Lácteos: alimentos esenciales para el ser humano Montevideo, Uruguay: 2015. p.23-25.
3. El sistema nervioso. [acceso 10 Nov 2019] Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/Libro-NeuroFisio/06-SistemaNervioso/CNS-Overview/SistNervioso.html>
4. ¿Qué son los trastornos neurológicos?. Organización Mundial de la Salud. 2016. [acceso 10 Nov 2019] Disponible en: <https://www.who.int/features/qa/55/es/>
5. ¿Qué es una enfermedad neurodegenerativa?. JPND research. [acceso 10 Nov 2019] Disponible en: <https://www.neurodegenerationresearch.eu/es/acerca-del-jpnd/que-es-una-enfermedad-neurodegenerativa/>
6. García-Peñas, J.J. y cols. El autismo, un trastorno neurobiológico relacionado con la afectación de circuitos neuronales. Rev. Neurol. 2012;54:S41-50.
7. Song, J. and Kim, J. Degeneration of Dopaminergic Neurons Due to Metabolic Alterations and Parkinson's Disease. Front. Aging Neurosci. 2016;30:8-65.
8. Chaturvedi, R.K. and Flint-Beal, M. Mitochondrial diseases of the brain. Free Radic. Biol. Med. 2013;63:1-29.
9. Chaturvedi, R.K. and Beal, M.F. Mitochondria targeted therapeutic approaches in Parkinson's and Huntington's diseases. Mol. Cell. Neurosci. 2013;55:101-14.



10. Fan, H. y cols. Hydrogen sulfide protects against amyloid beta-peptide induced neuronal injury via attenuating inflammatory responses in a rat model. *J. Biomed. Res.* 2013;27:296-304.
11. Agarwal, S. y cols. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) as therapeutic target in neurodegenerative disorders. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;483:1166-77.
12. Celsi, F. y cols. Mitochondria, calcium and cell death: a deadly triad in neurodegeneration. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1787:335-44.
13. Chaste, P. and Leboyer, M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2012;14: 281-92.
14. Barrera-Ramirez C. La importancia del consumo de lácteos en la infancia y adolescencia. En FE-LAPE. Lácteos: alimentos esenciales para el ser humano Montevideo, Uruguay: 2015. p. 115-24.
15. Dror, D.K. and Allen, L.H. Dairy product intake in children and adolescents in developed countries: trends, nutritional contribution, and a review of association with health outcomes. *Nutr. Rev.* 2014;72:68-81.
16. Vásquez-Morales, A. y cols. Ejercicio físico y suplementos nutricionales: efectos de su uso combinado en las personas mayores de 65 años; una revisión sistemática. *Nutr. Hosp.* 2013;28:1077-84.
17. Cruz-Jentoft, A.J. y cols. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39:412-23.
18. Campdelacreu, J. Parkinson disease and Alzheimer disease: environmental risk factors. *Neurología.* 2014;29:541-9.
19. Medina-Remón, A. y cols. Dietary patterns and the risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, asthma, and neurodegenerative diseases. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2018;58:262-96.
20. Donoso A. La enfermedad de Alzheimer. *Rev. Chil. Neuro-psiquiatr.* 2003;41:13-22.
21. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016;12:459-509.
22. Morales, y cols. La neuroinflamación como factor detonante del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Chil. Neuro-psiquiatr.* 2010;48:49-57.
23. Gustaw-Rothenberg K. Dietary patterns associated with Alzheimer's disease: population based study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2009;6:1335-40.
24. Gu, Y. y cols. Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Arch Neurol.* 2010;67:699-706.
25. Lee, J. cols. Role of milk and dairy intake in cognitive function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. J.* 2018;27:17:82.
26. Ozawa, M. y cols. Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014;62:1224-30.
27. Solfrizzi, V. y cols. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert. Rev. Neurother.* 2011;11:677-708.
28. Ano, Y. y cols. Preventive Effects of Tryptophan-Methionine Dipeptide on Neural Inflammation and Alzheimer's Pathology. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20.
29. Musa, N.H. y cols. Lactobacilli-fermented cow's milk attenuated lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment in vitro and in vivo. *J. Dairy Res.* 2017;84:488-95.
30. Guo, J. y cols. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2017;32:269-87.
31. de Bruijn, R.F. and Ikram, M.A. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2014;12:130.
32. Greenwood, C.E. and Parrott, M.D. Nutrition as a component of dementia risk reduction strategies. *Healthc Manage Forum.* 2017;30:40-45.
33. Avello, Á.R. y cols. Consenso Nacional de Expertos: recomendaciones para el manejo del paciente con enfermedad de Parkinson. *Rev. Chil. Neuro-psiquiatr* 2012;50:255-64.
34. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica ENFERMEDAD DE PARKINSON. SANTIAGO: Minsal, 2010.
35. Ascherio, A. and Schwarzschild, MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15:1257-72.
36. Chen, H. y cols. Diet and Parkinson's disease: a potential role of dairy products in men. *Ann Neurol.* 2002;52:793-801.
37. Park, M. y cols. Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64:1047-51.
38. Chen, H. y cols. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 2007;165:998-1006.
39. Kyrozi, A. y cols. Dietary and lifestyle variables in relation to incidence of Parkinson's disease in Greece. *Eur. J. Epidemiol.* 2013;28:67-77.
40. Jiang, W. y cols. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2014;29:613-9.
41. Miyake, Y. y cols. Lack of association of dairy food, calcium, and vitamin D intake with the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011;17:112-6.
42. Hughes, K.C. y cols. Intake of dairy foods and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2017;89:46-52.
43. Choi, H.K. y cols. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to se-

- rum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2005;52:283-9.
44. Tana, C. y cols. Uric Acid and Cognitive Function in Older Individuals. *Nutrients.* 2018;10.pii: E975.
  45. Annanmaki, T. y cols. Low plasma uric acid level in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1133-7.
  46. Oh, Y.S. y cols. Gender difference in the effect of uric acid on striatal dopamine in early Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2019. doi: 10.1111/ene.14070.
  47. Saedisomeolia, A. and Ashoori, M. Riboflavin in Human Health: A Review of Current Evidences. *Adv. Food Nutr. Res.* 2018;83:57-81.
  48. Hernando-Requejo, V. Nutrición y deterioro cognitivo. *Nutr. Hosp.* 2016;33:49-52.
  49. Gonzalez Palau, F. y cols. Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: avances en torno al constructo. *Neurología Argentina* 2015;7:51-58.
  50. Kim, J. y cols. Dietary Patterns Derived by Cluster Analysis are Associated with Cognitive Function among Korean Older Adults. *Nutrients.* 2015;7:4154-69.
  51. Petersen, R.C. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22:404-418.
  52. Sanford, A.M. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med.* 2017;33:325-337.
  53. Tanaka, T. y cols. Adherence to a Mediterranean Diet Protects from Cognitive Decline in the Invecchiare in Chianti Study of Aging. *Nutrients.* 2018;10. pii: E2007.
  54. Kim, J. y cols. Dietary patterns and cognitive function in Korean older adults. *Eur J Nutr.* 2015;54:309-18.
  55. Pilleron, S. y cols. Diet, Alcohol Consumption and Cognitive Disorders in Central Africa: A Study from the EPIDEMCA Program. *J. Nutr. Health Aging.* 2015;19:657-67.
  56. Garcia, S. y cols. Dairy intake is associated with memory and pulsatility index in heart failure. *Int. J. Neurosci.* 2015;125:247-52.
  57. Kesse-Guyot, E. y cols. SU.VI.MAX 2 Research Group. Consumption of Dairy Products and Cognitive Functioning: Findings from the SU.VI.MAX 2 Study. *J. Nutr. Health Aging.* 2016;20:128-37.
  58. Crichton, G.E. y cols. Dairy intake and cognitive health in middle-aged South Australians. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2010;19:161-71.
  59. Eskelinen, M.H. y cols. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2008;23:741-7.
  60. Ogata, S. y cols. Osaka Twin Research Group, Hayakawa K. Association between intake of dairy products and short-term memory with and without adjustment for genetic and family environmental factors: A twin study. *Clin. Nutr.* 2016;35:507-13.
  61. Crichton, G.E. y cols. Dairy consumption and working memory performance in overweight and obese adults. *Appetite.* 2012;59:34-40.
  62. Lee, J. y cols. Role of milk and dairy intake in cognitive function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. J.* 2018;17:82.
  63. Cuesta-Triana, F. y cols. Effect of Milk and Other Dairy Products on the Risk of Frailty, Sarcopenia, and Cognitive Performance Decline in the Elderly: A Systematic Review. *Adv. Nutr.* 2019;10:S105-S19.
  64. Rojas, V. y cols. Actualización en diagnóstico e intervención temprana del Trastorno del Espectro Autista. *Rev. Chil. Pediatr.* 2019;90:478-84.
  65. Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.
  66. Zalaquett, F.D. y cols. Fundamentos de la intervención temprana en niños con trastornos del espectro autista. *Rev. chil. pediatr.* 2015;86:126-31.
  67. Sanchack, K.E. and Thomas, C.A. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. *Am. Fam. Physician.* 2016;94:972-79.
  68. Ramírez, C. y cols. Abordaje nutricional en pacientes con parálisis cerebral, espectro autista, síndrome de Down: un enfoque integral. *Rev. Chil. Nutr.* 2019;46:443-50.
  69. Esteban-Figuerola, P.P. y cols. Differences in food consumption and nutritional intake between children with autism spectrum disorders and typically developing children: A meta-analysis. *Autism.* 2019;23:1079-95.
  70. Sharp, W.G. y cols. Dietary Intake, Nutrient Status, and Growth Parameters in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Food Selectivity: An Electronic Medical Record Review. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2018;118:1943-50.
  71. Mari-Bauset, S. y cols. Comparison of nutritional status between children with autism spectrum disorder and typically developing children in the Mediterranean Region (Valencia, Spain). *Autism.* 2017;21:310-22.
  72. Graf-Myles, J. y cols. Dietary adequacy of children with autism compared with controls and the impact of restricted diet. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2013;34:449-59.
  73. Evans, E.W. y cols. Dietary Patterns and Body Mass Index in Children with Autism and Typically Developing Children. *Res. Autism. Spectr. Disord.* 2012;6:399-405.
  74. Navarro, F. y cols. Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutr. Neurosci.* 2015;18:177-85.
  75. Higuera, M. Tratamientos Biológicos del Autismo y Dietas de Eliminación. *Rev. Chil. Pediatr.* 2010;81:204-14.

76. Jarmołowska, B. y cols. Glucose and calcium ions may modulate the efficiency of bovine  $\beta$ -casomorphin-7 permeability through a monolayer of Caco-2 cells. *Peptides*. 2013;49:59-67.
77. Kost, N.V. y cols. Beta-casomorphins-7 in infants on different type of feeding and different levels of psychomotor development. *Peptides*. 2009;30:1854-60.
78. Dettmer, K. y cols. Autism and urinary exogenous neuropeptides: development of an on-line SPE-HPLC-tandem mass spectrometry method to test the opioid excess theory. *Anal Bioanal. Chem.* 2007;388:1643-51.
79. Trivedi, M.S. y cols. Epigenetic effects of casein-derived opioid peptides in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2015;12:54.
80. de Almeida, C. R.R. Leche de camello: Características y perspectivas para uso en clínica. *Rev. Chil. Nutr.* 2011;38:211-218.
81. González-Domenech, P.J. y cols. Influence of a Combined Gluten-Free and Casein-Free Diet on Behavior Disorders in Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: A 12-Month Follow-Up Clinical Trial. *J. Autism. Dev. Disord.* 2020;50:935-948.

## LÁCTEOS Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Gabriela Carrasco N<sup>1</sup>., Alexander González L<sup>2</sup>., y Yasna Muñoz C<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile, Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Nutrición, Hospital Clínico Universidad de Chile,  
Universidad de Chile, Chile.

<sup>3</sup>Doctorado en Nutrición y Alimentos,  
Universidad de Chile, Chile.

### Resumen

---

La inmunidad es uno de los procesos biológicos que permite regular la interacción entre los organismos con el medio ambiente, permitiendo que se generen reacciones inflamatorias frente a estos estímulos. Se ha descrito una relación estrecha entre la nutrición y la generación de algunos marcadores de inflamación. La leche y los productos lácteos representan un grupo de alimentos con importantes características nutricionales. Contribuyen entre un 52-65% a la ingesta diaria de referencia (DRI) de calcio y un 20-28% al requerimiento total de proteínas, dependiendo de la etapa del ciclo vital. En los últimos años se han descrito posibles efectos perjudiciales de su consumo, que podrían tener relación con el desarrollo de trastornos inflamatorios crónicos y enfermedades autoinmunes como la osteoartritis (OA) y la artritis reumatoide (AR). Una de las causas más atribuibles que se han descrito son las altas concentraciones de grasas saturadas y los antígenos dietéticos en la leche de vaca, por lo que algunas recomendaciones de profesionales de la salud han sido su exclusión de la dieta, promoviendo el consumo de dietas veganas o vegetarianas. Los efectos de la exclusión dietética aún son inciertos, ya que los estudios son pequeños y existe un sesgo importante en los ensayos individuales. Por tanto, la asociación entre el consumo de lácteos y la inflamación en seres humanos es controversial y requiere ser analizada, ya que se ha descrito que la inflamación sistémica de bajo grado podría tener un impacto positivo en la salud humana y longevidad.

#### Palabras claves:

Leche, productos lácteos, inmunidad, osteoartritis, artritis reumatoide.

### 1. Introducción

---

La inmunidad es un proceso por el cual los

organismos interaccionan con el medio ambiente [1]. Cuando esta respuesta se genera contra los propios tejidos del organismo, da lugar a las

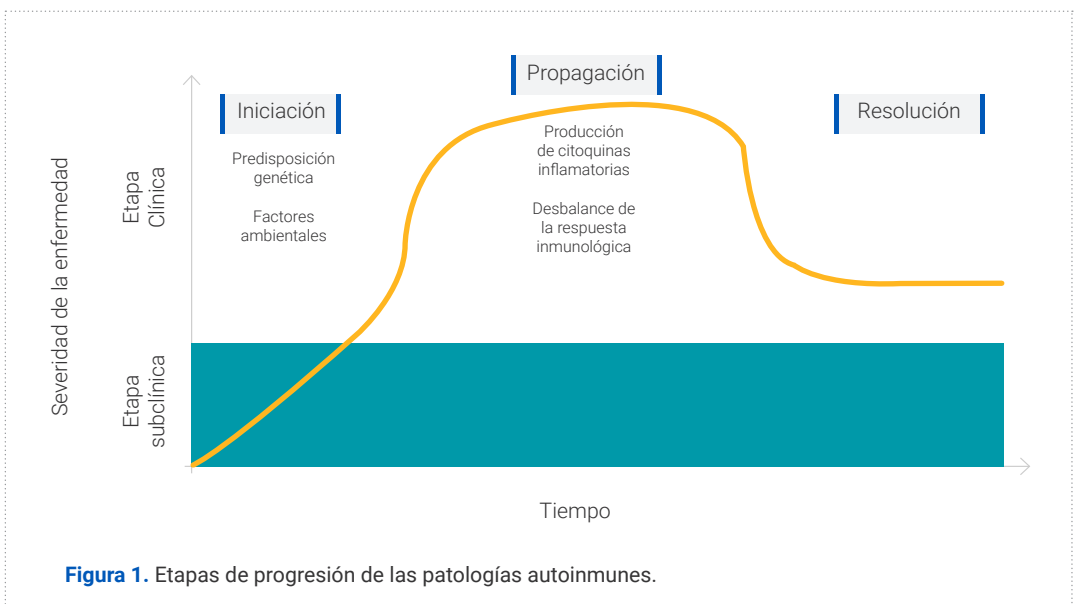
enfermedades autoinmunes o trastornos inflamatorios crónicos [2]. Las enfermedades autoinmunes son un grupo de enfermedades que afectan entre el 7-10% de la población mundial con un creciente aumento en los últimos años [3,4]. Al respecto, durante varios años se ha observado que las enfermedades autoinmunes podrían estar fuertemente influenciadas por alimentos o nutrientes de la dieta [5], por lo que últimas investigaciones han tratado de encontrar una relación entre el consumo de lácteos y el desarrollo de respuestas inflamatorias que puedan favorecer el desarrollo de estas enfermedades [6]. Sin embargo, recientemente no se ha observado una asociación entre el consumo de leche y otros lácteos con el desarrollo de enfermedades autoinmunes [7].

Los lácteos proporcionan un aporte de nutrientes claves, entre los que se encuentran las proteínas, calcio, potasio y fósforo que cumplen con funciones esenciales a lo largo del ciclo vital [8]. Aportan entre el 52 y 65% de la ingesta dietética de referencia (DRI) de calcio y entre el 20-28% de las necesidades de proteínas en base al grupo etario para la población general [9-12]. En países occidentales, cerca de 2/3 de la ingesta de calcio es aportada por productos lácteos [13,14]. Su gran potencial nutricional genera que

su consumo sea recomendado en todos los grupos etarios, mientras que la evidencia de sus efectos nocivos sigue siendo limitada.

## 2. Enfermedades autoinmunes o trastornos inflamatorios crónicos

La inmunidad es un proceso mediante el cual los organismos interactúan con el medio ambiente y los agentes externos son rechazados o internalizados por el organismo. Como respuesta a estos estímulos se genera una respuesta inflamatoria [1,15]. Cuando esta respuesta se genera contra los propios tejidos del organismo, da lugar a las enfermedades autoinmunes o trastornos inflamatorios crónicos [2]. Las enfermedades autoinmunes son un grupo de enfermedades que afectan entre el 7-10% de la población mundial con un creciente aumento en los últimos años [3], siendo las mujeres las más afectadas [16]. Si bien su diagnóstico es complejo debido a los síntomas inespecíficos que presentan las personas, se establece que este tipo de enfermedades se presentan en tres fases: iniciación, propagación y resolución (**Figura 1**).



Las reacciones autoinmunes reflejan un desequilibrio entre las respuestas inmunitarias efectoras y reguladoras que se desarrollan en las etapas de iniciación y propagación, que pueden producir fases de resolución o también conocidas como fases de remisión, como además, exacerbaciones o brotes sintomáticos [17]. Si bien se han desarrollado varios tratamientos que han mejorado los resultados clínicos, no existe una cura conocida para ellas [18]. La mayoría de los tratamientos solo se enfocan en la fase terminal de la enfermedad, por lo que su terapia continua genera variadas complicaciones asociadas.

Durante varios años, se ha observado que las enfermedades autoinmunes podrían estar fuertemente influenciadas por los nutrientes de la dieta [5], ya que luego de la ingesta de alimentos, la oxidación y metabolismo de los nutrientes están vinculados a procesos inflamatorios como una reacción normal de estrés celular [19]. Es por esto que conocer cuáles son los factores de la dieta que pueden modular o exacerbar la respuesta inflamatoria se convierte en un ámbito de interés en investigación como una posible respuesta al desarrollo de estas patologías.

### **3. Leche, productos lácteos e inflamación**

La leche y los productos lácteos son alimentos importantes en la nutrición humana y representan el 14% de la ingesta de calorías en países desarrollados [20]. Proporcionan un aporte de nutrientes claves, entre los que se encuentran las proteínas, calcio, potasio y fósforo [8]. Aportan entre el 52-65% de la ingesta dietética de referencia (DRI) de calcio y entre el 20-28% de las necesidades de proteínas en base al grupo etario [9-12]. En países occidentales, cerca de 2/3 de la ingesta de calcio es aportada por productos lácteos [13,14].

La leche es un alimento que tiene compuestos bioactivos que promueven el crecimiento y desarrollo de los mamíferos [21]. En particular, la leche de vaca y sus derivados son consumidos

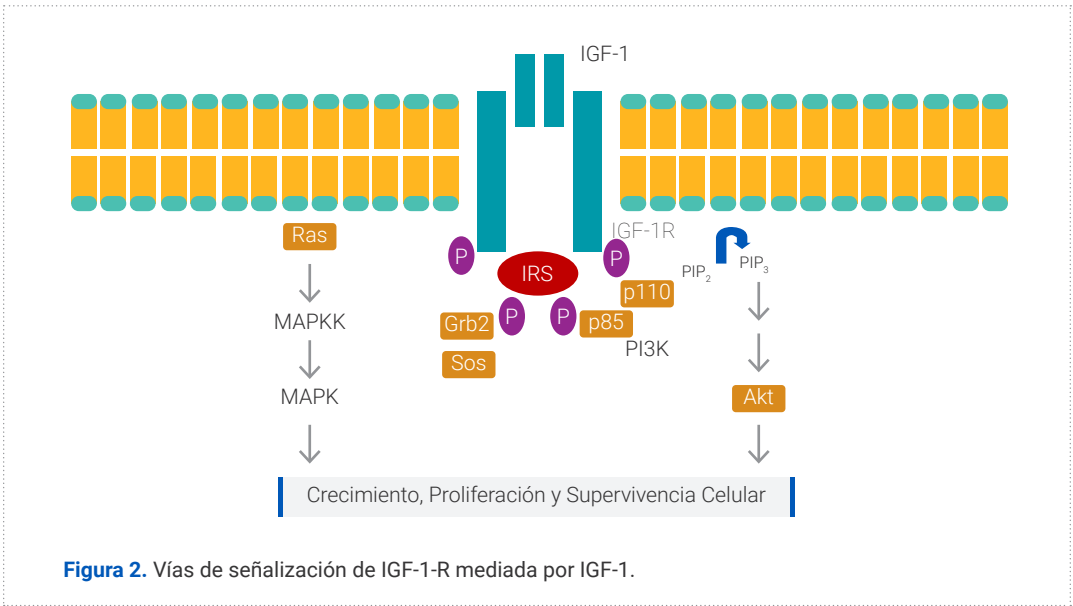
ampliamente por los niños y adultos de países occidentales. Es importante señalar que, si bien la leche de vaca contiene nutrientes, minerales y oligoelementos, también contiene no nutrientes, que incluyen inmunoglobulinas (Ig), hormonas, citoquinas, enzimas, productos de descomposición de las proteínas de la leche y factores de crecimiento [22,23]. En este contexto se ha observado que los factores de crecimiento IGF-1 e IGF-2 contenidos en la leche de vaca, son detectables incluso después de los procesos de pasteurización y homogeneización [24] y, además, pueden permanecer bioactivos en los consumidores de leche [22]. Estudios han reportado que el consumo de leche aumenta la proporción de IGF-1/IGFBP-3, generando una mayor biodisponibilidad del IGF-1 [25]. En otros estudios, el alto consumo de lácteos se asoció con un aumento del 10-20% de los niveles circulantes de IGF-1 en adultos y del 20-30% en niños [26-30]. Por otro lado, los lácteos contienen ácidos grasos saturados, que han reportado efectos beneficiosos para la salud, principalmente en la respuesta inmunológica [31]. Las grasas lácteas tendrían un efecto neutro o inverso en los niveles de biomarcadores inflamatorios circulantes [32-36], sin embargo, Melnik y cols. 2009 [21] concluyeron que probablemente, la grasa saturada y los antígenos alimentarios en la leche de vaca, junto a otros alimentos presentes en la dieta, podrían ser una de las principales causas de síndromes inflamatorios crónicos y de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, es muy limitada la evidencia científica sobre el rol de los lácteos en los procesos inflamatorios en diversas enfermedades.

#### **3.1. Factor de crecimiento similar a la insulina 1 en la respuesta inmunológica mediada por células T**

El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) junto a su receptor (IGF-1R), desempeñan funciones relacionadas con la estimulación del crecimiento y desarrollo de órganos y tejidos [37-39]. Cerca del 99% del IGF-1 se encuentra ligado al IGFBP3, aumentando su vida media [40-41]. El

timo es un órgano que permite la autotolerancia inmunológica [42]. Los timocitos expresan el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R) [43], que presenta un rol importante en el desarrollo de este órgano [44-45] y en la supervivencia y proliferación de las células T activadas [46]. Los ligandos con los que presenta

mayor afinidad son el IGF-1 e IGF-2 y la insulina, con la que tiene una afinidad menor [47]. IGF-1 al unirse a su receptor, produce su activación por medio de la autofosforilación del dominio tirosina quinasa, que implica la activación de la vía fosfatidilinositol 3 quinasa/Akt (PI3K/Akt) y de la vía Ras-Raf-MAP [48] (Figura 2).



**Figura 2.** Vías de señalización de IGF-1-R mediada por IGF-1.

Varios estudios apoyan que los precursores de las células T que ingresan al timo son eliminados por apoptosis vía PI3K/Akt mediada por IGF-1 [49-51]. Sin embargo, en mujeres, el consumo de leche de vaca durante el embarazo se asoció con un aumento de los niveles de inmunoglobulina E (IgE) y de otros alérgenos alimentarios [52], por lo que es posible que la señalización mediada por IGF-1 pueda generar cambios en el timo fetal y, por ende, de la apoptosis de las células T aumentando el riesgo de enfermedades autoinmunes [21]. Por otra parte, la insuficiente estimulación del IGF-1R se ha relacionado a problemas en el desarrollo del músculo esquelético, cerebro y glándulas mamarias [53], como también a la transformación de células normales a malignas, por lo que se establece una estrecha relación en la etiopatogenia de diferentes enfermedades autoinmunes [43,54,55]. Además, en estudios

preclínicos la administración de IGF-1 aumentó el número de células T CD4<sup>+</sup> y de células B en ratones, promoviendo la proliferación de células T [46]. Por otro lado, el IGF-1R generó la activación de las células T favoreciendo la producción de interleuquina 10 (IL-10) e interleuquina 4 (IL-4) e inhibiendo el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) [56-58].

## 4. Evidencias científicas relacionadas al consumo de lácteos y enfermedades autoinmunes

### 4.1. Osteoartritis

La osteoartritis (OA) es una enfermedad autoinmunitaria que afecta al músculo esquelético,

con una mayor prevalencia en adultos mayores [59]. Es considerada una de las principales causas de discapacidad global en el mundo [60] y se asocia a una alta carga económica por los altos costos del tratamiento y la pérdida de la productividad en quienes la padecen [61]. Las evidencias científicas han mostrado que existen varios factores modificables en el estilo de vida que pueden prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad [62]. Las directrices sobre el tratamiento para la OA se enfocan en el autocontrol, a través de la mantención de un peso óptimo y la práctica regular de ejercicio [8,63]. Algunos estudios sugieren que la dieta occidental y la inactividad física inducen la inflamación de bajo estrés, los que pueden influenciar como factores de riesgo de la OA [64]. Las alteraciones de las vías metabólicas en la articulación osteoarttrítica, son los mecanismos más conocidos en la progresión de la enfermedad y se han asociado al consumo de alimentos y nutrientes específicos [65-68].

La leche y los productos lácteos han sido identificados por contener nutrientes esenciales para la salud musculoesquelética [69]: calcio, vitamina D, fósforo inorgánico junto a las proteínas, son esenciales para el desarrollo y mantenimiento de los huesos y músculos [70]. Sin embargo, en OA la evidencia no es del todo clara. Al respecto, Kaçar y cols. 2004 [71], en un estudio transversal evaluaron la asociación entre algunos factores nutricionales y el diagnóstico de OA de rodilla en 655 sujetos de 50 años y más, encontrando que la frecuencia de síntomas en OA de rodilla fue significativamente menor en aquellas personas que consumían lácteos diariamente. Además, el riesgo de ser diagnosticado fue 3 veces menor en los consumidores diarios de leche, en comparación, con aquellos que no consumían lácteos diariamente.

Lu y cols. 2014 [72], realizaron un seguimiento a 2.148 participantes con OA de rodilla durante 4 años, encontrando una asociación significativa entre la mayor ingesta de leche y la reducción de la anchura del espacio articular evaluado radiológicamente ( $p=0,014$ ). Las disminuciones medias

de la anchura del espacio articular fueron de 0,38 mm, 0,29 mm y 0,26 mm para quienes tenían un consumo de leche menor o igual a 3 vasos/semana, 4-6 vasos/semana y mayor o igual a 7 vasos/semana, respectivamente. Además, se observó una mayor progresión en las mujeres con un mayor consumo de queso en comparación con las que no lo consumían ( $p=0,003$ ) y no hubo asociación con el consumo de yogurt y la ingesta total de lácteos. Si bien la tendencia de los estudios muestra que el consumo de algunos lácteos podría relacionarse a una disminución de la progresión de la OA, las diferencias entre países en cuanto al tipo y cantidad de lácteos consumidos son muy diferentes entre sí [73]. Es por ello que Denissen y cols. 2019 [74] plantearon la hipótesis de que un mayor consumo de lácteos se asociaba a una menor probabilidad de OA de rodilla y evaluaron su hipótesis a partir de la clasificación de 47 productos lácteos en base a contenido de grasa, fermentación o tipo de lácteo. Los resultados del estudio mostraron que el tercil más bajo de ingesta de lácteos enteros y de queso holandés se asoció a un menor riesgo de OA de rodilla. No se encontraron asociaciones significativas para otras categorías de productos lácteos [74].

#### 4.2. Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune crónica que se presenta con mayor frecuencia en mujeres [75]. Su prevalencia oscila entre el 0,5 y 1%, sin embargo, existen diferencias por país [76]. Esta enfermedad afecta al revestimiento de las articulaciones sinoviales, generando discapacidad, muerte prematura y una mayor carga socioeconómica en quienes la padecen [77,78]. Es desencadenada por factores genéticos y ambientales, sin embargo, estos últimos representan cerca del 40% de la patogénesis de la enfermedad y no han sido dilucidados del todo [79]. La AR se ha asociado a una desregulación de la activación de IGF-1R que se expresa en condrocitos, fibroblastos sinoviales y



en los leucocitos que participan en el proceso de inflamación de las articulaciones [80-81]. Es por esto que la modulación de esta vía se ha vuelto de interés para el tratamiento de la patología. Erlandsson y cols. 2017 [39] encontraron que la expresión de IGF-1R en leucocitos de pacientes con AR se asoció a una mayor inflamación sistémica, mayores niveles de IL-6, y mayor dolor reportado por los pacientes.

El impacto de la dieta en los mecanismos involucrados en el proceso de inflamación sigue siendo incierto. La dieta, la nutrición y el mantener un peso óptimo han demostrado ser estrategias que disminuyen la carga de enfermedad asociada a AR [82]. Estudios observacionales han establecido un rol protector en el desarrollo de AR en los ácidos grasos n-3 presentes en los aceites de pescado, soya y girasol [83-84], como también de algunas vitaminas antioxidantes como la E y C [83,85], los que tendrían un efecto antiinflamatorio, disminuyendo la actividad de la AR [86-88].

En varios estudios se ha sugerido que el consumo de lácteos podría considerarse como un factor de riesgo del desarrollo de AR, por las respuestas alérgicas hipersensibles desarrolladas en estudios preclínicos y en dos reportes de casos en humanos [89-91]. Sin embargo, en estudios prospectivos realizados en humanos, el efecto del consumo de estos alimentos no ha podido asociarse al riesgo de la enfermedad [92]. Sundström y cols. 2019 [7], en un estudio recientemente publicado, de 12 años de seguimiento, investigaron si el consumo de lácteos tenía algún impacto en el riesgo de desarrollar AR, sin embargo, no se observaron asociaciones entre el consumo total de leche y productos lácteos y el desarrollo de AR.

## 5. Conclusión

Las enfermedades crónicas asociadas a inflamación, tales como OA y AR, contemplan

estrategias dietarias para aliviar los síntomas asociados. En personas con este tipo de enfermedades, la manipulación de la dieta por medio del aporte o exclusión de algunos alimentos y/o nutrientes es común para tratar de aliviar los síntomas. La evidencia sobre el consumo de lácteos y sus derivados y su relación con el desarrollo de enfermedades autoinmunes sigue siendo controversial. Si bien se ha observado una asociación con los niveles de IGF-1 y sus vías de activación, no existen pruebas que muestren su implicancia en estas enfermedades. Para ello, se requiere realizar estudios científicos que sean capaces de controlar los factores de sesgo o de confusión que podrían influenciar en los resultados reportados. En síntesis, la evidencia disponible indica que no existen pruebas contundentes para relacionar que el consumo de lácteos podría estar implicado en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes.

## Referencias

1. Hunter D.J. y Reddy K.S. Noncommunicable diseases. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:1336-43.
2. Reddy KS, Hunter DJ. Noncommunicable diseases. *N Engl J Med.* 2013;369:2563.
3. Committee ADC. Progress in Autoimmune Diseases Research: Report to Congress. US Department of Health and Human Services. 2005.
4. Arts R.J. y cols. The potential role of trained immunity in autoimmune and autoinflammatory disorders. *Front Immunol.* 2018;9:298.
5. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444:860-7.
6. Ziff M. Diet in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 1983;26:457-61.
7. Sundström B. y cols. Consumption of Meat and Dairy Products Is Not Associated with the Risk for Rheumatoid Arthritis among Women: A Population-Based Cohort Study. *Nutrients.* 2019;11:2825.
8. Rozenberg S. y cols. Effects of dairy products consumption on health: benefits and beliefs—a commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Calcif Tissue Int.* 2016;98:1-17.
9. Feskanich D. y cols. Calcium, vitamin D, milk con-

- sumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:504-11.
10. Chevalley T. y cols. High-protein intake enhances the positive impact of physical activity on BMC in prepubertal boys. *J. Bone Miner. Res.* 2008;23:131-42.
  11. Vissers P.A. y cols. The contribution of dairy products to micronutrient intake in the Netherlands. *J. Am. Coll. Nutr.* 2011;30:415S-21S.
  12. Skinner M.L. y cols. Dietary and total calcium intakes are associated with lower percentage total body and truncal fat in young, healthy adults. *J. Am. Coll. Nutr.* 2011;30:484-90.
  13. Guéguen L. y Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. *J. Am. Coll. Nutr.* 2000;19:119S-36S.
  14. Gueguen L. Calcium, phosphorus. Apports Nutritionnels Conseillés pour la Population Française (Recommended nutrient intakes for the French population). 2001.
  15. Bordoni A. y cols. Dairy products and inflammation: a review of the clinical evidence. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017;57:2497-525.
  16. Cooper G.S. y cols. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J. Autoimmun.* 2009;33:197-207.
  17. Rosenblum M.D. y cols. Mechanisms of human autoimmunity. *J. Clin. Invest.* 2015;125:2228-33.
  18. Shi G. y cols. Systemic autoimmune diseases 2014. *J. Immunol. Res.* 2015;2015.
  19. Hernández-Aguilera A. y cols. Mitochondrial dysfunction: a basic mechanism in inflammation-related non-communicable diseases and therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm.* 2013;2013.
  20. Burgess K. Milk and Dairy Products in Human Nutrition (2013), by E. Muehlhoff, A. Bennett and D. McMahon, Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FAO), Rome. E-ISBN: 978-92-5-107864-8 (PDF). Available on web-site (publications-sales@fao.org). *International Journal of Dairy Technology.* 2014;67:303-4.
  21. Melnik BC. Milk—the promoter of chronic Western diseases. *Med. Hypotheses.* 2009;72:631-9.
  22. Blum JW, Baumrucker CR. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF binding proteins, and other endocrine factors in milk: role in the newborn. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008;606:397-422.
  23. Collier R.J. y cols. Effects of recombinant bovine somatotropin (rbST) and season on plasma and milk insulin-like growth factors I (IGF-I) and II (IGF-II) in lactating dairy cows. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2008;35:16-23.
  24. Collier R.J. y cols. Factors affecting insulin-like growth factor-I concentration in bovine milk. *J. Dairy Sci.* 1991;74:2905-11.
  25. Hoppe C. y cols. High intakes of milk, but not meat, increase s-insulin and insulin resistance in 8-year-old boys. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005;59:393-8.
  26. Ma J. y cols. Milk intake, circulating levels of insulin-like growth factor-I, and risk of colorectal cancer in men. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001;93:1330-6.
  27. Holmes M.D. y cols. Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002;11:852-61.
  28. Giovannucci E. y cols. Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003;12:84-9.
  29. Hoppe C. y cols. Animal protein intake, serum insulin-like growth factor I, and growth in healthy 2.5-y-old Danish children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80:447-52.
  30. Gunnell D. y cols. Association of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 with intelligence quotient among 8-to 9-year-old children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatrics.* 2005;116:e681-e6.
  31. Lawrence GD. Dietary fats and health: dietary recommendations in the context of scientific evidence. *Adv. Nutr.* 2013;4:294-302.
  32. Raff M. y cols. A diet rich in conjugated linoleic acid and butter increases lipid peroxidation but does not affect atherosclerotic, inflammatory, or diabetic risk markers in healthy young men. *J. Nutr.* 2008;138:509-14.
  33. Gagliardi A.C.M. y cols. Effects of margarines and butter consumption on lipid profiles, inflammation markers and lipid transfer to HDL particles in free-living subjects with the metabolic syndrome. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010;64:1141-9.
  34. Panagiotakos D.B. y cols. Dairy products consumption is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease in apparently healthy adults: the ATTICA study. *J. Am. Coll. Nutr.* 2010;29:357-64.
  35. Wang H. y cols. Obesity modifies the relations between serum markers of dairy fats and inflammation and oxidative stress among adolescents. *Obesity.* 2011;19:2404-10.
  36. Nestel P. y cols. Circulating inflammatory and atherogenic biomarkers are not increased following single meals of dairy foods. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012;66:25-31.
  37. Adams T.E. y cols. Structure and function of the type 1 insulin-like growth factor receptor. *Cell. Mol. Life Sci.* 2000;57:1050-93.
  38. De Meyts P. y cols. Structural biology of insulin and IGF-1 receptors. *Novartis Foundation symposium;* 2004: Wiley Online Library.
  39. Erlandsson M.C. y cols. IGF-1R signalling contributes to IL-6 production and T cell dependent inflammation in rheumatoid arthritis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017;1863:2158-70.
  40. Baxter RC. IGF binding protein-3 and the acid-labile subunit: formation of the ternary complex in vitro and in vivo. *Current directions in insulin-like growth factor research:* Springer; 1994. p. 237-44.
  41. Twigg S.M. y Baxter R.C. Insulin-like growth factor

- (IGF)-binding protein 5 forms an alternative ternary complex with IGFs and the acid-labile subunit. *J. Biol. Chem.* 1998;273:6074-9.
42. Geenen V. Thymus-dependent T cell tolerance of neuroendocrine functions-Principles, reflections, and implications for tolerogenic/negative self-vaccination. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006;1088:284-96.
  43. Mendes-da-Cruz D.A. y cols. Abnormal T-cell development in the thymus of non-obese diabetic mice: possible relationship with the pathogenesis of Type 1 autoimmune diabetes. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2018;9:381.
  44. Kooijman R. y cols. IGF-I potentiates interleukin-2 production in human peripheral T cells. *J Endocrinol.* 1996;149:351-6.
  45. Chu Y.W. y cols. Exogenous insulin-like growth factor 1 enhances thymopoiesis predominantly through thymic epithelial cell expansion. *Blood.* 2008;112:2836-46.
  46. Walsh PT, O'Connor R. The insulin-like growth factor-I receptor is regulated by CD28 and protects activated T cells from apoptosis. *Eur. J. Immunol.* 2000;30:1010-8.
  47. Bentov Y, Werner H. IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor). *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology.* 2009.
  48. Smith TJ. Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? *Pharmacol. Rev.* 2010;62:199-236.
  49. Resnicoff M, Baserga R. The Role of the Insulin-like Growth Factor I Receptor in Transformation and Apoptosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998;842:76-81.
  50. Kecha O. y cols. Involvement of insulin-like growth factors in early T cell development: a study using fetal thymic organ cultures. *Endocrinology.* 2000;141:1209-17.
  51. Denley A. y cols. Molecular interactions of the IGF system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:421-39.
  52. Ege M.J. y cols. Prenatal exposure to a farm environment modifies atopic sensitization at birth. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122:407-12. e4.
  53. Savage MO. Phenotypes, investigation and treatment of primary IGF-1 deficiency. *Hormone Resistance and Hypersensitivity.* 24: Karger Publishers; 2013. 138-49.
  54. Sell C. y cols. Effect of a null mutation of the insulin-like growth factor I receptor gene on growth and transformation of mouse embryo fibroblasts. *Mol. Cell. Biol.* 1994;14:3604-12.
  55. Shi P. y cols. IGF-IR tyrosine kinase interacts with NPM-ALK oncogene to induce survival of T-cell ALK+ anaplastic large-cell lymphoma cells. *Blood.* 2009;114:360-70.
  56. Wynes M.W. y Riches D.W. Induction of macrophage insulin-like growth factor-I expression by the Th2 cytokines IL-4 and IL-13. *J. Immunol.* 2003;171:3550-9.
  57. Bernabei P. y cols. IGF-1 down-regulates IFN-gamma R2 chain surface expression and desensitizes IFN-gamma/STAT-1 signaling in human T lymphocytes. *Blood.* 2003;102:2933-9.
  58. Bilbao D. y cols. Insulin-like growth factor-1 stimulates regulatory T cells and suppresses autoimmune disease. *EMBO Mol. Med.* 2014;6:1423-35.
  59. Pereira D. y cols. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19:1270-85.
  60. Cross M. y cols. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73:1323-30.
  61. Bitton R. The economic burden of osteoarthritis. *Am. J. Manag. Care.* 2009;15:S230-5.
  62. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1343-55.
  63. Litwic A y cols. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br. Med. Bull.* 2013;105:185-99.
  64. Dean E. y Gormsen Hansen R. Prescribing optimal nutrition and physical activity as "first-line" interventions for best practice management of chronic low-grade inflammation associated with osteoarthritis: evidence synthesis. *Arthritis.* 2012;2012.
  65. McAlindon T.E. y cols. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1996;125:353-9.
  66. McAlindon T.E. y cols. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 1996;39:648-56.
  67. Bergink A.P. y cols. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *J. Clin. Rheumatol.* 2009;15:230-7.
  68. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr. Opin. Lipidol.* 2002;13:3-9.
  69. Bonjour J.P. y cols. Dairy in adulthood: from foods to nutrient interactions on bone and skeletal muscle health. *J. Am. Coll. Nutr.* 2013;32:251-63.
  70. Drewnowski A. The contribution of milk and milk products to micronutrient density and affordability of the US diet. *J. Am. Coll. Nutr.* 2011;30:422S-8S.
  71. Kaçar C. y cols. The association of milk consumption with the occurrence of symptomatic knee osteoarthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004;22:473-6.
  72. Lu B. y cols. Milk consumption and progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:802-9.
  73. Singh G.M. y cols. Global, regional, and national consumption of sugar-sweetened beverages, fruit juices, and milk: a systematic assessment of beverage intake in 187 countries. *PLoS One.* 2015;10.

74. Denissen K.F. y cols. Consumption of dairy products in relation to the presence of clinical knee osteoarthritis: The Maastricht Study. *Eur. J. Nutr.* 2019;58:2693-704.
75. Guo Q. y cols. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:1-14.
76. Silman A.J. y Pearson J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4:S265.
77. van der Linden M.P. y cols. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3537-46.
78. Cho S.K. y cols. Factors associated with time to diagnosis from symptom onset in patients with early rheumatoid arthritis. *Korean J. Intern. Med.* 2019;34:910.
79. Liao K.P. y cols. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009;21:279.
80. Verschure P.J. y cols. Chondrocyte IGF-1 receptor expression and responsiveness to IGF-1 stimulation in mouse articular cartilage during various phases of experimentally induced arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1995;54:645-53.
81. Lu M.C. y cols. Increased miR-223 expression in T cells from patients with rheumatoid arthritis leads to decreased insulin-like growth factor-1-mediated interleukin-10 production. *Clin. Exp. Immunol.* 2014;177:641-51.
82. Li S. y Micheletti R. Role of diet in rheumatic disease. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2011;37:119-33.
83. Remans P. y cols. Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004;58:839-45.
84. Galli C. y Calder P.C. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann. Nutr. Metab.* 2009;55:123.
85. Mangge J.H. y cols. Diet and rheumatoid arthritis—a review. *Scand. J. Rheumatol.* 1999;28:201-9.
86. Stamp L.K. y cols. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.* 2005;35:77-94.
87. Dawczynski C. y cols. Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Nutr.* 2009;101:1517-26.
88. González L.C. y cols. Importance of nutritional treatment in the inflammatory process of rheumatoid arthritis patients; a review. *Nutrición Hospitalaria.* 2014;29:237-45.
89. Parke A. y Hughes G. Rheumatoid arthritis and food: a case study. *Br. Med. J. (Clin Res Ed).* 1981;282:2027-9.
90. Panush R.S. y cols. Food-induced (allergic) arthritis. Inflammatory arthritis exacerbated by milk. *Arthritis Rheum.* 1986;29:220-6.
91. Li J. y cols. The pathogenesis of rheumatoid arthritis is associated with milk or egg allergy. *N. Am. J. Med. Sci.* 2016;8:40.
92. Merlino L.A. y cols. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50:72-7.

**Gabriela Carrasco N. y Rodrigo Valenzuela B.**Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile, Chile.**Resumen**

El cáncer es un complejo proceso celular que implica múltiples y diversas alteraciones a nivel molecular, las cuales tienen como característica principal la pérdida en el control de la reproducción celular. Se considera un importante problema de salud pública por su elevada morbimortalidad a nivel mundial. Dentro de los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer se encuentran los antecedentes genéticos, la dieta, el sedentarismo, tabaquismo y la radiación. Más del 90% de los diferentes tipos de cáncer se relacionan a factores ambientales o inadecuados estilos de vida. Se ha descrito una relación directa entre dieta y desarrollo de cáncer. La leche y los productos lácteos son considerados uno de los alimentos más completos que existen para la nutrición humana. Si bien se recomienda un consumo de, al menos, tres porciones diarias de este grupo de alimentos para favorecer una salud óptima, en los últimos años se han cuestionado sus beneficios y se le han atribuido potenciales riesgos. Se ha descrito que los lácteos podrían promover el riesgo de algunos tipos de cáncer al aumentar los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). Sin embargo, otras investigaciones han establecido que el consumo de productos lácteos no podrían ser considerados alimentos que aumenten el riesgo de cáncer, asociándolos a una reducción del riesgo en cáncer de colon y de mama.

**Palabras claves:**

Cáncer, leche, productos lácteos, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1).

**1. Introducción**

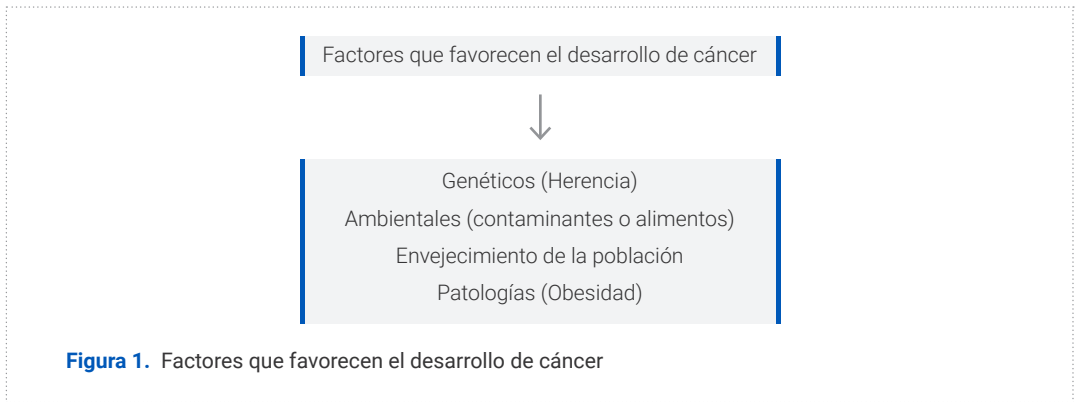
El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento y propagación descontrolada de células anormales, que puede producir la muerte [1]. Actualmente, el cáncer es un importante problema de salud pública en todo el mundo, siendo en varios países la primera causa de muerte [2]. Si bien las causas del cáncer no se comprenden del todo, se conocen varios

factores que pueden favorecer o no su desarrollo [1], entre los que destacan: genéticos, ambientales (contaminantes y alimentos) y patológicos [3,4,5]. Estos factores pueden actuar simultáneamente o en secuencia para dar inicio y/o promover el crecimiento de tumores [6].

Tradicionalmente, el cáncer se abordaba como la consecuencia de alteraciones a nivel genético, que implicaban una reproducción descontrolada de células. Sin embargo, en los últimos

30 años, investigaciones diversas y consistentes han establecido que el desarrollo del cáncer está relacionado también con factores ambientales [7,8]. La herencia representa aproximadamente entre el 5-10% de todos los tipos de cáncer [5], mientras que se estima que alrededor del 30% de las muertes se relacionan con una nutrición inadecuada y estilos de vida [9]. Al respecto, el tabaquismo [10,11], obesidad [12] y resistencia a la insulina [13], son factores de riesgo para el desarrollo de algunos tipos de cáncer primarios (**Figura 1**). Sin embargo, es controversial la implicancia de cómo estos factores de riesgo inducen

el desarrollo de algunos tumores secundarios [14]. La evidencia señala que las personas que han sido diagnosticadas con un cáncer primario inicial presentan 1,3 a 1,6 veces más probabilidades de presentar un segundo tipo de cáncer [15]. Por su parte, la alimentación saludable puede ser una herramienta muy eficiente para prevenir ciertos tipos de cáncer, mientras que el exceso de determinados compuestos presentes en alimentos de origen natural o derivados de su procesamiento podrían participar en su desarrollo [16].



## 2. Alimentación y cáncer

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial; situación que repercute económica, social y moralmente en los enfermos, sus familias y los diferentes sistemas de salud [1]. A nivel alimentario, cada día se reportan más investigaciones que vinculan a determinados alimentos o patrones alimentarios como posibles factores de riesgo o de protección frente a esta enfermedad [17,18]. Desde inicios de la década de 1980 ya se sugería que diversos factores alimentarios podrían contribuir con aproximadamente el 30–35% de las muertes por cáncer en Estados Unidos de Norteamérica, siendo este impacto muy similar a los efectos generados por el tabaquismo [10,11]. Sin embar-

go, establecer una participación con exactitud de la dieta, de alimentos o de determinados componentes químicos presentes en los alimentos (ya sea los que se encuentran en forma natural, o generados durante el proceso de elaboración o conservación) es muy compleja de lograr, particularmente en los aspectos relacionados con dieta y mortalidad por cáncer. Dificultad que aumenta más cuando se requiere establecer relaciones causa - efecto respecto a un determinado tipo de dieta, ingesta de algún alimento o de un componente alimentario específico; sumado a que el cáncer no es una patología única y que cada tipo de cáncer presenta particularidades muy claras [3-5], donde el avance científico ha permitido ir alcanzando determinados consensos respecto a posibles asociaciones. Además, es fundamental

considerar que las investigaciones relacionadas con alimentación y cáncer se centran en zonas muy específicas del mundo (Norteamérica y Europa), lo cual no representa en forma integral la realidad de diversas zonas geográficas y sus patrones alimentarios característicos, como es el caso de Latinoamérica [1].

### 2.1. Agentes potencialmente cancerígenos de la dieta

Los alimentos son el vehículo para los macronutrientes (fuentes de energía y/o componentes estructurales) y micronutrientes (elementos reguladores del metabolismo y/o estructurales en tejidos específicos) que el ser humano requiere para asegurar el crecimiento, desarrollo y conservación de la especie junto con la prevención del desarrollo de enfermedades [19]. No obstante, algunos componentes presentes en los alimentos de origen natural o derivados del procesamiento y/o conservación pueden incrementar el riesgo de desarrollar cáncer [20,21]. Al respecto, la presencia de diferentes tipos de compuestos en los alimentos con un potencial efecto cancerígeno se han clasificado según su origen en categorías, las cuales en forma general corresponden a; *i) compuestos contaminantes de los alimentos* (ej. aflatoxinas y arsénico) [22-24], *ii) compuestos que contaminan el medio ambiente y se incorporan a los alimentos* (dioxinas, dibenzofuranos o policlorobifenilos) [25], *iii) compuestos que se pueden generar durante el proceso de cocción de alimentos* (hidrocarburos aromáticos policíclicos [benzopirenos], aminas heterocíclicas y acrilamida), y *iv) productos naturales presentes en el suelo o que se forman en la conservación de los alimentos*, (nitratos, nitritos, y nitrosamina). Todos compuestos que al ser ingeridos en forma crónica pueden incrementar el riesgo de desarrollar determinados tipos de cáncer.

A nivel específico es posible indicar que estos componentes se asocian directamente a un incremento en el riesgo de desarrollar determinados tipos de cáncer entre los que destacan;

**aflatoxinas** y el cáncer hepático [26,27]; **arsénico** y cáncer de pulmón [28], vejiga [29], piel [30], riñón [31], hígado [32] y próstata [33]; **dioxinas** y cáncer de pulmón [34], sarcomas de tejidos blandos y linfoma no-Hodgkin; **policlorifenilos** y el cáncer de mama o linfoma no-Hodgkin; **hidrocarburos aromáticos policíclicos** y el cáncer de pulmón [35], vejiga, piel, tumores digestivos especialmente gástrico, colon, recto y páncreas [36]; y, **aminas heterocíclicas** y el cáncer gástrico [37], de mama [38] y pulmón [39]. Por lo tanto, la detección y reducción de los niveles de estos compuestos en los alimentos son un aspecto relevante hoy en día, con el objetivo de contribuir a disminuir el riesgo de desarrollar tipos específicos de cáncer, junto con promover la inocuidad química y calidad de los alimentos. Además, es relevante destacar que, si bien los antecedentes disponibles son bastante preocupantes, aún es necesario disponer de información válida y confiable respecto a modelos de estudios (humanos, animales y/o celulares) tiempos de exposición y cantidad de estos compuestos presentes en alimentos.

### 2.2. Grupos específicos de alimentos y riesgo de desarrollar cáncer

Agrupar a los alimentos según origen (animal o vegetal; terrestre o marino) o composición química (por ejemplo, contenido de hidratos de carbono o lípidos) permite realizar un trabajo más organizado, especialmente en investigación y educación alimentaria – nutricional a la población. Lo anterior ha permitido realizar diversas investigaciones respecto a alimentos - patrones alimentarios y cáncer [40,41]. Al respecto, a continuación se presentan antecedentes específicos relacionados con posibles asociaciones entre grupos de alimentos y un incremento o reducción de determinados tipos de cáncer. Pero es relevante indicar que estos antecedentes son generales y es necesario disponer de antecedentes específicos de cada zona geográfica y su respectiva población al momento de realizar res-

tricciones totales de la ingesta de determinados alimentos.

i) Las bebidas alcohólicas son drogas legales en nuestra sociedad y el consumo de este tipo de bebidas genera múltiples y severos problemas de salud pública. En relación al cáncer, las bebidas alcohólicas incrementan en forma importante el riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer, entre los que destacan el cáncer de cavidad oral, faringe, laringe, esófago, páncreas, hígado, colon, recto y mama [42,43].

ii) Las carnes rojas son una importante fuente de hierro hem (hierro de alto valor biológico y nutricional) para el ser humano, especialmente durante el desarrollo fetal, embrionario y los primeros cinco años de vida [44]. Sin embargo, una ingesta elevada de carne (fuente de hierro hem) se asocia a un incremento en la formación de nitrosaminas, lo cual podría aumentar el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, colon, recto, pulmón, páncreas y vejiga. Además, el proceso de transformación de las carnes en embutidos o asados podría generar un incremento de nitrosaminas, lo cual aumentaría aún más el riesgo de desarrollar cáncer gástrico y de colon [45,46].

iii) Las carnes procesadas son alimentos que presentan una elevada densidad energética, cantidad de grasa saturada y diversos compuestos con potenciales efectos cancerígenos, demostrándose que el consumo regular de este tipo de alimentos puede incrementar el riesgo de desarrollar cáncer de esófago, estómago, páncreas, colon, recto y vejiga [46,47].

iv) Las frutas y verduras son consideradas como buena fuente de vitaminas antioxidantes (vitaminas C y E), antioxidantes naturales (especialmente polifenoles), además de fibra dietética soluble e insoluble. Todos compuestos que en su conjunto se asocian a una reducción en el riesgo de desarrollar cáncer. Destacando el efecto anticancerígeno de las frutas y verduras frente al cáncer gástrico, de colon, recto y mama [48-50].

v) Las legumbres son la principal fuente de fibra dietética para el ser humano, fibra que es tanto soluble como insoluble; la cual durante el proceso de digestión en el intestino puede ser

fermentada y generar diversas sustancias con efectos marcadamente anticancerígenos tanto en el intestino como en otros tejidos. Por lo tanto, el consumo regular de legumbres se asocia a una reducción en el riesgo de desarrollar cáncer de estómago, colon, recto y mama [49,50].

vi) Además de alimentos o grupos de alimentos específicos, el consumo de alimentos con un alto contenido de vitamina C, vitamina E y carotenoides pueden disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de cavidad oral, faringe, laringe, esófago, pulmón, estómago, colon, recto y del cuello de útero [51-53].

vii) Los ácidos grasos n-3 de origen marino (presentes en pescados y mariscos) como el ácido eicosapentaenoico (C20:5n-3, EPA) y el ácido docosahexaenoico (C22:6n-3, DHA) presentan una importante actividad antiinflamatoria y citoprotectora a nivel celular, además de tener un efecto protector frente al desarrollo de cáncer de pulmón, hígado, colon, recto y mama [54-55].

viii) El agua es un elemento fundamental para la vida, sin ella nuestra existencia sería imposible. Sin embargo, la contaminación del agua con arsénico es un problema preocupante, dado que la presencia de arsénico en el agua incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón [56-59].

### 3. Leche, productos lácteos y cáncer

La leche y los productos lácteos representan una excelente fuente de nutrientes de alto valor biológico para el ser humano, entre los que destacan las proteínas, calcio y, en menor grado, vitamina D [60]. Durante décadas el consumo de este grupo de alimentos ha sido recomendado a lo largo del ciclo vital para mantener una dieta equilibrada, con el objetivo de contribuir a un óptimo desarrollo y crecimiento de un individuo. Además, diversas investigaciones han demostrado el marcado efecto anti-obesogénico [61] y cardioprotector [62] generado por el consumo de leche y yogurt, además de beneficios para la salud gastrointestinal y el sistema inmunológico [63-64].

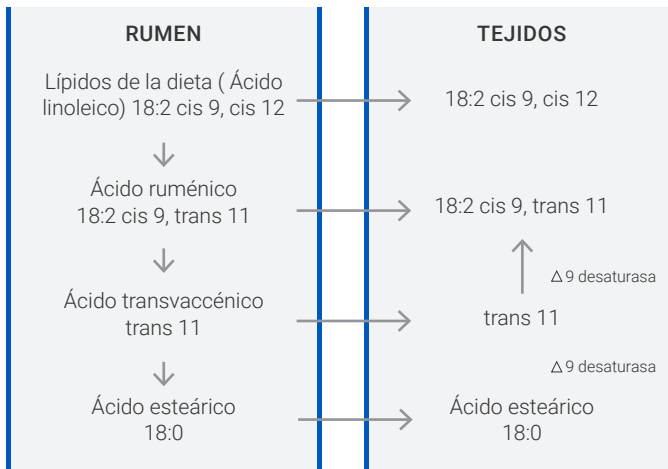


En relación al cáncer, diversas investigaciones en todo el mundo han reportado información sobre sus efectos anticancerígenos y cancerígenos: la ingesta elevada de productos lácteos y calcio se ha asociado a una disminución de cáncer colorrectal [65,66] y, por el contrario, a un aumento del riesgo de cáncer de próstata [67]. Si bien la evidencia de los lácteos con un rol protector se ha atribuido al alto contenido de calcio, vitamina D y ácido linoleico conjugado (CLA) [68], por el contrario, el mayor riesgo de cáncer de próstata se ha atribuido al rico contenido de grasas saturadas [69,70]. Mientras que una mayor ingesta de lácteos también se ha asociado a un aumento de los niveles circulantes de IGF-1 [71-73], el que podría promover la carcinogénesis en hígado [74] y otros órganos [75,76]. Sin embargo, en la actualidad la evidencia es limitada y controversial.

### 3.1. Efectos anticancerígenos de los lácteos y sus derivados

En 1996, la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (NAS), a través de ensayos preclínicos, demostró que el ácido linoleico conjugado (C18:2, CLA) inhibía la carcinogénesis

en varios tejidos [77,78]. El CLA es un grupo de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) existentes como estereoisómeros del octadecadieno (18:2) [79], siendo el ácido ruménico (18:2 cis-9, trans-11) la forma biológicamente activa [79-81]. El CLA se obtiene por medio del proceso de biohidrogenación mediado por los microorganismos que se alojan en el rumen de animales rumiantes, posterior a la hidrolización de los lípidos consumidos a través de la dieta [82]. En la biohidrogenación, principalmente, las poblaciones bacterianas celulolíticas reducen el número de dobles enlaces de los ácidos grasos, generando ácidos grasos saturados y monoinsaturados [82,83] (**Figura 2**). El contenido de CLA de los productos obtenidos de rumiantes depende de factores como: tipo de alimento [84,85], edad y raza del animal [86], estación del año [87] y pH del rumen [88,89]. Los piensos derivados de hierbas o maíz contienen mayores niveles AGPI, generando un mayor contenido de CLA en los animales [90]. Por tanto, el CLA es obtenido a través de los alimentos provenientes de rumiantes, como la carne de vacuno y cordero, productos lácteos y derivados [91-93] y es la forma en que son aportados a la dieta humana [94].



**Figura 2.** Síntesis endógena del ácido linoleico conjugado (CLA) en rumiantes. Adaptado de Collomb y cols., 2006

Los resultados de los primeros estudios preclínicos que mostraron los efectos anticancerígenos del CLA fueron liderados por Michael Pariza, quien administró de forma tópica, preparados sintéticos de CLA a ratones, previo a la iniciación de carcinomas epidérmicos, obteniendo una reducción del 50% en la formación de tumores respecto al grupo control [95,96]. Otros estudios en modelos murinos han mostrado que la suplementación de CLA disminuyó significativamente la proliferación de carcinomas mamarios [97], gástricos [98], de colon [99,100], próstata [101] e hígado [102,103]. Los posibles mecanismos que estarían relacionados a la apoptosis de las células tumorales de diferentes tejidos se relacionarían con su efecto antiangiogénico [97,104] y antioxidante [98,105].

En humanos, también existe evidencia que respalda las propiedades anticancerígenas del consumo de lácteos [106]. En 4.697 mujeres de 15 años o más, se estudió la relación entre la ingesta de lácteos y el riesgo de desarrollar cáncer de mamas en un seguimiento de 25 años, obteniéndose un riesgo relativo (RR) de 0,42 entre los terciles más altos y más bajos de consumo de leche. Las asociaciones no fueron significativas con los demás productos lácteos [107]. Larsson y cols. 2005 [108], en un estudio de 14,8 años de seguimiento, también mostraron que sujetos que consumían 4 o más porciones de lácteos al día, presentaron un riesgo reducido de cáncer colorrectal de 0,59 (IC 95% 0,44-0,79,  $p=0,002$ ), cuando se comparó con sujetos que tenían un consumo menor a 1 porción al día.

En un estudio clínico en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en estadios I-III que recibieron 7,5 g/día de CLA durante al menos 10 días previos a la cirugía de extirpación del tumor, mostró que la suplementación redujo marcadores asociados a la proliferación tumoral [109,110]. Es por ello que el consumo de lácteos y el CLA podrían presentar un potencial terapéutico contra algunos tipos de cáncer, aún así, la evidencia clínica se basa en estudios observacionales en los que no se puede conocer el potencial mecanismo de acción.

### 3.2. Efectos del consumo de lácteos asociados a la carcinogénesis

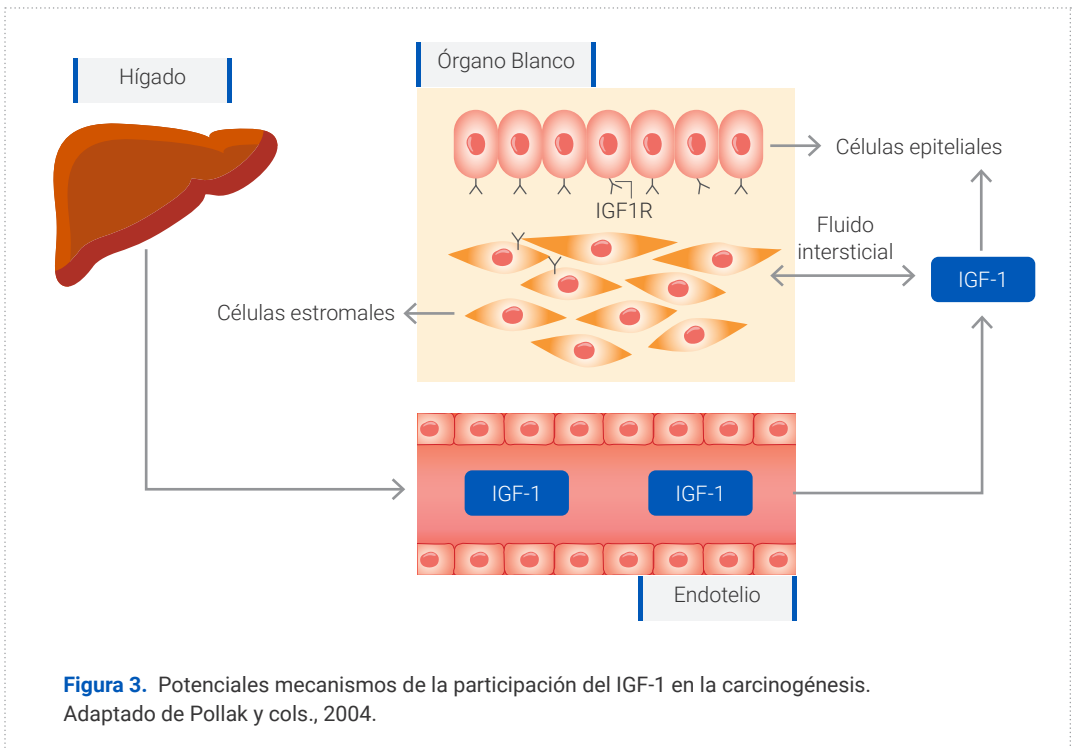
Algunos estudios epidemiológicos sugieren que las personas con un alto consumo de lácteos podrían ser susceptibles a algunos tipos de cáncer [67,111]. Lo anterior debido a que luego de la Segunda Guerra Mundial, estudios ecológicos habían mostrado una asociación entre hábitos dietéticos de la dieta occidental y mortalidad por cáncer. En Japón, un alto consumo de lácteos se asoció a mayor riesgo de cáncer de próstata [112]. Estudios preclínicos también respaldaron la premisa que el consumo de lácteos podría estar asociado a mayor riesgo de tumores mamarios inducidos por carcinógenos [113]. Las primeras hipótesis sugerían que algunos contaminantes y hormonas contenidas en la leche como los estrógenos y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) estarían asociados, principalmente porque este último presenta un rol regulador en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular [114]. Es más, un aumento de IGF-1 se asoció positivamente con un mayor riesgo de cáncer de mama y de próstata [115,116], sin embargo, los resultados han sido inconsistentes.

#### 3.2.1. Posibles mecanismos de acción asociados al proceso de carcinogénesis

IGF-1 o también conocido como somatomedina C es una proteína codificada por el gen IGF-1 [114]. Su principal función es el crecimiento y desarrollo normal de tejidos, así como también la diferenciación de células especializadas [117,118]. En seres humanos y otros mamíferos desempeña un papel central en el crecimiento pre y postnatal como un mediador de las acciones de la hormona del crecimiento (GH) [119] y también se encuentra implicado en el control del metabolismo intermediario, reparación de tejidos y en la patogénesis de algunas enfermedades a lo largo del ciclo vital [120,121]. Gran parte del IGF-1 que se encuentra en la circulación es pro-

ducido por el hígado [122], sin embargo, también es generado en otros tejidos, pero en menor proporción [123]. El IGF-1 circulante se asocia a la proteína de unión IGFBP3 [124], principal regulador de su bioactividad en las vías de señalización metabólica [122] prolongando su vida media; permitiendo su almacenaje en compartimientos tisulares específicos; inhibiendo su actividad por medio de la disminución a la accesibilidad de sus receptores; y, protegiéndolo de la degradación proteolítica [125-127]. El IGF-1 presenta una vida media de 8 minutos, la que puede aumentarse a cerca de 30 minutos, si se une al IGFBP3 [128]

(Figura 3). IGF-1 al unirse a su receptor (IGF-1R) de tipo tirosina quinasa [129], inicia una cascada de vías de transducción de señales, entre ellas Ras/Raf/ERK y PI3K/Akt/mTOR [130]. Estas vías de señalización surgen en etapas tempranas de la evolución, posiblemente como reguladores de la proliferación celular, en relación a la disponibilidad de nutrientes [131]. En la actualidad, esta función se conserva en mamíferos y también se han relacionado otras funciones reguladoras relacionadas con el metabolismo energético, longevidad y funciones órgano-específicas [132-134].

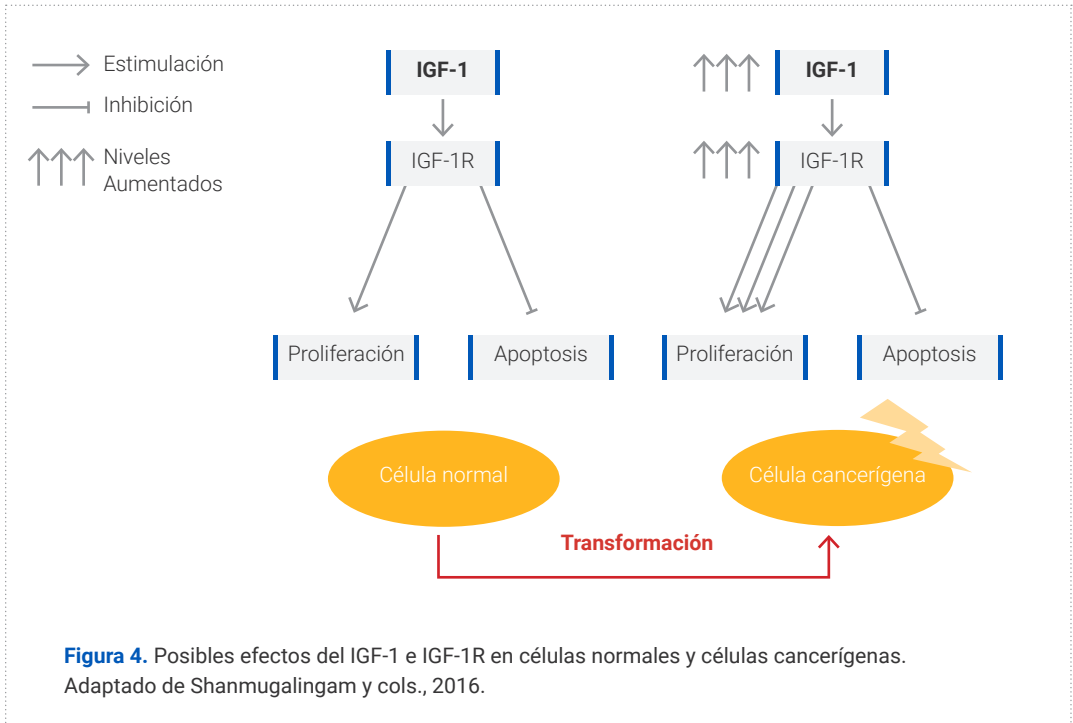


Su importancia en cáncer se debe a que concentraciones elevadas de IGF-1 en circulación se han asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama [135], colon [136,137], próstata [138] y pulmón [139]. Además, la evidencia señala que la vía de señalización del IGF-1 estimula la proliferación y prolonga la supervivencia de células can-

cerosas en cultivos celulares [140-142]. Varios estudios han mostrado que la proliferación y la metástasis de células cancerígenas aumenta por la activación del IGF-1R, ya sea por un aumento de los niveles de IGF-1 en la circulación o por la producción autocrina o paracrina de ligandos por medio de las células neoplásicas [123,131,143]

(Figura 4). Algunos estudios muestran que la progresión del cáncer, en particular, del cáncer de próstata, podría estar asociada a una mayor expresión de IGF-1R [144-145], sin embargo, no generaría el mismo efecto en cáncer de mama [146]. El IGF-2R también podría estar implicado en neoplasias. Si bien los estudios respaldan que este receptor no participaría en la transducción

de señales, la pérdida de su función se correlaciona con un aumento de la activación de IGF-1R y, por tanto, un aumento de la proliferación celular [147]. Aún así, la evidencia es limitada para establecer que este mecanismo podría estar involucrado en la causalidad de los diferentes tipos de cáncer.



### 3.3. Evidencias científicas que relacionan el consumo de lácteos y sus derivados con algunos tipos de cáncer

#### 3.3.1. Cáncer de colon

El cáncer de colon es uno de los tipos de cáncer que más está aumentando en el mundo, incremento asociado directamente a los estilos de vida no saludables (sedentarismo, alcoholismo y tabaquismo) y la obesidad [2,148]. Aunque las pruebas son contradictorias, la mayoría de los estudios indican que un mayor consumo de calcio y productos lácteos disminuiría el riesgo de

cáncer colorrectal [65,149-151]. En su reciente reporte publicado en febrero de 2020, el WCRF/AICR categorizó como “fuerte - probable” la evidencia de que el consumo de lácteos y calcio disminuye el riesgo de cáncer colorrectal [149].

Algunos componentes de los lácteos que podrían generar un efecto protector son:

- **Calcio:** El mecanismo asociado a este efecto implicaría que el calcio alimentario o suplementado proveniente de los lácteos y sus derivados, se uniría a los ácidos biliares potencialmente tóxicos en el lumen intestinal, además de unirse al receptor de calcio que se expresa en colonocitos, aumentando la presión de la cadhe-

rina E, p21 y p27, que presentan efectos anticancerígenos [152-155].

- **Vitamina D:** Esta vitamina puede derivarse de la dieta, pero en gran parte se produce de forma endógena a partir de la exposición al sol [156-157]. Su rol protector en cáncer colorrectal se relacionaría a que tanto las células normales como las cancerígenas pueden producir 25-hidroxi-vitamina D o calcitriol, lo que sugiere que podría desempeñar un rol importante en la expresión de genes que modulan el crecimiento de las células normales y neoplásicas [158-159].

- **Bacterias del ácido láctico contenidas en el yogurt:** Hace varias décadas se conocieron los beneficios de algunas especies microbianas en los lácteos fermentados (*Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidus*) que suprimían las toxinas producidas por las bacterias residentes en los intestinos humanos [160-161]. En la actualidad, en estudios in vitro se conoce que algunas cepas de Bifidobacterias y Lactobacilos tienen la capacidad de unirse a la superficie apical de las células colónicas, facilitando la reparación y permitiendo mejorar la permeabilidad epitelial a los electrolitos [162]. Además, estudios en modelos murinos y humanos mostraron que algunas cepas de bacterias tenían la capacidad de absorber algunos mutágenos provenientes de la dieta, asumiendo un rol anticancerígeno [163,164].

### 3.3.2. Cáncer gástrico

El cáncer gástrico es uno de los tipos de cáncer más común en el mundo [165,166] y es un importante factor que contribuye a la carga mundial por cáncer [167]. En la actualidad, las tasas de incidencia y mortalidad han disminuido [168], probablemente asociadas a una disminución de las tasas de infección por *Helicobacter pylori* [169,170]. Varios estudios epidemiológicos han relacionado el riesgo de cáncer gástrico con estilos de vida [171-172], sin embargo, no se ha encontrado una asociación clara entre la ingesta

de lácteos y cáncer gástrico [173-175].

Los posibles mecanismos asociados al riesgo en su desarrollo estarían relacionados al aumento de los niveles de IGF-1 [176], sin embargo, sus efectos protectores estarían conferidos por el aporte de CLA [108,177] y el efecto inmunológico conferido por ciertas bacterias contenidas en algunos lácteos fermentados [178,179].

### 3.3.3. Cáncer hepatocelular (CHC)

El cáncer hepatocelular (CHC) es el cáncer primario más común del hígado y es el principal responsable de las muertes asociadas a ese tejido, que ha presentado un aumento significativo de la incidencia en los últimos años [148]. Representa el 75-85% de los cánceres primarios de hígado y es la segunda causa de muerte por cáncer en Asia Oriental y África, y la sexta más común en países occidentales [148,180]. Los factores de riesgo más conocidos para el desarrollo de esta enfermedad son: hepatitis viral crónica [181,182], cirrosis hepática [183], consumo de aflatoxinas [184,185] y factores relacionados al estilo de vida tales como consumo de alcohol [186,187], tabaquismo y factores dietéticos [188]. El consumo de lácteos se ha asociado a mayor riesgo de CHC, sin embargo, esta asociación solo ha sido investigada en estudios prospectivos [66,189] y de casos y controles [190,192]. Duarte-Salles y cols. 2014 [193], en un estudio caso-control (n=122 casos y controles), observaron una asociación positiva significativa entre el consumo de lácteos totales y el riesgo de CHC (HR= 1,66, P= 0,012). Lo mismo ocurrió cuando se evaluó la asociación entre el consumo de leche (HR=1,51, p=0,049) y queso (HR= 1,56, P=0,101), pero no hubo asociación con el consumo de yogurt (HR=0,94). Por el contrario, Talamini y cols. 2006 [192], en otro estudio caso-control, encontraron que la ingesta de leche y yogurt reducía el riesgo de CHC (OR=0,28; IC 95% 0,13-0,61). Estos resultados concuerdan con los publicados por otros autores [194,195].

### 3.3.4. Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más prevalente en hombres [196], con una variación de hasta 70 veces la incidencia entre países con alta y baja incidencia [197]. Esto sugiere una posible influencia de los factores ambientales, entre ellos, la dieta [198]. Al respecto, algunos estudios ecológicos han informado que el consumo de leche podría estar correlacionado con un mayor riesgo de cáncer de próstata, sin resultados concluyentes [199,201]. El año 2007, el informe del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer junto al Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (WCDF/AICR), sugirieron que existen pruebas limitadas que asocian el riesgo de algunos tipos de cáncer con el consumo de lácteos [198]. Aune y cols. 2015 [202], en un meta-análisis de 32 estudios prospectivos evaluaron si la ingesta de lácteos y calcio se asociaba a un mayor riesgo de cáncer de próstata. Los resultados señalaron que el consumo de leche y de productos lácteos se asoció con un mayor riesgo de cáncer de próstata. Cuando se evaluó según cantidad de consumo, encontraron que la ingesta de productos lácteos totales (400 g/día), leche total (200 g/día), leche descremada (200 g/día), queso (50 g/día) y calcio dietético (400 g/día) se asoció con un mayor riesgo total de cáncer de próstata. Al respecto, Gao y cols. 2005 [67], en un meta-análisis de estudios prospectivos compararon la asociación entre la ingesta de lácteos y el riesgo de cáncer de próstata, concluyendo que la ingesta alta de lácteos, en comparación con la baja ingesta se asoció con un aumento del 12% en el riesgo de cáncer de próstata (RR=1,12; IC del 95% 1,0-1,2) y del 33% en el riesgo de cáncer de próstata avanzado (RR=1,33; IC del 95% 1,0-1,8). Los estudios que han relacionado el consumo de lácteos y riesgo de cáncer establecen mayoritariamente que el posible mecanismo estaría relacionado a un aumento de los niveles de IGF-1 [203-205], sin embargo, este aumento podría ser una consecuencia de la enfermedad y no una causa de esta [206-207]. Finalmente, en el último

Informe Mundial sobre el Cáncer 2020 de AICR, se concluyó que el consumo de productos lácteos y de calcio son factores que confieren un aumento leve o mínimo en el riesgo de cáncer [208], debido a que las modificaciones en el estilo de vida, junto al aumento de la prevalencia de obesidad contribuirían a su desarrollo. Ellos respaldan también que posiblemente la asociación entre la ingesta de lácteos y riesgo de cáncer de próstata podría explicarse por el aumento en los niveles de IGF-1, aun así, la evidencia sigue siendo poco clara en base a la evidencia existente [202].

### 3.3.5. Cáncer de mama

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en las mujeres a nivel mundial y es la principal causa de mortalidad por cáncer en este género [148,209]. Si bien la incidencia de este cáncer ha ido en aumento en los últimos 30 años, está influenciada por factores como el tratamiento con hormonas exógenas, dieta y consumo de alcohol [210].

Respecto a los lácteos, Boyd y cols. 1993 [211], en un meta-análisis de 10 estudios, examinaron el consumo de leche y el riesgo de cáncer de mamas, encontrando un leve aumento (RR=1,17 IC 95% 1,04-1,31), sin embargo, últimos estudios han encontrado resultados inversos. Shin y cols. 2002 [212], encontraron que la ingesta de lácteos, calcio o vitamina D no se asoció estadísticamente con el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por McCullough y cols. 2005 [213], los que encontraron que mujeres que tenían un consumo mayor de calcio a través de lácteos (>1.250 mg/día), presentaron un riesgo menor de cáncer de mamas que aquellas que tuvieron ingestas menores a 500 mg/día (RR=0,80 IC 95% 0,67-0,95). En general, la evidencia señala que los productos lácteos no tendrían efectos sobre el desarrollo de cáncer de mama [210,214]. Por lo tanto, se necesita realizar un análisis de los datos disponibles que proporcionen evidencia consistente de la posible relación

entre consumo de lácteos y riesgo de cáncer de mama.

#### 4. Conclusión

El cáncer es un conjunto de enfermedades que involucran complejos procesos patológicos a nivel celular, orgánico y sistémico. Los alimentos y determinados patrones alimentarios pueden incrementar o reducir el riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer. Los resultados de estudios epidemiológicos asociados al consumo de leche, productos lácteos y mortalidad por cáncer aún son inconsistentes. El principal riesgo del consumo de lácteos y sus derivados estaría asociado a mayor riesgo de cáncer de próstata, sin embargo, los resultados no son claros. Gran parte de los estudios en los que se basa la evidencia son observacionales. Este tipo de estudios estima la relación entre la ingesta dietética y el riesgo de padecer una enfermedad, sin embargo, no pueden determinar que un alimento sea causante del desarrollo de la enfermedad, sino quienes presentan un mayor o menor riesgo de contraerla. Es por ello, que se requiere realizar una evaluación exhaustiva y validación de datos en diferentes poblaciones junto con estudiar el mecanismo biológico o fisiológico asociado, principalmente el relacionado con el aumento de los niveles circulantes de IGF-1 que se ha observado en estudios preclínicos. A pesar de ello, es importante recalcar que los estudios observacionales bien diseñados proporcionan relaciones relevantes cuando se combinan con los posibles mecanismos involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad. En este contexto, la leche y los productos lácteos no presentarían un riesgo de salud para la población, además de ser una herramienta alimentaria y nutricional fundamental para prevenir el sobrepeso y obesidad, particularmente en niños y adolescentes. Las recomendaciones de la WCRF/AICR, por medio del grupo de expertos, establecen que para la prevención de los diferentes tipos de cáncer, se requiere man-

tener un peso corporal saludable, mediante una adecuada alimentación, nutrición y práctica regular de ejercicio, en la que predomine el consumo de alimentos vegetales con un adecuado control de la ingesta de carne y productos lácteos, limitando las cantidad de alcohol y alimentos procesados, así como también alimentos con un alto contenido de azúcar, grasas y sal.

#### Referencias

1. Society AC. American Cancer Society Facts & Figures 2019. 2018.
2. Siegel R.L. y cols. Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019;69:7-34.
3. Pajares J.A. y Perea J. Multiple primary colorectal cancer: Individual or familial predisposition? World journal of gastrointestinal oncology. 2015;7:434.
4. Correia M. y cols., editors. Etiopathogenesis of oncocytomas. Seminars in cancer biology; 2017: Elsevier.
5. Society AC. Cancer facts & figures: The Society; 2008.
6. Alfarouk K.O. y cols. Glycolysis, tumor metabolism, cancer growth and dissemination. A new pH-based etiopathogenic perspective and therapeutic approach to an old cancer question. Oncoscience. 2014;1:777.
7. Thorne J. y cols. Nutrition and Cancer: Evidence Gaps and Opportunities for Improving Knowledge. Proceedings of the Nutrition Society. 2020.
8. Adani G. y cols. Dietary intake of acrylamide and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: A systematic review and dose-response meta-analysis. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2020.
9. Maddams J. y cols. Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010–2040. Brit. J. Can. 2012;107:1195-202.
10. Sasco A. y cols. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. Lung Cancer. 2004;45:S3-S9.
11. Lee P.N. Y cols. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. BMC Cancer. 2012;12:385.
12. Bianchini F. y cols. Overweight, obesity, and cancer risk. The Lancet Oncology. 2002;3:565-74.
13. Tsugane S, Inoue M. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. Cancer science. 2010;101:1073-9.
14. Shanmugalingam T. y cols. Is there a role for IGF-1 in the development of second primary cancers?

- Canc. Med. 2016;5:3353-67.
15. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958–1996. *Int. J.Canc.* 2001;93:155-61.
  16. Anand P. y cols. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceut. Res.* 2008;25:2097-116.
  17. Limon-Miro A.T. y cols. Dietary guidelines for breast cancer patients: a critical review. *Adv. Nutr.* 2017;8:613-23.
  18. Valcke M. y cols. Human health risk assessment on the consumption of fruits and vegetables containing residual pesticides: a cancer and non-cancer risk/benefit perspective. *Environ. Int.* 2017;108:63-74.
  19. Hsu C-N, Tain Y-L. The Good, the Bad, and the Ugly of Pregnancy Nutrients and Developmental Programming of Adult Disease. *Nutrients.* 2019;11:894.
  20. Monge A, Lajous M. Ultra-processed foods and cancer. *Brit. Med. J. Publ. Group*; 2018.
  21. Gourd E. Ultra-processed foods might increase cancer risk. *The Lancet Oncology.* 2018;19:e186.
  22. Marchese S. y cols. Aflatoxin B1 and M1: Biological properties and their involvement in cancer development. *Toxins.* 2018;10:214.
  23. Singh MK, Kapoor VK. Gallbladder Cancer and Aflatoxin: Do We Have Sufficient Evidence? *Gastroenter.* 2018;154:259-60.
  24. Sawada N. Association between arsenic intake and cancer-from the viewpoint of epidemiological study. *Nihon eiseigaku zasshi Japanese journal of hygiene.* 2018;73:265-8.
  25. Zani C. y cols. Polychlorinated biphenyls and cancer: an epidemiological assessment. *J. Env. Sci. Health, Part C.* 2013;31:99-144.
  26. Barrett JR. Liver cancer and aflatoxin: New information from the Kenyan outbreak. *National Institute of Environmental Health Sciences*; 2005.
  27. Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Env. Health Persp.* 2010;118:818-24.
  28. Ferdosi H. y cols. Arsenic in drinking water and lung cancer mortality in the United States: an analysis based on US counties and 30 years of observation (1950–1979). *J. Env. Pub. Health.* 2016;2016.
  29. Melak D. y cols. Arsenic methylation and lung and bladder cancer in a case-control study in northern Chile. *Toxicol. App. Pharmacol.* 2014;274:225-31.
  30. Shah P. y cols. Arsenic induces p62 expression to form a positive feedback loop with Nrf2 in human epidermal keratinocytes: implications for preventing arsenic-induced skin cancer. *Molecules.* 2017;22:194.
  31. Ferreccio C. y cols. Case-control study of arsenic in drinking water and kidney cancer in uniquely exposed Northern Chile. *Am. J. Epidemiol.* 2013;178:813-8.
  32. Liaw J. y cols. Increased childhood liver cancer mortality and arsenic in drinking water in northern Chile. *Canc. Epidemiol. Prev. Biomark.* 2008;17:1982-7.
  33. Bulka C.M. y cols. Arsenic in drinking water and prostate cancer in Illinois counties: An ecologic study. *Env. Research.* 2016;148:450-6.
  34. Kogevinas M, editor *Epidemiological approaches in the investigation of environmental causes of cancer: the case of dioxins and water disinfection by-products.* Environmental Health; 2011: BioMed Central.
  35. Moorthy B. y cols. Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolism to lung cancer. *Toxicol. Sci.* 2015;145:5-15.
  36. Wang Q, Xue Y. Characterization of solid tumors induced by polycyclic aromatic hydrocarbons in mice. *Med. Sci. Mon Basic Research.* 2015;21:81.
  37. Yusefi A.R. y cols. Risk factors for gastric cancer: a systematic review. *Asian Pacific J. Cancer Prev.: APJCP.* 2018;19:591.
  38. Kim J.H. y cols. Dietary factors and female breast cancer risk: a prospective cohort study. *Nutrients.* 2017;9:1331.
  39. Turesky RJ, Le Marchand L. Metabolism and biomarkers of heterocyclic aromatic amines in molecular epidemiology studies: lessons learned from aromatic amines. *Chem. Research Toxicol.* 2011;24:1169-214.
  40. Theodoratou E. y cols. Nature, nurture, and cancer risks: genetic and nutritional contributions to cancer. *Ann. Rev Nutr.* 2017;37:293-320.
  41. Nutrition CRU-LCR, uk CPCGrlojbc. Current opportunities to catalyze research in nutrition and cancer prevention—an interdisciplinary perspective. *BMC medicine.* 2019;17:1-15.
  42. Nelson D.E. y cols Alcohol-attributable cancer deaths and years of potential life lost in the United States. *Am. J. Pub. Health.* 2013;103:641-8.
  43. LoConte N.K. y cols. Alcohol and cancer: a statement of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 2018;36:83-93.
  44. Biesalski HK. Meat and cancer: meat as a component of a healthy diet. *Europ. J. Clin. Nutr.* 2002;56:S2-S11.
  45. Ferguson LR. Meat and cancer. *Meat science.* 2010;84:308-13.
  46. Zhu H-C. y cols. Meat consumption is associated with esophageal cancer risk in a meat-and cancer-histological-type dependent manner. *Digestive diseases and sciences.* 2014;59:664-73.
  47. Santarelli R.L. y cols. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr. Cancer.* 2008;60:131-44.
  48. Vainio H, Weiderpass E. Fruit and vegetables in cancer prevention. *Nutr. Cancer.* 2006;54:111-42.



49. Willett WC. Fruits, vegetables, and cancer prevention: turmoil in the produce section. Oxford University Press; 2010.
50. Key T. Fruit and vegetables and cancer risk. *Brit. J. Cancer.* 2011;104:6-11.
51. Lippman S.M. y cols. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama.* 2009;301:39-51.
52. Klein E.A. y cols. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama.* 2011;306:1549-56.
53. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Research.* 2012;32:223-36.
54. Roynette C.E. y cols. n-3 polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. *Clin. Nutr.* 2004;23:139-51.
55. Larsson S.C. y cols. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;79:935-45.
56. Cantor KP. Drinking water and cancer. *Cancer Causes & Control.* 1997;8:292-308.
57. Smith A.H. y cols. Cancer risks from arsenic in drinking water. *Env. Health Persp.* 1992;97:259-67.
58. Morales K.H. y cols. Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. *Env. Health Persp.* 2000;108:655-61.
59. Ferreccio C. y cols. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiol.* 2000;673-9.
60. Tunick MH, Van Hekken DL. Dairy products and health: Recent insights. *J. Agric. Food Chem.* 2015;63:9381-8.
61. Bendtsen L.Q. y cols. Effect of dairy proteins on appetite, energy expenditure, body weight, and composition: a review of the evidence from controlled clinical trials. *Adv. Nutr.* 2013;4:418-38.
62. Yu E, Hu FB. Dairy products, dairy fatty acids, and the prevention of cardiometabolic disease: a review of recent evidence. *Current Atherosclerosis Reports.* 2018;20:24.
63. Tan Z. y cols. Single-drop raman imaging exposes the trace contaminants in milk. *J. Agric. Food Chem.* 2017;65:6274-81.
64. Nielsen S.D. y cols. Whole Milk Increases Intestinal ANGPTL4 Expression and Excretion of Fatty Acids through Feces and Urine. *J. Agric. Food Chem.* 2017;65:281-90.
65. Aune D. y cols. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann. Oncol.* 2012;23:37-45.
66. Park Y. y cols. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch. Internal Med.* 2009;169:391-401.
67. Gao X. y cols. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J. Nat. Cancer Institute.* 2005;97:1768-77.
68. Ross A.C. y cols. Institute of Medicine (US). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
69. Woutersen R.A. y cols. Dietary fat and carcinogenesis. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* 1999;443:111-27.
70. Tseng M. y cols. Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;81:1147-54.
71. Crowe F.L. y cols. The association between diet and serum concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* 2009;18:1333-40.
72. Hoppe C. y cols. High intakes of skimmed milk, but not meat, increase serum IGF-I and IGFBP-3 in eight-year-old boys. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004;58:1211-6.
73. Qin L-Q. y cols. Milk consumption and circulating insulin-like growth factor-I level: a systematic literature review. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2009;60:S330-40.
74. Wu J, Zhu AX. Targeting insulin-like growth factor axis in hepatocellular carcinoma. *J. Hematol. Oncol.* 2011;4:30.
75. Price A.J. y cols. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomarkers.* 2012;21:1531-41.
76. Rinaldi S. y cols. Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Cancer.* 2010;126:1702-15.
77. Parodi P. Nutral significance of milk lipids. *Advanced Dairy Chemistry Volume 2 Lipids:* Springer; 2006. p. 601-39.
78. Elgersma A. y cols. Modifying milk composition through forage. *Animal Feed Sci. Technol.* 2006;131:207-25.
79. Fritsche J. y cols. Formation, contents, and estimation of daily intake of conjugated linoleic acid isomers and trans-fatty acids in foods. *Adv. Conjugated Linoleic Acid Research.* 1999;1:378-96.
80. Turpeinen A.M. y cols. Bioconversion of vaccenic acid to conjugated linoleic acid in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;76:504-10.
81. John K. y cols. Rumenic acid: A proposed common name for the major conjugated linoleic acid isomer found in natural products. *Lipids.* 1998;33:835.

82. Cruz M.I. y cols. Caracterización del perfil de ácidos grasos en carne de borrego de engorda utilizando cromatografía de gases. *Nacameh*. 2014;8:39-49.
83. Buccioni A. y cols. Lipid metabolism in the rumen: New insights on lipolysis and biohydrogenation with an emphasis on the role of endogenous plant factors. *Animal Feed Sci. Technol*. 2012;174:1-25.
84. French P. y cols. Fatty acid composition, including conjugated linoleic acid, of intramuscular fat from steers offered grazed grass, grass silage, or concentrate-based diets. *J. Animal Sci*. 2000;78:2849-55.
85. Kelly M.L. y cols. Dietary fatty acid sources affect conjugated linoleic acid concentrations in milk from lactating dairy cows. *J. Nutr*. 1998;128:881-5.
86. Daley C.A. y cols. A review of fatty acid profiles and antioxidant content in grass-fed and grain-fed beef. *Nutr J*. 2010;9:10.
87. Duckett S. y cols. Effects of time on feed on beef nutrient composition. *J. Animal Sci*. 1993;71:2079-88.
88. Chouinard P. y cols. Effect of dietary lipid source on conjugated linoleic acid concentrations in milk fat. *J. Dairy Sci*. 2001;84:680-90.
89. Scollan N.D. y cols. Can we improve the nutritional quality of meat? *Proceedings Nutr. Society*. 2017;76:603-18.
90. Bainbridge M.L. y cols. Milk from cows grazing on cool-season pastures provides an enhanced profile of bioactive fatty acids compared to those grazed on a monoculture of pearl millet. *Food Chem*. 2017;217:750-5.
91. Chin S. y cols. Dietary sources of conjugated dienoid isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J. Food Comp. Analysis*. 1992;5:185-97.
92. Ma D.W. y cols. Conjugated linoleic acid in Canadian dairy and beef products. *J. Agric. Food Chem*. 1999;47:1956-60.
93. Schmid A. y cols. Conjugated linoleic acid in meat and meat products: A review. *Meat Sci*. 2006;73:29-41.
94. Holmberg S, Thelin A. High dairy fat intake related to less central obesity: a male cohort study with 12 years' follow-up. *Scandinavian J. Primary Health Care*. 2013;31:89-94.
95. Ha Y. y cols. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis*. 1987;8:1881-7.
96. Pariza MW, Ha YL. Conjugated dienoid derivatives of linoleic acid: a new class of anticarcinogens. *Med. Oncol. Tumor Pharmacotherapy*. 1990;7:169-71.
97. Futakuchi M. y cols. Inhibition of conjugated fatty acids derived from safflower or perilla oil of induction and development of mammary tumors in rats induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine (PhIP). *Cancer Letters*. 2002;178:131-9.
98. Ha Y.L. y cols. Inhibition of benzo (a) pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoid derivatives of linoleic acid. *Cancer Research*. 1990;50:1097-101.
99. Soel S.M. y cols. Influence of conjugated linoleic acid isomers on the metastasis of colon cancer cells in vitro and in vivo. *he J. Nutr. Biochem*. 2007;18:650-7.
100. Shiraiishi R. y cols. Conjugated linoleic acid suppresses colon carcinogenesis in azoxymethane-pretreated rats with long-term feeding of diet containing beef tallow. *J. Gastroenterol*. 2010;45:625-35.
101. Cesano A. y cols. Opposite effects of linoleic acid and conjugated linoleic acid on human prostatic cancer in SCID mice. *Anticancer Research*. 1998;18(3A):1429-34.
102. Kohno H. y cols. Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Sci*. 2004;95:481-6.
103. Yamasaki M. y cols. Cytotoxicity of the trans10, cis12 isomer of conjugated linoleic acid on rat hepatoma and its modulation by other fatty acids, tocopherol, and tocotrienol. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*. 2005;41:239.
104. Masso-Welch P.A. y cols. Inhibition of angiogenesis by the cancer chemopreventive agent conjugated linoleic acid. *Cancer Research*. 2002;62:4383-9.
105. Pierre A-S. y cols. Trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid induced cell death in human colon cancer cells through reactive oxygen species-mediated ER stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2013;1831:759-68.
106. den Hartigh L.J. Conjugated linoleic acid effects on cancer, obesity, and atherosclerosis: A review of pre-clinical and human trials with current perspectives. *Nutrients*. 2019;11:370.
107. Knekt P. y cols. Intake of dairy products and the risk of breast cancer. *Brit. J. Cancer*. 1996;73:687-91.
108. Larsson S.C. y cols. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005;82:894-900.
109. McGowan M.M. y cols. A proof of principle clinical trial to determine whether conjugated linoleic acid modulates the lipogenic pathway in human breast cancer tissue. *Breast Cancer Research Treatment*. 2013;138:175-83.
110. Martel P.M. y cols. S14 protein in breast cancer cells: direct evidence of regulation by SREBP-1c, superinduction with progestin, and effects on cell growth. *Experimental Cell Research*. 2006;312:278-88.
111. Kurahashi N. y cols. Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer

- in a prospective cohort of Japanese men. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2008;17:930-7.
112. Tominaga S, Kuroishi T. An ecological study on diet/nutrition and cancer in Japan. *Int. J. Cancer*. 1997;71:S2-6.
  113. Qin L-Q. y cols. Milk inhibits the regression of 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced mammary tumors in ovariectomized rats. *Nutr Cancer*. 2008;60:505-10.
  114. Dupont J, Le Roith D. Insulin-like growth factor 1 and oestradiol promote cell proliferation of MCF-7 breast cancer cells: new insights into their synergistic effects. *Molecular Pathology*. 2001;54:149.
  115. Sugumar A. y cols. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein 3 and the risk of premenopausal breast cancer: A meta-analysis of literature. *Int. J. Cancer*. 2004;111:293-7.
  116. Rowlands M.A. y cols. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer*. 2009;124:2416-29.
  117. Bach LA, Hale LJ. Insulin-like growth factors and kidney disease. *Am. J. Kidney Diseases*. 2015;65:327-36.
  118. Kaplan R.C. y cols. Insulin-like growth factors and coronary heart disease. *Cardiology in review*. 2005;13:35-9.
  119. Rotwein P, Chia DJ. Gene regulation by growth hormone. *Pediatric Nephrology*. 2010;25:651-8.
  120. Durzyńska J. IGF axis and other factors in HPV-related and HPV-unrelated carcinogenesis. *Oncology Reports*. 2014;32:2295-306.
  121. Kasprzak A. y cols. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2017;772:78-104.
  122. Adamek A, Kasprzak A. Insulin-like growth factor (IGF) system in liver diseases. *Int. J. Molec. Sci*. 2018;19:1308.
  123. Pollak M.N. y cols. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4:505-18.
  124. Murphy L. Insulin-like growth factor-binding proteins: functional diversity or redundancy? *J. Molec. Endocrinol*. 1998;21:97.
  125. Phillips L.S. y cols. Molecular regulation of insulin-like growth factor-I and its principal binding protein, IGFBP-3. *Progress in nucleic acid research and molecular biology*. 60: Elsevier; 1998. p. 195-265.
  126. Hwa V. y cols. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocrine Reviews*. 1999;20:761-87.
  127. Wheatcroft SB, Kearney MT. IGF-dependent and IGF-independent actions of IGF-binding protein-1 and-2: implications for metabolic homeostasis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2009;20:153-62.
  128. Rechler MM, Clemmons DR. Regulatory actions of insulin-like growth factor-binding proteins. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1998;9:176-83.
  129. Stewart C, Rotwein P. Growth, differentiation, and survival: multiple physiological functions for insulin-like growth factors. *Physiological Reviews*. 1996;76:1005-26.
  130. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J. National Cancer Instit*. 2000;92:1472-89.
  131. Longo VD, Finch CE. Evolutionary medicine: from dwarf model systems to healthy centenarians? *Sci*. 2003;299:1342-6.
  132. Baserga R. y cols. The IGF-1 receptor in cancer biology. *Int. J. of Cancer*. 2003;107:873-7.
  133. Giudice LC. Maternal-fetal conflict—lessons from a transgene. *J. Clin. Investig*. 2002;110:307-9.
  134. Nakae J. y cols. Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. *Endocrine Reviews*. 2001;22:818-35.
  135. Yee D, editor *The insulin-like growth factor system as a treatment target in breast cancer. Seminars in Oncology*; 2002: Elsevier.
  136. Mishra L. y cols. Role of insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor, IGF-I, and IGF binding protein-2 in human colorectal cancers. *Growth Hormone & IGF Research*. 1998;8:473-9.
  137. Manousos O. y cols. IGF-I and IGF-II in relation to colorectal cancer. *Int. J. Cancer*. 1999;83:15-7.
  138. Pollak M. y cols. Insulin-like growth factors and prostate cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 1998;17:383-90.
  139. Lee D-Y. y cols. Serum Insulin-like Growth Factor (IGF)-I and in Lung Cancer Patients. *J. Korean Med. Sci*. 1999;14:40-4.
  140. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine Reviews*. 1995;16:3-34.
  141. Yakar S. y cols. The role of the growth hormone/insulin-like growth factor axis in tumor growth and progression: Lessons from animal models. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2005;16:407-20.
  142. Hartog H. y cols. Prognostic value of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 blood levels in breast cancer. *The Breast*. 2013;22:1155-60.
  143. Khandwala H.M. y cols. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocrine Reviews*. 2000;21:215-44.
  144. Nickerson T. y cols. In vivo progression of LAPC-9 and LNCaP prostate cancer models to androgen independence is associated with increased expression of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-I receptor (IGF-IR). *Cancer Research*. 2001;61:6276-80.

145. Hellawell G.O. y cols. Expression of the type 1 insulin-like growth factor receptor is up-regulated in primary prostate cancer and commonly persists in metastatic disease. *Cancer Research*. 2002;62:2942-50.
146. Tennant M.K. y cols. Protein and messenger ribonucleic acid (mRNA) for the type 1 insulin-like growth factor (IGF) receptor is decreased and IGF-II mRNA is increased in human prostate carcinoma compared to benign prostate epithelium. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*. 1996;81:3774-82.
147. O'Gorman D.B. y cols. Insulin-like growth factor-II/mannose 6-phosphate receptor overexpression reduces growth of choriocarcinoma cells in vitro and in vivo. *Endocrinol*. 2002;143:4287-94.
148. Bray F. y cols. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J. Clinicians*. 2018;68:394-424.
149. Research WCRF/AICR. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous update project expert report. 2018.
150. Huncharek M. y cols. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutr. Cancer*. 2008;61:47-69.
151. Cho E. y cols. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J. f National Cancer Instit*. 2004;96:1015-22.
152. Grau M.V. y cols. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J. National Cancer Instit*. 2003;95:1765-71.
153. Carroll C. y cols. Supplemental calcium in the chemoprevention of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Therapeutics*. 2010;32:789-803.
154. Larsson S.C. y cols. Calcium and dairy food intakes are inversely associated with colorectal cancer risk in the Cohort of Swedish Men. *Am. J. Clin. Nutr*. 2006;83:667-73.
155. Keum N. y cols. Calcium intake and colorectal cancer risk: Dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int. J. Cancer*. 2014;135:1940-8.
156. Jenab M. y cols. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:b5500.
157. Mehta RG, Mehta RR. Vitamin D and cancer. *J. Nutr. Biochem*. 2002;13:252-64.
158. Deeb K.K. y cols. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7:684-700.
159. Bareis P. y cols. Clonal differences in expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase, of 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase, and of the vitamin D receptor in human colon carcinoma cells: effects of epidermal growth factor and 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3. *Experimental Cell Research*. 2002;276:320-7.
160. Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2003;57:1-17.
161. Meydani SN, Ha W-K. Immunologic effects of yogurt. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000;71:861-72.
162. Bruce W.R. y cols. Possible mechanisms relating diet and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol. Prevention Biomarkers*. 2000;9:1271-9.
163. Zhang XB, Ohta Y. Antimutagenicity of cell fractions of microorganisms on potent mutagenic pyrolysates. *Mutation Research/Genetic Toxicology*. 1993;298:247-53.
164. Lidbeck A. y cols. Lactobacilli, anticarcinogenic activities and human intestinal microflora. *European J. of cancer prevention: the official J. of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 1992;1:341-53.
165. Karimi P. y cols. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2014;23:700-13.
166. Etemadi A. y cols. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5:42-54.
167. Van Cutsem E. y cols. Gastric cancer. *The Lancet*. 2016;388:2654-64.
168. Luo G. y cols. Global patterns and trends in stomach cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis. *Int. J. Cancer*. 2017;141:1333-44.
169. Herrera V, Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric adenocarcinoma. *Clin. Microbiology and Infection*. 2009;15:971-6.
170. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nature Reviews Microbiology*. 2009;7:887-94.
171. Muñoz S.E. y cols. Gastric cancer risk factors in subjects with family history. *Cancer Epidemiol. ad Prevention Biomarkers*. 1997;6:137-40.
172. Nagase H. y cols. Family history-related risk of gastric cancer in Japan: a hospital-based case-control study. *Japanese J. Cancer Research*. 1996;87:1025-8.
173. Tian S-B. y cols. Association between dairy intake and gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *PloS one*. 2014;9.
174. Guo Y. y cols. Dairy consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Nutr and Cancer*. 2015;67:555-68.
175. Sun Y. y cols. Dairy product consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis. *WJG*. 2014;20:15879.
176. Caprotti R. y cols. AdenoCarcinoma. Preliminary Study. *Hepato-Gastroenterology*. 2003;50:297-3.

177. Belury MA. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *J. f Nutr.* 2002;132:2995-8.
178. Parodi PW. Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *J. Nutr.* 1997;127:1055-60.
179. Cousin F.J. y cols. Milk fermented by *Propionibacterium freudenreichii* induces apoptosis of HGT-1 human gastric cancer cells. *PloS one.* 2012;7.
180. Choo S.P. y cols. Comparison of hepatocellular carcinoma in E astern versus W estern populations. *Cancer.* 2016;122:3430-46.
181. Wu GH-M. y cols. Impact of chewing betel-nut (*Areca catechu*) on liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma†: a population-based study from an area with a high prevalence of hepatitis B and C infections. *Public Health Nutr.* 2009;12:129-35.
182. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *NEJM.* 2011;365:1118-27.
183. Mezale D. y cols. Non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: the molecular pathways. *Liver Cirrhosis-Update Curr Chall.* 2017.
184. Prokopczyk B. y cols. Cyanoethylation of DNA in vivo by 3-(methylnitrosamino) propionitrile, an *Areca*-derived carcinogen. *Cancer Research.* 1988;48:6780-4.
185. Wang J-S. y cols. Hepatocellular carcinoma and aflatoxin exposure in Zhuqing village, Fusui county, People's Republic of China. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* 2001;10:143-6.
186. McKillop IH, Schrum LW, editors. *Role of alcohol in liver carcinogenesis. Seminars in liver disease;* 2009: © Thieme Medical Publishers.
187. Donato F. y cols. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am. J. Epidemiol.* 2002;155:323-31.
188. Fedirko V. y cols. Consumption of fish and meats and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutr (EPIC). *Annals of Oncology.* 2013;24:2166-73.
189. Hirayama T. A large-scale cohort study on risk factors for primary liver cancer, with special reference to the role of cigarette smoking. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 1989;23:S114-S7.
190. Kuper H. y cols. Diet and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Greece. *Nutr and Cancer.* 2000;38:6-12.
191. Yu S.Z. y cols. Hepatitis B and C viruses infection, lifestyle and genetic polymorphisms as risk factors for hepatocellular carcinoma in Haimen, China. *Japanese J. Cancer Research.* 2002;93:1287-92.
192. Talamini R. y cols. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: a multicenter case-control study in Italy. *Int. J. Cancer.* 2006;119:2916-21.
193. Duarte-Salles T. y cols. Dairy products and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer.* 2014;135:1662-72.
194. La Vecchia C. y cols. Risk factors for hepatocellular carcinoma in northern Italy. *Int. J. Cancer.* 1988;42:872-6.
195. Fukuda K. y cols. A hospital-based case-control study on hepatocellular carcinoma in Fukuoka and Saga prefectures, northern Kyushu, Japan. *Japanese J. Cancer Research.* 1993;84:708-14.
196. Ferlay J. y cols. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer.* 2010;127:2893-917.
197. Parkin D.M. y cols. *Global cancer statistics, 2002.* CA: Cancer J. cClinicians. 2005;55:74-108.
198. Fund WCR, Research Alfc. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective: Amer Inst for Cancer Research;* 2007.
199. Grant WB. An ecologic study of dietary links to prostate cancer. *Alternative Medicine Review.* 1999;4:162-9.
200. Ganmaa D. y cols. Incidence and mortality of testicular and prostatic cancers in relation to world dietary practices. *Int. J. Cancer.* 2002;98:262-7.
201. Zhang J, Kesteloot H. Milk consumption in relation to incidence of prostate, breast, colon, and rectal cancers: is there an independent effect? *Nutr Cancer.* 2005;53:65-72.
202. Aune D. y cols. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;101:87-117.
203. Shi R. y cols. Insulin-like growth factor-I and prostate cancer: a meta-analysis. *Brit. J. Cancer.* 2001;85:991-6.
204. Gunnell D. y cols. Are diet-prostate cancer associations mediated by the IGF axis? A cross-sectional analysis of diet, IGF-1 and IGFBP-3 in healthy middle-aged men. *Brit. J. Cancer.* 2003;88:1682-6.
205. Renehan A.G. y cols. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *The Lancet.* 2004;363:1346-53.
206. Parodi PW. Dairy product consumption and the risk of prostate cancer. *Int. Dairy J.* 2009;19:551-65.
207. Meinbach DS, Lokeshwar BL, editors. *Insulin-like growth factors and their binding proteins in prostate cancer: Cause or consequence?. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations;* 2006: Elsevier.
208. Dimitrakopoulou V.I. y cols. Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers: Mendelian randomisation study. *BMJ.* 2017;359.
209. Parkin DM. *Global cancer statistics in the year 2000.* The Lancet Oncology. 2001;2:533-43.

210. Chen L. y cols. Milk and yogurt intake and breast cancer risk: A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98.
211. Boyd N. y cols. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Brit. J. Cancer*. 1993;68:627-36.
212. Shin M-H. y cols. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J. National Cancer Inst.* 2002;94:1301-10.
213. McCullough M.L. y cols. Dairy, calcium, and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol. Prevention Biomarkers*. 2005;14:2898-904.
214. Moorman PG, Terry PD. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80:5-14.

## QUESO Y SALUD CARDIOVASCULAR: UNA MIRADA ACTUALIZADA

Samuel Durán A.

Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias para el Cuidado de la Salud,  
Universidad San Sebastián, Santiago, Chile.

### Resumen

---

Las enfermedades crónicas, en especial, las cardiovasculares (ECV) están fuertemente asociadas a la alimentación. Al respecto, las recomendaciones alimentarias, en general, indican restringir el consumo de alimentos altos en grasas saturadas y dentro de los lácteos son los quesos los que poseen una mayor fracción de esta grasa. Sin embargo, diversos estudios que relacionan la ingesta de grasas saturadas y las ECV no logran demostrar una elevada correlación, lo cual podría justificarse por el efecto divergente de las grasas saturadas sobre las lipoproteínas. Los lácteos contienen grasas saturadas, aunque algunos estudios recientes han señalado una correlación inversa entre su consumo y las ECV, posiblemente debida a otros componentes como el contenido de ácido graso *trans* palmítico, ácido linoleico conjugado y alto contenido de proteínas que inducen saciedad. El consumo de queso puede tener efectos positivos para la salud, por ejemplo, puede prevenir infartos, disminuir los triglicéridos (TAG) plasmáticos y aumentar el colesterol HDL. El presente capítulo muestra los resultados de diversos estudios que relacionan el consumo de quesos con diversas enfermedades, con especial énfasis en la ECV. Los datos mostrados nos permiten llegar a la conclusión de que el consumo regular de este alimento tiene múltiples efectos beneficiosos.

#### Palabras claves:

Queso, lácteos, enfermedad cardiovascular, grasa saturada, salud.

### 1. Introducción

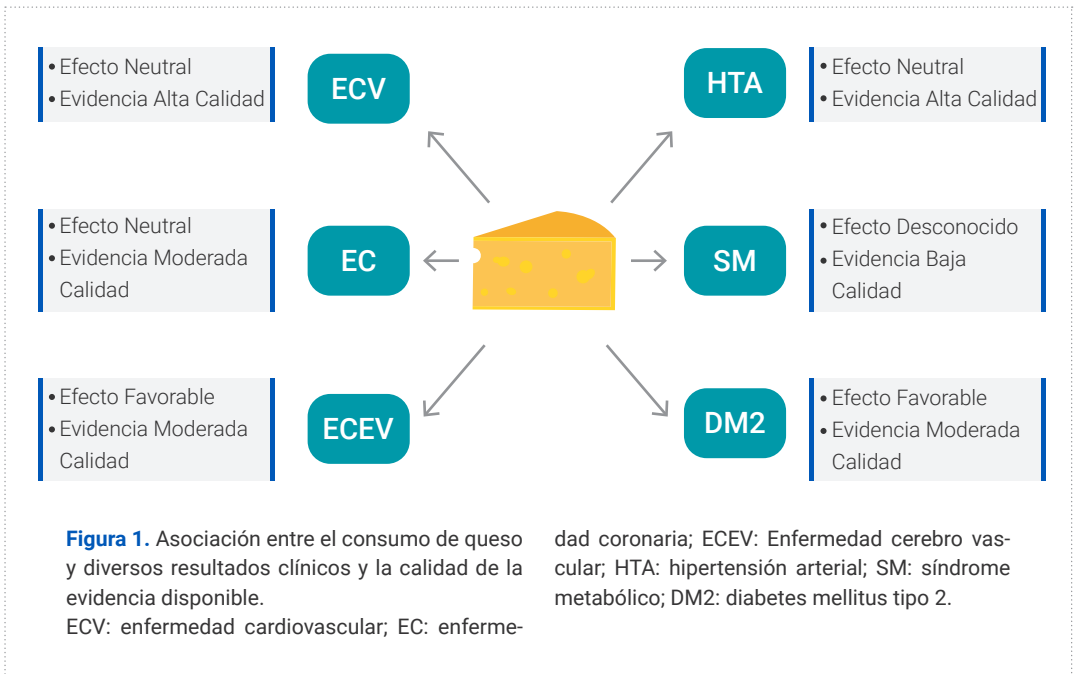
---

Se entiende por queso el producto blando, semiduro, duro y extra duro, madurado o no madurado, y que puede estar recubierto, en el que la proporción entre las proteínas de suero y la caseína no sea superior a la de la leche [1]. Los lácteos y, en especial los quesos, son ricos en gra-

sas saturadas, las que se han vinculado con la enfermedad cardiovascular [2]. En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte a nivel mundial [3]. La enfermedad coronaria (CHD) es el tipo más común de enfermedad cardíaca y se estima que cada año en los Estados Unidos se gasta 100 mil millones de dólares en salud.

En Estados Unidos, los lácteos y en particular los quesos, se encuentran entre los principales aportadores de grasa saturada de la dieta [4]. Las directrices dietéticas de ese país destacan la importancia de reducir las grasas saturadas para optimizar la salud cardiometabólica [5]. Conclusiones similares han sido alcanzadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que recomienda que las grasas saturadas contribuyan con menos del 10% de la ingesta total de energía [2]. La reducción de grasa saturada como consejo de guías alimentarias se basa principalmente en estudios nutricionales observacionales durante los años 60 y 70 que mostraron una asociación directa entre el consumo de grasas saturadas, el aumento de las concentraciones de colesterol en la sangre y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular [6]. El argumento princi-

pal que respalda la recomendación de consumir lácteos bajos en grasa es que las altas concentraciones plasmáticas de colesterol LDL son un factor de riesgo clave para la enfermedad de las arterias coronarias [7]. Sin embargo, hay muchas debilidades en la evidencia y en los puntos de vista conceptuales que vinculan la grasa saturada con la ECV. Primero, la grasa saturada consiste en varios ácidos grasos diferentes (longitudes de cadena de 4 a 24 átomos de carbono), con diferentes propiedades fisicoquímicas y posteriores efectos biológicos en relación con el riesgo de ECV [8,9]. En segundo lugar, la matriz alimentaria en la que existen los ácidos grasos en la dieta puede ser más importante para el efecto sobre la ECV que el contenido absoluto de ácidos grasos saturados en los alimentos [10].



dad coronaria; ECEV: Enfermedad cerebro vascular; HTA: hipertensión arterial; SM: síndrome metabólico; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

## 2. Quesos y riesgo cardiovascular

Un reciente estudio prospectivo de cohorte, en una cohorte multinacional diversa, ha concluido que el consumo de lácteos está asociado con un menor riesgo de mortalidad y eventos de enfermedades cardiovasculares importantes

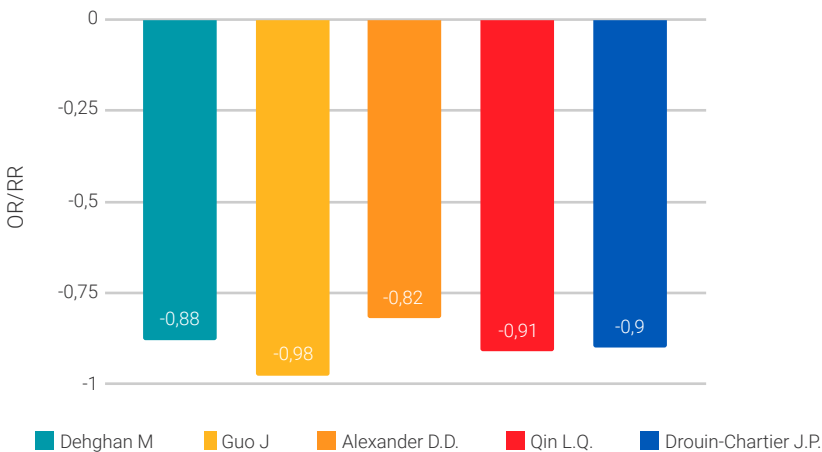
[11]. La mayoría de los estudios prospectivos muestran que el reemplazo de grasas saturadas lácteas con grasas no saturadas o granos enteros reduce el colesterol y el colesterol LDL [12], mientras que la mayoría de los ensayos clínicos no mostraron efectos sobre el perfil lipídico plasmático después del consumo de productos lác-



teos bajos en grasa [13,14]. Sin embargo, varios estudios clínicos han sugerido un efecto beneficioso del consumo de productos lácteos en los niveles de lípidos en plasma, especialmente con queso (con toda la grasa) y productos de yogurt fermentado específicos de cada cepa [15]. En un estudio de cohorte sueco se mostró que una mayor ingesta de queso tendía a estar asociada con un menor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tanto en hombres como en mujeres, y un menor riesgo de incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en las mujeres. Las mujeres no consumidoras de queso tenían un riesgo mayor de desarrollar DM2 después de ajustar por estilo de vida. Se observó una tendencia similar al incidente de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en hombres y mujeres que evitaron el queso [16].

Un estudio transversal mostró que la ingesta diaria de tres o más productos lácteos (leche, queso o yogurt) se asoció inversamente con la presencia de hipertensión independientemente de la edad, el sexo, el área geográfica y el IMC cuando se consideraron todos los sujetos [17]. Además, dos meta-análisis que evaluaron la asociación entre el consumo de queso y el riesgo de ECV, O'Sullivan y cols. 2013 [18] y Alexander

y cols. 2016 [19], no informaron una asociación entre la ingesta de queso y la ECV. Por otra parte, en un meta-análisis de dosis-respuesta de cuatro estudios de cohorte [7], no se observó una asociación significativa entre la ingesta de lácteos con alto contenido de grasa y el riesgo de ECV; y entre la ingesta de lácteos bajos en grasa y el riesgo total de ECV. A una conclusión similar llegó otro meta-análisis de Qin y cols. 2015 [20] para el análisis tanto de lácteos regulares como altos en grasas y lácteos bajos en grasas. Alexander y cols. 2016 en un meta-análisis [19] informaron una asociación neutral entre el consumo de lácteos con alto contenido de grasa y el riesgo de ECV, y una asociación inversa entre el consumo de lácteos con bajo contenido de grasa y el riesgo de ECV (**Figura 2**). La heterogeneidad y el sesgo de publicación no fueron evaluados. Finalmente, una reciente revisión sistemática que contrastó el efecto de cada tipo de lácteos con diversos resultados clínicos y la calidad de la evidencia mostró que el queso en particular presenta efectos neutrales o positivos [21] (**Figura 1**). Además, en el año 2010, Elwood y cols. [22] informaron que no había asociación entre la ingesta de queso y el riesgo de cardiopatía isquémica.



**Figura 2.** Resumen de diversos meta-análisis con respecto al consumo de quesos y su asociación con ECV. Dehghan M. y cols, 2018; Guo J. y

cols, 2017; Alexander D.D. y cols, 2016; Qin L.Q. y cols, 2015; Drouin-Chartier J.P. y cols, 2016

En el meta-análisis de Soedamah-Muthu y cols. 2012 [23], el consumo de queso no mostró una asociación significativa con el riesgo de hipertensión. No se observó evidencia de heterogeneidad entre los estudios, pero no se evaluó el sesgo de publicación. El meta-análisis de Ralston y cols. 2012 [24] llegó a conclusiones similares. Los dos meta-análisis tenían cuatro estudios de cohortes en común. Además, un estudio que analizó estudios epidemiológicos y experimentales concluyó que el consumo de quesos no estaba asociado a efectos negativos sobre lípidos sanguíneos [25]. Al respecto, la investigación destaca cada vez más la importancia de centrarse en los alimentos integrales (es decir, la matriz alimentaria), en lugar de nutrientes individuales como las grasas saturadas.

### 3. Conclusión

La evidencia científica actual demuestra que el consumo de queso tiene un efecto neutral sobre la enfermedad cardiovascular (evidencia de alta calidad), así como también tiene un efecto neutral o favorable sobre otras enfermedades asociadas como enfermedad coronaria, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, con una calidad de evidencia alta o moderada. Estas nuevas evidencias científicas permiten mirar al queso como un alimento que puede entregar diversidad de nutrientes y que es un aliado de la salud, en especial frente a la presencia de ECV. Un alimento es más que la suma de sus componentes individuales. Cada alimento tiene una estructura física y nutricional compleja, que puede influir en la digestión, absorción y naturaleza bioactiva de los nutrientes que contiene y sus posteriores efectos biológicos. Esto es especialmente cierto para los productos como el queso. Finalmente, es posible fomentar el consumo de quesos por su sabor, valor nutricional y versatilidad en las preparaciones, pero siempre asociado a patrones de una dieta variada y saludable.

### Referencias

1. Leche y Productos Lácteos. CODEX ALIMENTARIUS. <http://www.fao.org/3/a-i2085s.pdf>
2. World Health Organization. Healthy diet. Geneva (Switzerland): WHO; 2018.
3. Enfermedades cardiovasculares en el mundo. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
4. National Cancer Institute, Epidemiology and Genomics Research Program. Top food sources of saturated fat among U.S. population, 2005–2006 NHANES. Washington (DC): NIH; 2018.
5. US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary guidelines for Americans. Washington (DC): USDA; 2015.
6. Keys, A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*. 1970;41:1–198.
7. Soedamah-Muthu, S.S. y cols. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;93:158–71.
8. Kenar, J.A. y cols. Naturally occurring fatty acids: source, chemistry, and uses. In: Ahmad MU, editor. *Fatty acids: chemistry, synthesis, and applications*. London (UK): Academic Press and AOCs Press; 2017;23–82.
9. Zong, G. y cols. Intake of individual saturated fatty acids and risk of coronary heart disease in US men and women: two prospective longitudinal cohort studies. *BMJ*. 2016;355:i5796.
10. Michas, G. y cols. Dietary fats and cardiovascular disease: putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis*. 2014;234:320–8.
11. Dehghan, M. y cols. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study. *Lancet*. 2018;392:2288–2297.
12. Guo, J. y cols. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2017;32:269–287.
13. Crichton, G.E. y cols. Dairy consumption and cardiometabolic health: Outcomes of a 12-month crossover trial. *Nutr. Metab.* 2012;9:19. doi: 10.1186/1743-7075-9-19.
14. Rideout, T.C. y cols. Consumption of low-fat dairy foods for 6 months improves insulin resistance without adversely affecting lipids or bodyweight in healthy adults: A randomized free-living crossover study. *Nutr. J.* 2013;12:56.
15. Huth, P.J., Park K.M. Influence of dairy product and milk fat consumption on cardiovascular disease risk: A review of the evidence. *Adv. Nutr.* 2012;3:266–285.

16. Johansson, I. y cols. Dairy Product Intake and Cardiometabolic Diseases in Northern Sweden: A 33-Year Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2019;11(2). pii: E284.
17. Lago-Sampedro, A. y cols. Dairy Product Consumption and Metabolic Diseases in the Di@betes Study. *Nutrients*. 2019;11(2). pii: E262.
18. O'Sullivan, T.A. y cols. Food sources of saturated fat and the association with mortality: a meta-analysis. *Am. J. Public Health* 2013;103:e31–42.
19. Alexander, D.D. y cols. Dairy consumption and CVD: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2016;115:737–50.
20. Qin, L.Q. y cols. Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2015;24:90–100.
21. Drouin-Chartier, J.P. y cols. Systematic Review of the Association between Dairy Product Consumption and Risk of Cardiovascular-Related Clinical Outcomes. *Adv. Nutr.* 2016 Nov 15;7(6):1026-1040.
22. Elwood, P.C. y cols. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. *Lipids*. 2010;45:925–39.
23. Soedamah-Muthu, S.S. y cols. Dairy consumption and incidence of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension*. 2012;60:1131–7
24. Ralston, R.A. y cols. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *J. Hum. Hypertens*. 2012;26:3–13
25. Astrup, A. Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: epidemiologic and experimental studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99:1235S-42S.

## LÁCTEOS: REGENERACIÓN Y CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Christine Kreindl V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Carrera de Nutrición y Dietética, Universidad Autónoma de Chile, Chile

<sup>2</sup>Fundación e Instituto Nacional de Heridas, Santiago, Chile.

### Resumen

Las heridas crónicas son un problema global que afecta la calidad de vida de quienes las padecen, generando altos niveles de dependencia. Estas lesiones son responsables de elevar los gastos de salud pública, por ello es de interés investigar nuevas alternativas terapéuticas para su tratamiento. Los lácteos se caracterizan por ser alimentos con alta digestibilidad proteica y un proporcionado cómputo aminoacídico, por lo que su consumo es ideal para cubrir los requerimientos proteicos de personas con heridas crónicas. Además, han sido estudiados efectos tópicos de aislados proteicos de leche como también sus beneficios a nivel sistémico en modelos animales. La suplementación con suero de leche en modelos murinos ha mostrado tener efectos positivos sobre el perfil inflamatorio, mediante la modificación del fenotipo de macrófago, favoreciendo la cicatrización en modelos de úlceras diabéticas. Del mismo modo se han estudiado otros componentes lácteos como lactoferrina en modelos *in vitro*, obteniendo resultados favorables, mediando la angiogénesis y por sus efectos bactericidas. El objetivo de este capítulo es revisar la evidencia acerca de las propiedades antiinflamatorias que poseen los componentes lácteos sobre la cicatrización de heridas en modelos *in vitro* e *in vivo*.

#### Palabras claves:

Cicatrización, lácteos, antioxidantes, antiinflamatorios, heridas.

### 1. Introducción

Las heridas crónicas son un problema de salud pública a nivel global. Se estima que un 95% de la población tiene cicatrización sana. Del 5% restante, un 80% corresponden a úlceras en la parte inferior de las piernas que son de etiología venosa, el resto por insuficiencia arterial o de tipo neuropáticas, como las úlceras de pie

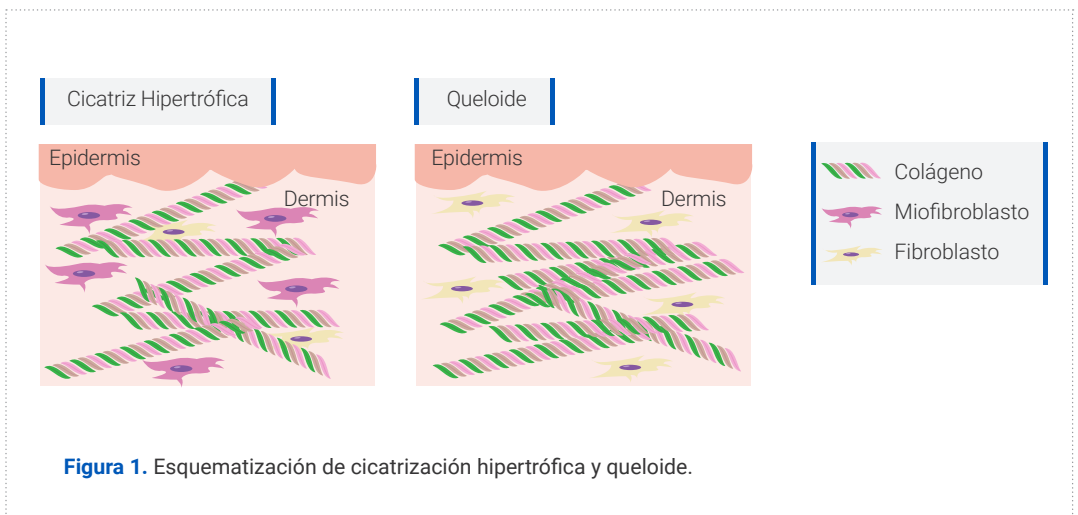
diabético. Estas heridas crónicas se distribuyen en mayor cantidad en los grupos de adultos y adultos mayores, siendo factores causales en desmejorar la calidad de vida de quienes las padecen, disminuyendo los años de actividad laboral y provocando dependencia. Este tipo de lesiones constituye del 2 al 4% del gasto en salud, sumando a esto los extensos tiempos de curación [1].

El proceso de cicatrización es complejo y altamente regulado, incluyendo varias etapas (inflamatoria, proliferativa y remodelación), cuyo producto final es el cierre de la herida. Este proceso se encuentra asociado a un aumento de la síntesis de colágeno en la zona, por parte de los fibroblastos, que son células de la dermis. Este aumento del contenido de colágeno se encuentra asociado con pérdida de la funcionalidad del tejido debido a que la matriz extracelular (MEC) generada por estas células les brindará el soporte a los queratinocitos de la epidermis. La cicatrización por primera intención se caracteriza por baja muerte celular, sin pérdida importante de la estructura general y con rápido tiempo de cicatrización (alrededor de un mes). En cambio, la cicatrización por segunda intención es frecuente en lesiones con gran pérdida de tejido y estructura, con alta respuesta inflamatoria y con diferenciación de miofibroblastos que generan contracción de la herida, presentando bordes redondeados y baja velocidad de cicatrización [2].

El concepto de regeneración difiere al anterior debido a que, en este caso, el cierre de la herida se produce gracias a un aumento de proliferación y migración celular, donde vuelven a posicionarse las células características de ese tejido, existiendo renovación celular. En este caso hay depósito de colágeno, pero no en grandes cantidades, dando como resultado

un tejido sin pérdida de la funcionalidad [2]. Las heridas crónicas se caracterizan por una fase inflamatoria prolongada, definiéndose como lesiones que tardan más de 6 semanas en cicatrizar, ya sea por alteraciones vasculares, infecciones, exceso de productos de glicación avanzada y/o déficits nutricionales [3]. En este tipo de heridas patológicas aumenta el riesgo de presentar cicatrices fibróticas o un cierre de herida endeble que favorezca a la recidiva de una nueva úlcera.

La cicatrización de tipo patológica (**Figura 1**) se puede agrupar en dos clases, primero la hipertrófica que se caracteriza por mayor presencia de miofibroblastos, junto con elevada cantidad de fibras de colágeno que pueden ir cediendo con el tiempo. Por otra parte, la cicatrización de tipo queloide, con fibras de colágeno mucho más gruesas, que sobrepasan los límites de la herida y que no ceden con el tiempo, también puede asociarse a menor angiogénesis en la zona. Estas disfunciones en la cicatrización normal están presentes en la dermis que nutre a la epidermis en donde los queratinocitos deben migrar para generar el cierre de herida. En términos clínicos estas condiciones, más allá de las complicaciones estéticas, son un factor de gravedad cuando la cicatriz hipertrófica o el queloide se ubica en una zona que requiere mayor flexibilidad como pliegues y manos [4].



**Figura 1.** Esquematación de cicatrización hipertrófica y queloide.

Las heridas crónicas más comunes son clasificadas según su etiología; las úlceras venosas son resultado de una hipertensión venosa crónica, con inflamación persistente, depósitos de hemosiderina y lipodermatoesclerosis; las úlceras arteriales, se asocian a un flujo sanguíneo reducido, isquemia, necrosis, dolor y ligero exudado; las úlceras por pie diabético, se ligan a hiperglicemia, neuropatía, infección, alteraciones micro y macro vasculares y deformidades en el pie; y, las úlceras por presión, relacionadas a déficit nutricional, tejido necrótico causado por una compresión prologada en tejidos blandos, isquemia local [5].

La dificultad de cicatrización de estas heridas está vinculada a una fase inflamatoria crónica que presenta un perfil hiperproliferativo, pero con reducida migración celular de los queratinocitos de la epidermis; baja remodelación de la matriz extracelular (MEC), debido a la desregulación de la actividad de las metaloproteasas; y, aumento de senescencia de los fibroblastos de la dermis. La fase inflamatoria es relevante dentro de las fases de la cicatrización y tiene una extensión promedio de tres días, pero si esta se prolonga, eleva el tiempo de herida abierta [6]. El fenotipo de macrófagos presentes durante todas las fases de la cicatrización será relevante en el resultado de esta. El fenotipo M1 se encuentra asociado a funciones proinflamatorias en las primeras etapas, secretando citoquinas como TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y IL-6, generando mayor producción de especies reactivas de oxígeno, para promover la acción bactericida/fagocítica, y el M2 con un fenotipo antiinflamatorio, secretor de IL-10, IL-1RII, IL-1RA y otros factores como el de crecimiento transformante  $\beta$ 1 (TGB-1 $\beta$ ) y de crecimiento epidermal (EFG), entre otros, promoviendo la angiogénesis, producción de MEC y cicatrización [7]. Un estudio realizado en un modelo murino con herida mostró que al promover el fenotipo M2, aumenta la velocidad de cierre de herida, así como también presenta un perfil antiinflamatorio y mayor secreción de factores de crecimiento [8], lo que reafirma la relevancia de la contribución

del perfil inflamatorio para una cicatrización efectiva. En base a los antecedentes expuestos, se considera la regulación de la inflamación en el proceso de la cicatrización de heridas como un foco de alternativa terapéutica. El objetivo de este capítulo es revisar la evidencia acerca de las propiedades antiinflamatorias que poseen los componentes lácteos sobre la cicatrización de heridas en modelos *in vitro* e *in vivo*, abriendo de esta manera el campo del tratamiento de estas lesiones con compuestos altamente asequibles.

## 2. Propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de los lácteos

Uno de los objetivos del tratamiento de heridas crónicas es mejorar el equilibrio redox e inflamatorio, para fomentar una adecuada regeneración. Por ello son de interés las propiedades antioxidantes de los lácteos y sus derivados fermentados. Estos beneficios se asocian a sus componentes tales como: aminoácidos azufrados, enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa, vitaminas liposolubles, carotenoides, minerales como zinc y selenio, entre otros elementos, considerándose como un alimento funcional con propiedades terapéuticas ante un estado de inflamación crónica [9].

De acuerdo con el análisis de la actividad antioxidante por métodos de reducción del poder antioxidante férrico (FRAP) en lácteos, se determinó que uno de los factores que influye positivamente en la capacidad antioxidante es la incorporación de *Lactobacillus casei* [10]. Además, resultados contundentes mostró, un estudio aleatorio cruzado con catorce hombres jóvenes, que recibieron 800 g de yogurt o 800 g de leche acidificada, para posteriormente medir la expresión de genes proinflamatorios evaluados postprandial, resultando una disminución de la expresión de estos genes a las 2 horas de ingerir la leche y a las 4 horas de haber consumido el

yogurt [11]. Estos efectos se expresan a nivel sistémico, por lo cual sería interesante estudiar los mecanismos involucrados en el caso de individuos con patologías de índole inflamatorio. Por otra parte, la suplementación crónica (12 semanas) de un suplemento lácteo enriquecido en proteínas versus una bebida láctea fortificada con hidratos de carbono, tuvo efectos discretos sobre el perfil inflamatorio, presentando niveles menores de TNF $\alpha$ , en los adultos mayores que consumieron la bebida alta en proteínas de suero de leche [12].

### 3. Lácteos como promotores de la regeneración/cicatrización

Una revisión sistemática reciente concluyó que el consumo de productos como kéfir, lácteos altos en grasa o yogurt, tienen efectos positivos sobre parámetros inflamatorios, disminuyendo niveles de proteína C reactiva, IL-6, IL-8, IL-2 y TNF $\alpha$ , entre otros, pero que aún faltan más estudios para obtener conclusiones certeras [13]. En lo que respecta al efecto de los lácteos sobre la cicatrización, estudios en humanos se convierten en un desafío debido a la dificultad para reunir una muestra con un número de sujetos considerables que al mismo tiempo compartan características similares, incluyendo tipo de herida, gravedad y/o localización de ésta. Aun así, se analizó el rol de las citoquinas sobre el proceso de cicatrización, en base a modelos celulares. El papel de estas citoquinas durante el proceso de cicatrización es relevante, ejemplo de ello es el efecto pleiotrópico que posee IL-6, involucrada en procesos de crecimiento y diferenciación celular, expresada también por fibroblastos y queratinocitos promoviendo el crecimiento de la epidermis [14]. IL-4 ha mostrado promover la síntesis de MEC en fibroblastos. Esta citoquina se ha encontrado sobre expresada en condiciones fibróticas

como lo son fibrosis hepática y pulmonar [15]. IL-10, citoquina antiinflamatoria, ha mostrado tener mayor expresión dependiendo de la etapa de la cicatrización, disminuyendo la migración de células inflamatorias como monocitos, neutrófilos y macrófagos al sitio de injuria [16].

Por ello presta especial interés para efectos de este capítulo, el analizar las relaciones que se pueden plantear entre los lácteos y una mejor cicatrización de heridas crónicas, las que se caracterizan por inflamación excedida. Los posibles mecanismos asociados a los efectos favorables de los componentes lácteos sobre la cicatrización se resumen en la (Figura 2).

#### 3.1. Estudios in vivo

Un estudio realizado en un modelo animal, evaluó los efectos tópicos de la leche baja en grasa sobre un modelo de herida en conejos. Para este efecto establecieron cremas en base a leche liofilizada, baja en grasa en concentraciones de 2%, 5% y 10%, que fueron aplicadas sobre las lesiones dos veces por día. Al evaluar el área de la herida, observaron que, con la aplicación de este preparado, disminuía el área con mayor velocidad en comparación con el grupo control, presentando un tiempo de curación más breve los conejos que fueron tratados con la crema al 5% de leche. Los resultados también mostraron aumento del número de fibroblastos, mayor número de fibras de colágeno y disminución de células inflamatorias en los animales tratados [17]. En un modelo de herida en ratas diabéticas se evaluaron las citoquinas anti y proinflamatorias, los animales fueron suplementados con 100 mg/kg de proteína de suero de leche durante 4 días. Las ratas diabéticas suplementadas tuvieron una velocidad de cierre de herida mayor que las no suplementadas. En cuanto a las citoquinas, niveles plasmáticos de IL-1 $\beta$  y IL-6 (citoquinas proinflamatorias) en ratas diabéticas suplementadas fueron similares al grupo control, al igual que IL-4 y IL-10 (citoquinas antiinflamatorias) [18], estos resultados indican la compleja regulación entre

citoquinas en el proceso de cicatrización y cómo puede restablecerse con estos componentes lácteos (**Figura 2**), por otra parte, los resultados en humanos pueden diferir de los obtenidos en modelos animales debido a las diferencias histológicas de la piel entre ambos.

Resultados algo diferentes son los obtenidos por un estudio realizado con un modelo diabético murino con herida, en donde se compararon grupos: control, diabéticos y diabéticos con suplementación con proteínas de suero de leche (100 mg/kg de peso). En relación con el cierre de herida, los ratones suplementados lograron un mayor cierre, quedando abierto solo un 20% al día 13, versus un 40% de los ratones sin suplementación. Respecto al perfil inflamatorio, niveles de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF $\alpha$ , fueron menores en los ratones suplementados, en cambio IL-10, citoquina antiinflamatoria, fue mayor en los ratones diabéticos suplementados [19]. Estos resultados muestran los efectos positivos sobre el perfil inflamatorio y la cicatrización de heridas en un modelo diabético.

Resultados similares se obtuvieron al suplementar a un grupo de ratas con suero de leche en relación 1:1 con la dieta estándar, después de infligir una herida en el lomo. Al día 5, el área de la herida era menor en las ratas suplementadas versus el grupo control, al día 9 el análisis histológico mostró mayor tejido de granulación, mayor depósito de colágeno y angiogénesis en el grupo suplementado versus el control, al día 17 las ratas suplementadas ya contaban con re-epitelización completa a diferencia de las no suplementadas. Además, en las ratas control se presentó más edema e inflamación versus las suplementadas [20]. Un estudio analizó los efectos protectores del consumo de derivados lácteos en un modelo animal. A ratones sin pelo se les administró por vía oral leche fermentada (1,3 g/kg de peso corporal) o concentrado de exopolisacárido (70 mg/kg de peso corporal) durante diez días. Siete días después de que comenzó la intervención se expuso el lomo de los ratones a

una injuria única de UV B (20 mJ/cm<sup>2</sup>), luego de esto se evaluó el daño del DNA, la disminución del grosor del estrato córneo, formación de eritema, sequedad y proliferación epidérmica, observando menor daño en la piel de los ratones suplementados, concluyendo que el efecto protector de la leche fermentada podría deberse en parte a su contenido de exopolisacáridos [21]. Estos resultados muestran propiedades fotoprotectoras de derivados lácteos, teniendo efectos benéficos sobre la piel antes de la aparición del daño.

Otro estudio evaluó los efectos de lactoferrina en un modelo de herida corneal generado por álcali en ratones. Se administró una solución en PBS con una concentración de 62,5 mM de lactoferrina, aplicando el tratamiento 3 veces por día, se evaluó el porcentaje de cierre a las 3, 6, 24 y 72 horas. Los resultados obtenidos muestran una velocidad de cierre mayor en los ratones tratados con lactoferrina, versus el control. Los ratones tratados con este derivado lácteo lograron el cierre total de la herida al día 3. En cuanto al análisis de citoquinas, los ratones tratados con lactoferrina mantuvieron niveles bajos de IL1 $\alpha$  y  $\beta$ , a diferencia del grupo control, ya que estos últimos presentaron elevada expresión de estas citoquinas a las 24 horas [22]. Estos resultados presentan la lactoferrina como un agente promotor de la cicatrización corneal, efecto que no está mediado por el componente proteico de lactoferrina, ya que al tratar con el mismo vehículo con proteínas de suero no se obtuvieron los mismos beneficios.

El kéfir se ha estudiado como un agente promotor de la cicatrización. Se realizó un ensayo de quemadura en ratas, para luego aplicar una pomada a base de kéfir. Las ratas tratadas tuvieron un cierre de herida significativamente mayor al día 7 y 14 (85%) comparado con el grupo control, además el número de neutrófilos, linfocitos y macrófagos fue significativamente menor en el día 7 y 14, y la angiogénesis fue mayor en el grupo tratado con kéfir. En cuanto al análisis de expresión de citoquinas IL-1 $\beta$ , fue



menor en el grupo tratado con kéfir, en cambio el factor de crecimiento transformante  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) y el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF) fue mayor al día 14 en el grupo tratado con kéfir. Por último, evaluaron el contenido de hidroxiprolina en muestras de tejido de las heridas y se cuantificó mayor cantidad en las ratas tratadas con la pomada de kéfir. Estos resultados son una apuesta positiva para diseñar nuevas alternativas terapéuticas que consideren los derivados lácteos como agentes reguladores de la inflamación en el proceso de cicatrización [23].

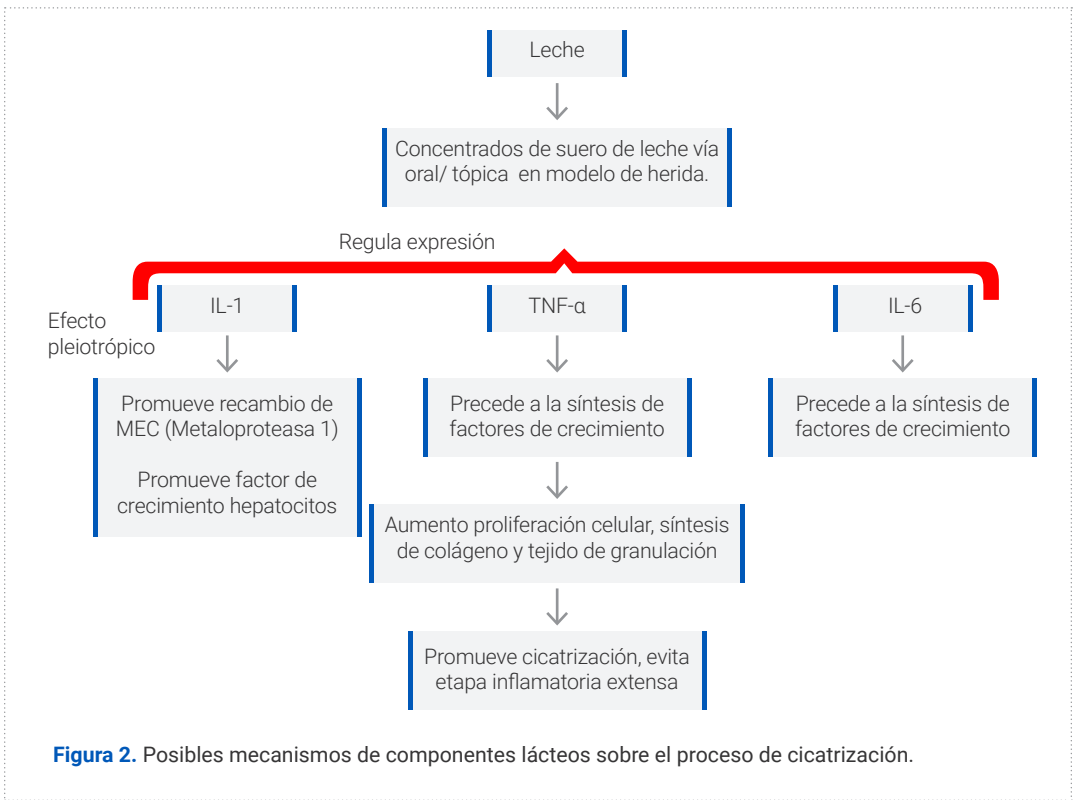
### 3.2. Estudios *in vitro*

La lactoferrina es una glicoproteína de unión al hierro que está presente en la leche. Un estudio realizado en fibroblastos humanos determinó que a una concentración de 1,0  $\mu\text{mol/L}$  de lactoferrina, la contracción de un gel de colágeno en un ensayo de herida fue mayor versus el control. Estos efectos están mediados por la activación de la quinasa regulada extracelular (ERK) 1/2 y la quinasa de cadena ligera de miosina (MLCK), y la posterior elevación de la fosforilación de la cadena ligera de miosina (MLC). Esta vía de activación es dependiente del receptor de lipoproteínas de baja densidad, que está regulando además otros procesos intracelulares [24].

Para evaluar los efectos antiinflamatorios de la leche y sus derivados, fibroblastos gingivales humanos fueron tratados con leche de vaca pasteurizada y subproductos para luego provocarles una respuesta inflamatoria con IL-1 y TNF- $\alpha$ . Los resultados mostraron que la leche pasteurizada, yogurt, suero de leche, leche agria y leche en polvo disminuyeron la expresión de citocinas inflamatorias luego de la injuria [25]. Si bien estos resultados son preliminares, ofrecen una posible opción terapéutica para casos de mucositis o úlceras orales. Por otra parte, es relevante recordar que la síntesis de citoquinas proinflamatorias puede ser beneficiosa en

ciertas etapas de la cicatrización como en la primera, debido a que promoverán la síntesis de factores de crecimiento aumentando la proliferación celular, aún así la regulación de estas citoquinas es fundamental (**Figura 2**) debido a que para que se genere la cicatrización efectiva se debe disminuir posteriormente los factores proinflamatorios para continuar con la etapa proliferativa.

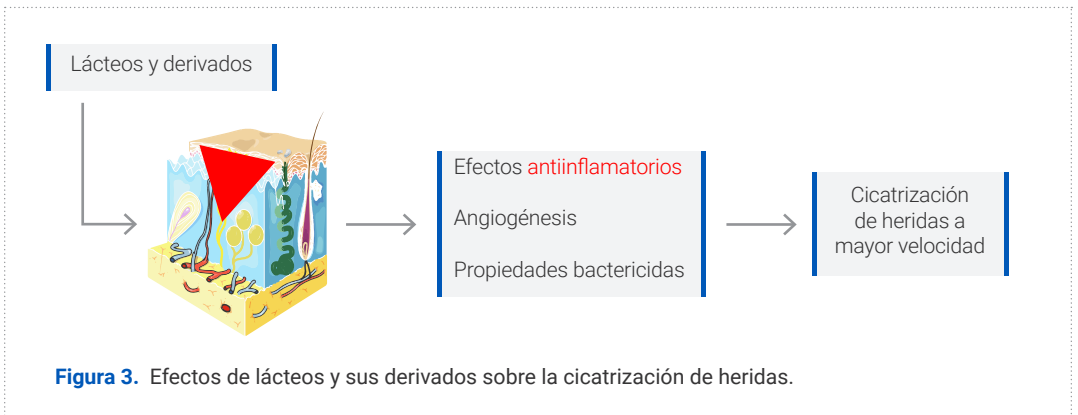
Dentro de las opciones terapéuticas lácteas más novedosas que se vislumbran para el futuro está el uso de biopolímeros. Una mezcla entre un polímero llamado policaprolactona con proteínas de leche se efectúa para entregarle mayor flexibilidad al producto resultante. Se mezcló lactoferrina y proteínas de suero de leche en diferentes concentraciones con el polímero. Luego, para determinar su efectividad se utilizó en un modelo *in vitro* de piel con queratinocitos y fibroblastos humanos mostrando como resultado que un biopolímero confeccionado con un 0,25% de lactoferrina y proteínas de suero de leche generó una mayor proliferación, diseminación e infiltración celular versus el armado hecho con nada más que policaprolactona [26], animando a utilizar derivados lácteos para cicatrización y no solo considerarlos por vía alimentaria, sino que también de manera tópica. Otras ideas han surgido con la utilización de derivados lácteos en la generación de biopolímeros, en esa línea un grupo de investigadores generó la hipótesis del uso de lacto-n-neotetraosa tópica para mejorar la cicatrización de heridas crónicas, basado en ensayos *in vitro* e *in vivo*, que indican que este compuesto promueve la respuesta inmune tipo dos, que se relaciona con un aumento en la respuesta antiinflamatoria, la angiogénesis y que posee propiedades bactericidas [27].



#### 4. Conclusión

Los productos lácteos y sus derivados ofrecen una alternativa terapéutica de fácil acceso que invita a ser estudiada con mayor atención debido a los efectos mostrados en este capítulo (**Figura 3**), tanto en estudios *in vitro*, como *in vivo*. Investigaciones en humanos con heridas crónicas deben ser realizadas para

obtener resultados más certeros con respecto a estos compuestos, pero la dificultad de contar con sujetos con similares características y úlceras es un desafío. El consumo oral como la aplicación tópica de componentes lácteos entregan una alternativa válida para el uso de estos compuestos que actuarán como mediadores de la inflamación y deben ser considerados en futuras investigaciones.



## Referencias

1. Situm, M. y cols. Chronic wounds as a public health problem. *Acta. Med. Croat.* 2014;68:5-7.
2. Sor, H. y cols. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur. Surg. Res.* 2017;58:81-94.
3. Han, G. y Ceilley, R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Ad. Ther.* 2017;34:599-610.
4. Martin, P. y Nunan, R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br. J. Dermatol.* 2015;173:370-8.
5. Eming, S. y cols. Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Sci. Transl. Med.* 2014;6:265Sr6.
6. Demidova-Rice, T. y cols. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care. *Adv. Ski. Wound Care.* 2012;25:304-14.
7. Hesketh, M. y cols. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1545.
8. Kim, H. y cols. Exosome-guided phenotypic switch of M1 to M2 macrophages for cutaneous wound healing. *Adv. Sci.* 2019;6:1900513.
9. Taj Khan, I. y cols. Antioxidant properties of Milk and dairy products: a comprehensive review of the current knowledge. *Lipids Heal. Dis.* 2019;18:41.
10. Najgebauer-Lejko, D. y Sady, M. Estimation of the antioxidant activity of the commercially available fermented milks. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 2015;14:387-96.
11. Burton, K. y cols. Modulation of the peripheral blood transcriptome by the ingestion of probiotic yoghurt and acidified milk in healthy, young men. *PLoS One.* 2018;13: e0192947.
12. Gjevestad, G. y cols. Consumption of protein-enriched milk has minor effects on inflammation in older adults-A 12-week double-blind randomized controlled trial. *Mech. Ageing Dev.* 2017;162:1-8.
13. Ulven, S. y cols. Milk and dairy product consumption and inflammatory biomarkers: an updated systematic review of randomized clinical trials. *Adv. Nutr.* 2019;10:S239-50.
14. Paquet, P. y Piérard, G.E. Interleukin-6 and the skin. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996;109:308-17.
15. Gillery, P. y cols. Interleukin-4 stimulates collagen gene expression in human fibroblast monolayer cultures. Potential role in fibrosis. *FEBS Lett.* 1992;302:231-4.
16. Engelhardt, E. y cols. Chemokines IL-8, GROalpha, MCP-1, IP-10, and Mig are sequentially and differentially expressed during phase-specific infiltration of leukocyte subsets in human wound healing. *Am. J. Pathol.* 1998;153:1849-60.
17. Hemmati, A. y cols. Wound healing property of milk in full thickness wound model of rabbit. *Int. J. Surg.* 2018;54:133-40.
18. Abdel-Salam, B. Modulatory effect of whey proteins in some cytokines involved in wound healing in male diabetic albino rats. *Inflammation.* 2014;37:1616-22.
19. Badr, G. y cols. Treatment of diabetic mice with undenatured whey protein accelerates the wound healing process by enhancing the expression of MIP-1 $\alpha$ , MIP-2, KC, CX3CL1 and TGF- $\beta$  in wounded tissue. *BMC Immunol.* 2012;13:32.
20. Saglitan, A. y cols. Effects of dietary supplementation with whey proteins on surgical wound healing in rats. *Rev. Méd. Vét.* 2010;161:455-62.
21. Morifuji, M. y cols. Exopolysaccharides isolated from milk fermented with lactic acid bacteria prevent ultraviolet-induced skin damage in hairless mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:E146.
22. Pattamatta, U. y cols. Bovine lactoferrin promotes corneal wound healing and suppresses IL-1 expression in alkali wounded mouse cornea. *Curr. Eye. Res.* 2013;38: 1110-7.
23. Oryan, A. y cols. Kefir accelerates burn wound healing through inducing fibroblast cell migration in vitro and modulating the expression of IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 1, and bFGF genes in vivo. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2019;11:874-86.
24. Takayama, Y. and Takezawa, T. Lactoferrin promotes collagen gel contractile activity of fibroblasts mediated by lipoprotein receptors. *Biochem. Cell. Biol.* 2006;84:268-74.
25. Panahipour, L. y cols. The anti-inflammatory effect of milk and dairy products on periodontal cells: an in vitro approach. *Clin. Oral Investig.* 2019;23:1959-66.
26. Hewitt, E. y cols. Melt-electrowriting with novel milk protein/PCL biomaterials for skin regeneration. *Biomed. Mater.* 2019;14:055013.
27. Farhdihosseiniabadi, B. y cols. Inducing type 2 immune response, induction of angiogenesis, and anti-bacterial and anti-inflammatory properties make Lacto-n-Neotetraose (LNNt) a therapeutic choice to accelerate the wound healing process. *Med. Hypotheses.* 2019;3:109389.



## SECCIÓN 5

Lácteos: Salud muscular y ósea

## LÁCTEOS Y LACTANCIA MATERNA: EFECTO EN LA FISIOLÓGÍA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

José Luis Bucarey T. <sup>1</sup> y Alejandra Espinosa E. <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Campus San Felipe, Universidad de Valparaíso.

<sup>2</sup>Departamento de Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>3</sup>Center for Studies of Exercise, Metabolism and Cancer (CEMC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### Resumen

---

El músculo esquelético posee funciones múltiples en el organismo humano, dentro de las que destacan la movilidad y el control metabólico del organismo. Lo anterior requiere que en las distintas etapas del desarrollo de la vida del individuo mantenga su masa y estructura. La incorporación de lácteos como fuente de sustratos nutricionales para el desarrollo del músculo esquelético es fundamental. Esta revisión tiene por objetivo mostrar evidencia científica sobre el papel de los lácteos como fuente de aminoácidos, ácidos grasos e hidratos de carbono, los cuales participan en el desarrollo del músculo esquelético en los inicios de la vida y la mantención de este en el período de envejecimiento. La evidencia mostrada en esta revisión apunta a que los componentes nutricionales aportados por los lácteos y la lactancia favorecen la proliferación de las células mioblastos, la síntesis de proteínas de la maquinaria contráctil y la fortaleza de la unión neuromuscular en los inicios de la vida. En la vida adulta, los aportes de la suplementación con lácteos parecen potenciar los efectos del ejercicio sobre la fuerza y resistencia muscular. Por otra parte, variados componentes de la leche propician el enlentecimiento del proceso de sarcopenia asociada al envejecimiento. Concluimos finalmente que la salud del músculo esquelético a lo largo de la vida de un individuo puede potenciarse con la ingesta permanente de productos lácteos.

#### Palabras claves:

Sarcopenia, lactancia, resistencia muscular, envejecimiento.

### 1. Introducción

---

El músculo esquelético compone el 40% de la masa muscular del organismo. Su unidad

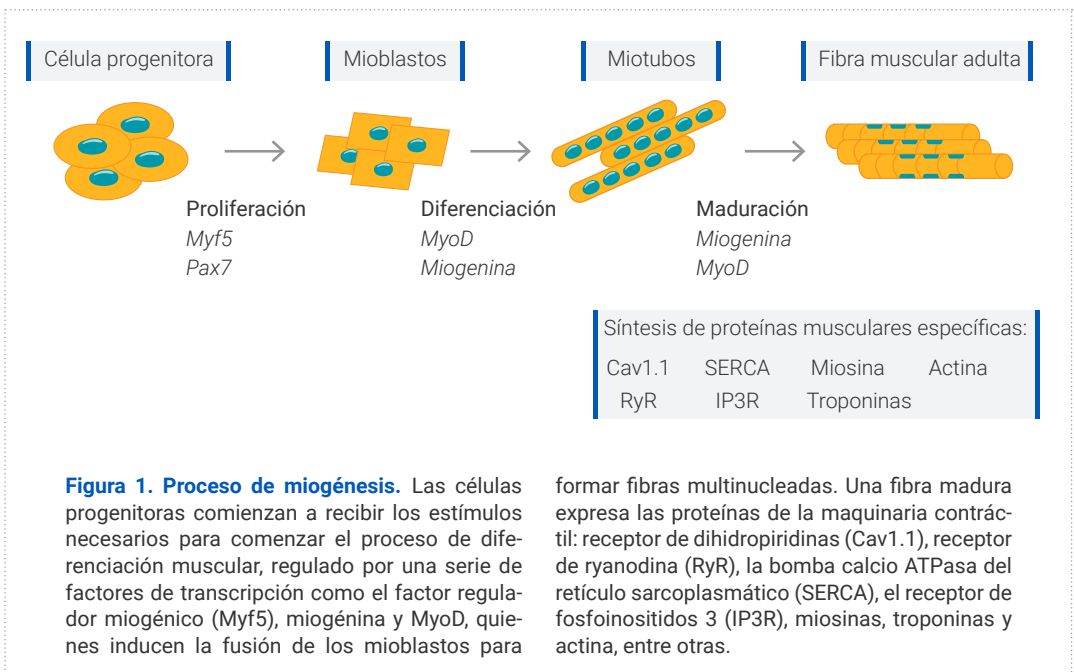
funcional básica es el sarcómero, el que se encarga del proceso de excitación-contracción (E-C), lo que genera la movilidad del músculo [1–3]. Junto a su función motriz, también participa

del control metabólico, regulando la glicemia postprandial a través del ingreso de glucosa desde el medio extracelular hacia el interior de la fibra muscular [4]. El músculo esquelético es un órgano capaz de oxidar tanto la glucosa como los ácidos grasos para mantener concentraciones adecuadas de ATP, con el propósito de obtener energía para el proceso contráctil. Esta función metabólica se pierde frente a condiciones como la obesidad y el envejecimiento [5,6]. Al respecto, este capítulo tiene por objetivo mostrar la evidencia científica sobre el papel de una nutrición suplementada con productos derivados de la leche como fuente de aminoácidos, ácidos grasos e hidratos de carbono, sumada a otros elementos nutricionales específicos, que condicionan el buen desarrollo y función del músculo esquelético, tanto en los inicios de la vida como en el período de envejecimiento.

## 2. Etapas del desarrollo del músculo esquelético

La formación del tejido muscular comienza

durante el desarrollo embrionario, etapa en la cual la nutrición materna le ofrecerá al embrión los componentes esenciales para la proliferación adecuada de las células comprometidas al linaje muscular. La primera etapa o miogénesis temprana, se origina de la condensación del mesodermo paraxial en estructuras epiteliales llamadas somitas, las cuales se diferencian hacia el esclerotoma, que dará lugar al desarrollo del cartílago y del hueso de la columna vertebral y de las costillas. La zona dorsolateral de las somitas originará el dermomiótoma, que posteriormente se diferenciará en células progenitoras de músculo esquelético y de la dermis [7,8]. Posteriormente, las células progenitoras de músculo esquelético responden a diferentes factores de crecimiento y diferenciación para formar la fibra madura. El proceso se muestra en la (Figura 1). La miogénesis primaria se desarrolla entre la 8a y 10a semana de gestación. Posteriormente, las fibras secundarias, se adosan a las primarias y comienzan a crecer de manera longitudinal, esta es la etapa fetal del desarrollo del músculo esquelético y ocurre entre la semana 10 y 18 del desarrollo del feto. En esta etapa se transcriben los llamados factores musculares miogénicos [9–11].



**Figura 1. Proceso de miogénesis.** Las células progenitoras comienzan a recibir los estímulos necesarios para comenzar el proceso de diferenciación muscular, regulado por una serie de factores de transcripción como el factor regulador miogénico (*Myf5*), *miogénina* y *MyoD*, quienes inducen la fusión de los mioblastos para

formar fibras multinucleadas. Una fibra madura expresa las proteínas de la maquinaria contráctil: receptor de dihidropiridinas (*Cav1.1*), receptor de ryanodina (*RyR*), la bomba calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico (*SERCA*), el receptor de fosfoinosítidos 3 (*IP3R*), miosinas, troponinas y actina, entre otras.

### 3. Regulación del metabolismo y estrategias nutricionales

La regulación de la síntesis de moléculas energéticas en el organismo se realiza principalmente por el control de tres órganos: el tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético, pero este último será el foco de atención en este capítulo [12]. El músculo esquelético utiliza energía para generar el movimiento a través de la oxidación de glucosa y grasas, por una parte, pero también es capaz de almacenar lípidos y, en menor grado, glucógeno, con el fin de contar con reservas energéticas [13]. La insulina, hormona peptídica liberada por el páncreas en respuesta a hiperglicemia, es capaz de unirse a sus receptores específicos presentes en el túbulo T del sarcolema, estimulando tanto la entrada de glucosa, como la de ácidos grasos a la fibra muscular [3]. Es relevante buscar estrategias nutricionales que mantengan las funciones metabólicas de manera adecuada, con el propósito de evitar o contrarrestar los efectos deletéreos de enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes tipo 2 o la obesidad. Dada la relevancia del músculo en el metabolismo sistémico, desde las primeras etapas de la vida es necesario consumir alimentos que entreguen los nutrientes esenciales para el desarrollo de la masa muscular y su soporte óseo. La alimentación exclusiva con leche materna en los primeros meses del lactante es crucial, ya que aporta elementos esenciales de manera balanceada para el desarrollo tanto de los huesos como del músculo esquelético [14]. Una alimentación con leche materna por más de 6 meses condiciona al individuo a un mejor desarrollo motor en la infancia y pubertad [15,16]. Junto al gran aporte nutricional que ofrece la lactancia materna al recién nacido y lactante, también es relevante la función protectora, mediante el fortalecimiento de la inmunidad y la protección contra enfermedades metabólicas, en las cuales el músculo esquelético posee

un papel preponderante. A pesar de que la composición de la leche materna cambia en el curso de la lactancia, esta proporciona proteínas antimicrobianas como perforinas y granzimas, inmunoglobulinas, incluso células del sistema inmune [17]. Existe una fuerte evidencia epidemiológica que ha demostrado que la lactancia materna confiere protección contra el desarrollo de enfermedades metabólicas como la obesidad en períodos posteriores de la vida, probablemente mediante mecanismos epigenéticos [18,19]. La leche materna contiene leptina, hormona que predispone a un fenotipo delgado y que la resistencia a esta predispone a un fenotipo de obesidad. La concentración de leptina de la leche materna promovería un aumento en la termogénesis mediante la activación del eje leptina-quinasa activada por AMP cíclico (AMPK) en los músculos esqueléticos de tipo oxidativos, potenciando la oxidación de lípidos como también la entrada de glucosa a la fibra muscular [20,21]. Otros factores con actividad biológica presentes en la leche humana materna son: adiponectina, proteína de unión a ácidos grasos adipocítico y la proteína de unión a ácidos grasos epidérmicos, todos ellos involucrados en el metabolismo lipídico [22,23]. Dentro de los macronutrientes que aporta la leche materna, se encuentra un 7% de carbohidratos, 5% de lípidos, 0,9% de proteínas y 0,2% de minerales. Los ácidos grasos en forma de triglicéridos ocupan el 98-99% de las grasas totales de la leche humana, los cuales presentan patrones diferentes en cuanto a la composición de ácidos grasos, los que dependen entre otros factores, de la etnia, el tipo de alimentación o factores sociodemográficos de la madre [23,24]. Aportados en la leche, estos poseen una alta biodisponibilidad a nivel intestinal, lo que favorece su absorción. Los lípidos aportados por la leche representan más del 50% de la ingesta diaria de energía del lactante, además de permitir la regulación de las funciones celulares, la comunicación intracelular y la modulación epigenética del genoma. La leche humana posee

triglicéridos ricos en ácidos grasos saturados como el ácido palmítico, el que se ubica en posición sn-2 en el triglicérido, facilitando de esta forma su absorción a nivel intestinal [25]. Dentro de los ácidos grasos monoinsaturados, el ácido oleico (C18:1n-9, OA) es el más abundante en la leche materna. Con respecto a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA) de la serie n-6, como el ácido  $\gamma$ -linolénico (C18:3n-6, GLA) y ácido araquidónico (C20:4n-6, ARA) y los ácidos eicosapentaenoico (C20:5n-3, EPA) y ácido docosahexaenoico (C22:6n-3, DHA) de la serie n-3, respectivamente, podemos mencionar que su aporte en la leche materna estará dado por el tipo de alimentación y por el nivel de las desaturadas de ácidos grasos de la madre [26]. Tanto EPA como DHA son de gran importancia en el desarrollo de la fibra muscular. Sin embargo, recientemente se ha descrito que un exceso en el aporte tanto de EPA como DHA en la leche materna puede generar una inhibición en el proceso de miogénesis como de diferenciación muscular. Estos datos deben ser considerados al momento de elegir fórmulas lácteas utilizadas en reemplazo de la leche materna [27,28].

#### 4. Efecto de la obesidad gestacional sobre el músculo esquelético

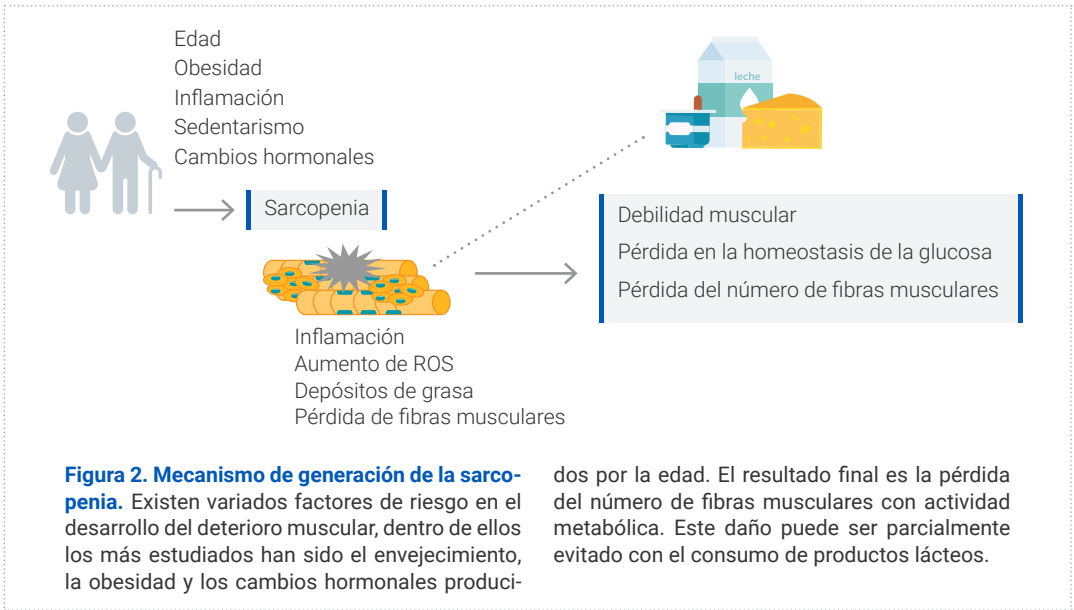
Actualmente, las cifras de obesidad materna en los países desarrollados y en vías de desarrollo se han elevado alarmantemente. En una madre desnutrida se genera un efecto perjudicial en la miogénesis fetal, traduciéndose en una menor masa muscular al momento del nacimiento [29]. Considerando que tanto para miocitos como para adipocitos existe un precursor mesenquimático común, la obesidad generaría un ambiente que favorece el desarrollo del linaje adipogénico a expensas de la miogénesis en la descendencia en desarrollo [30]. La suplementación alimentaria con leche humana en ratas mejora

el metabolismo de la glucosa y los lípidos, disminuyendo los marcadores de inflamación, tanto séricos como tisulares [31]. El consumo de leche materna mejora los parámetros asociados al desbalance en la homeostasis de la glucosa, mejorando marcadores de resistencia a la insulina y la prueba de tolerancia a la glucosa [31].

#### 5. Envejecimiento y sarcopenia

El envejecimiento se caracteriza por ir acompañado de la pérdida progresiva de la masa muscular [32]. La sarcopenia, que se define como la pérdida de masa muscular relacionada con la edad, se acompaña de la pérdida de fuerza, puede ir asociada a discapacidad física, aumento de las caídas y menor tolerancia a la glucosa. Desde los 30 años de vida la masa muscular esquelética comienza a descender, lo que conlleva de manera gradual a una resistencia a la insulina basal [33]. Cambios hormonales propios del proceso de envejecimiento afectan el músculo esquelético. Los estrógenos en la mujer y la testosterona en el hombre son estímulos que pueden activar las células satélites, las cuales son células en estado de reposo, que se encuentran adosadas a las fibras musculares y que poseen potencial proliferativo y de diferenciación, ellas participan de manera activa en procesos de regeneración muscular, propiciando la regeneración muscular [34]. La Figura 2 menciona los mecanismos involucrados en el desarrollo de sarcopenia, los cuales pueden contrarrestarse con el consumo de productos lácteos, como se podrá apreciar en la siguiente sección.





## 6. Nutrición basada en lácteos contra la sarcopenia

Los productos lácteos son una de las principales fuentes de calcio, magnesio, fósforo, potasio, zinc, selenio, vitamina A, riboflavina, vitamina B12 y ácido pantoténico, entre otros elementos [35,36]. Componentes que participan de manera directa y/o indirecta en la conservación tanto de la densidad mineral ósea como de la estructura funcional del músculo esquelético (**Figura 3**). Dentro de los productos lácteos que ofrecen la mayor cantidad de proteínas se encuentra el queso, aportando 24,9 g/100 g comparado con la leche que aporta 3 g/100 g. Con respecto al aporte de calcio, el queso también lidera la lista respecto a otros productos como la leche o el yogurt, aportando con 721 mg/100 g comparado con la leche que entrega 120 mg/100 g [37]. Mujeres que consumían 2,2 porciones de lácteos (leche, queso o yogurt) al día o más, presentaron una masa ósea apendicular total y cortical significativamente más alta en comparación con mujeres que ingerían menos de 1,5 porciones al día [38]. El equilibrio entre la entrega de calcio, fosfato inorgánico, proteínas y vitamina D, que ofrecen los productos lácteos parecen reducir la resorción y

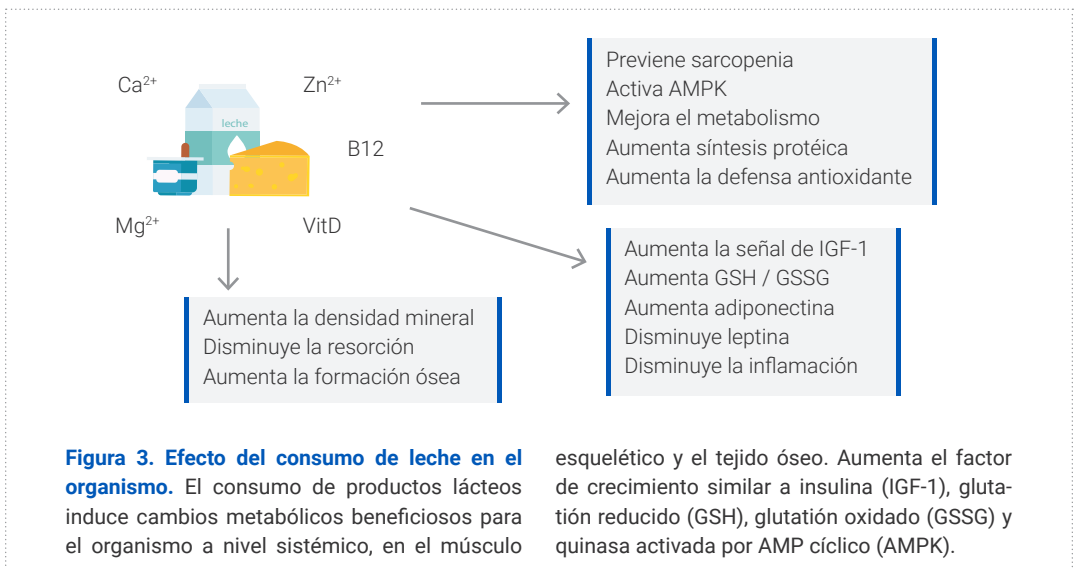
aumentar la formación ósea.

Con respecto a la ingesta de proteínas, la literatura muestra evidencia que sugiere que las dietas hipocalóricas con un alto contenido de proteínas generan un aumento de la masa muscular, a diferencia de dietas hipocalóricas con bajo contenido de proteínas las que disminuyen la masa muscular [39]. Al respecto, la proteína láctea es una buena fuente de aminoácidos esenciales para la síntesis de proteínas, ayudando a la conservación de la masa muscular metabólicamente activa durante la pérdida de tejido debido a lesión muscular [40]. Estas propiedades se basan en el hecho de que los productos lácteos y, especialmente la leche de vaca, contienen caseína y proteínas de suero, comúnmente en una proporción de 3: 1 (caseína: suero). La administración de caseína por sí sola puede aumentar la concentración de aminoácidos en suero y ayudan al proceso de reparación del daño muscular antes mencionado. Se ha observado una serie de efectos antioxidantes de  $\alpha$ -caseínas,  $\beta$ -caseínas y  $\beta$ -lactoglobulina las que pueden mitigar el daño relacionado con el envejecimiento inducido por el estrés oxidativo al inhibir la senescencia celular y el aumento de la diferenciación y maduración de los mioblastos [41-43] (**Figura 3**). El consumo de productos lácteos en adultos mayores puede re-

ducir el riesgo de sarcopenia, sobre todo en quienes consumen leche y yogurt de bajo contenido en grasa, en ellos mejora la masa muscular cuando la proteína láctea se incorpora de manera regular a la dieta [36]. En un estudio realizado a hombres mayores de 60 años, a quienes se les administró caseinato, el que contiene la mezcla de aminoácidos presentes en la leche, se les midió el nivel de síntesis de proteínas musculares después de 3 horas de aplicarse un protocolo de ejercicio. Estos hombres lograron sintetizar más proteínas musculares que el control que recibió una bebida rica en carbohidratos [44]. Uno de los factores que puede empeorar la degeneración muscular es la hospitalización. En pacientes hospitalizados, la recuperación de la fuerza muscular es lenta luego de estos periodos de inactividad física. Un estudio evaluó el efecto de la administración de una bebida láctea en base a leche enriquecida con proteínas de suero (10,5 g) y caseína (0,5%) en estos pacientes, observándose que mejoró la resistencia muscular al ejercicio [45]. La adición de 210 g/día de queso ricota por 12 semanas a un grupo de adultos mayores que presentaban sarcopenia mejoró la masa de músculo esquelético apendicular, que corresponde a la suma de la masa magra de las piernas y los brazos, y el rendimiento físico [46].

Los derivados de la leche también son una fuente importante de vitamina D activa o

1,25(OH)2D3 con una adecuada biodisponibilidad. A medida que el individuo envejece, sus requerimientos de vitamina D son mayores. En la salud del músculo esquelético, el balance de vitamina D es crucial ya que ejerce un papel fisiológico en la absorción de calcio y fósforo a nivel del intestino. Cortes histológicos de tejido muscular de individuos con deficiencia de vitamina D revelan espacios interfibrilares agrandados e infiltración de gránulos de grasa, fibrosis y glucógeno que reflejan daño [47]. El músculo esquelético responde a la acción de la 25(OH)D3 o de 1,25(OH)2D3 mediante una acción genómica y una no genómica, aumentando la síntesis de proteínas musculares [48,49] (**Figura 3**), lo que ayudaría a contrarrestar los efectos de la sarcopenia. La revisión sistemática realizada por Cuesta-Triana y cols. 2019, aborda alguno de los mecanismos sugeridos, que explican la relación entre el consumo de productos lácteos y los buenos resultados obtenidos en el control de la sarcopenia [36]. Por lo tanto, la ingesta de lácteos puede retrasar la sarcopenia y la pérdida ósea, mediante *i)* el aumento en la síntesis de proteínas musculares, *ii)* mejorando el balance nitrogenado del organismo, y *iii)* el aumento de la reabsorción de calcio [36] (**Figura 3**). Todos estos son antecedentes que permiten indicar que en el envejecimiento el consumo de lácteos contribuye a prevenir el deterioro de la masa muscular.



**Figura 3. Efecto del consumo de leche en el organismo.** El consumo de productos lácteos induce cambios metabólicos beneficiosos para el organismo a nivel sistémico, en el músculo

esquelético y el tejido óseo. Aumenta el factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1), glutatión reducido (GSH), glutatión oxidado (GSSG) y quinasa activada por AMP cíclico (AMPK).

## 7. Lácteos contra los trastornos metabólicos y hormonales del músculo esquelético

Los productos lácteos ejercen un importante efecto metabólico en el individuo, el que se relaciona con implicancias directas en el músculo esquelético. Se ha demostrado que la administración de leche de cabra a ratas obesas reduce los niveles de hemoglobina glicosilada, de triglicéridos y la intolerancia a la glucosa. En el músculo esquelético es capaz de mantener activada la vía de la proteína quinasa A activada por AMPc [50]. Estudios realizados en adultos obesos sugieren que el consumo de leche se correlaciona de manera positiva con la concentración de calcio sérico y de manera negativa con el IMC [51]. La incorporación de alrededor de 200 g/día de queso ricota a la alimentación tradicional de adultos mayores es capaz de fortalecer la fuerza muscular del individuo [36]. El consumo diario de yogurt bajo en grasa, en dosis de 80 a 125 g se asocian a un riesgo menor de desarrollar sarcopenia, síndrome metabólico y diabetes tipo 2 [35]. El consumo elevado de leche ejerce efectos sobre el eje somatotrópico, estimulándolo en múltiples niveles lo que eleva las concentraciones de hormona del crecimiento (GH) y del IGF-1. Este último posee efectos hipertróficos sobre el músculo esquelético, aumentando las señales de Ca<sup>2+</sup> intracelulares [52]. Cuando las tasas de síntesis y degradación de proteínas musculares aumentan, se requiere una nutrición adecuada para facilitar el proceso de recuperación. Se ha postulado que el aporte de aminoácidos a partir de la leche, tales como la arginina, lisina y ornitina, puede estimular la liberación de GH y de IGF-1, lo que podría ayudar en la salud del músculo esquelético a través del aumento en la síntesis proteica [53].

Recientemente, se ha demostrado que la leche de burra también tendría efectos beneficiosos para el músculo [31]. Al respecto, en el músculo esquelético, la alimentación con leche de burra en ratas produce un aumento en la ra-

zón GSH/GSSG, un aumento en la oxidación de ácidos grasos a nivel mitocondrial, reducción de mediadores inflamatorios, y mejoramiento del metabolismo de la glucosa a través del aumento de los niveles de adiponectina y disminución de leptina [31]. Al respecto, la leche de burra tendría una buena tolerancia digestiva, menor respuesta alérgica, mejor relación n-6/n-3 PUFA y un menor contenido de colesterol [54-57]. Sin embargo, es necesario continuar con más estudios. Finalmente, es importante indicar que la fortaleza de los productos lácteos se obtiene debido a la integración de todos los componentes que contiene ya que los resultados no serían igual de beneficiosos ingiriendo los diversos constituyentes de manera separada.

## 8. Conclusión

El fomento de la lactancia y la adición de proteínas lácteas en la alimentación son cruciales para un buen desarrollo y mantención del tejido muscular esquelético. El número de fibras musculares con que nace un individuo puede condicionar su metabolismo e incluso impactar en la calidad de vida en la vejez. El consumo de lácteos durante la adultez permite mejorar el rendimiento físico y atenuar la pérdida de la fuerza muscular a medida que se envejece. Los mecanismos por los cuales se produce esta acción tienen relación con el aumento en la concentración sérica de calcio, magnesio, vitamina D, además de aminoácidos y péptidos con buena biodisponibilidad, todos compuestos claves en la mantención de la estructura contráctil de músculo esquelético y el fortalecimiento de la densidad mineral del hueso. La estimulación de la síntesis de proteínas musculares por medio de los variados constituyentes aportados por la ingesta de productos lácteos permite que el músculo esquelético combata el proceso de sarcopenia obesogénica que afectaría a un alto número de adultos mayores.

## Agradecimientos

La elaboración del presente manuscrito fue gracias a los proyectos del Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONDECYT) folios 1181798 y 1181774.

## Referencias

- Flucher, B.E. y cols. Development of the excitation-contraction coupling apparatus in skeletal muscle: association of sarcoplasmic reticulum and transverse tubules with myofibrils. *Dev. Biol.* 1993;160: 135-47.
- Stern, M.D. y cols. Local control model of excitation-contraction coupling in skeletal muscle. *J. Gen. Physiol.* 1997;110:415-40.
- Kiens, B. Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiol. Rev.* 2006;86:205-43.
- O'Neill, B.T. y cols. Differential Role of Insulin/IGF-1 Receptor Signaling in Muscle Growth and Glucose Homeostasis. *Cell. Rep.* 2015;11:1220-35.
- Kelley, D.E. Skeletal muscle fat oxidation: timing and flexibility are everything. *J. Clin. Invest.* 2005;115:1699-1702.
- Wicks, S.E. y cols. Impaired mitochondrial fat oxidation induces adaptive remodeling of muscle metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015;112:E3300-3309.
- Dequéant, M.-L. y cols. Segmental patterning of the vertebrate embryonic axis. *Nat. Rev. Genet.* 2008;9:370-82.
- Bismuth, K. y cols. Genetic regulation of skeletal muscle development. *Exp. Cell Res.* 2010;316:3081-86.
- Draeger, A. y cols. Primary, secondary and tertiary myotubes in developing skeletal muscle: a new approach to the analysis of human myogenesis. *J. Neurol. Sci.* 1987;81:19-43.
- Lee, H. y cols. Identification of Small Molecules Which Induce Skeletal Muscle Differentiation in Embryonic Stem Cells via Activation of the Wnt and Inhibition of Smad2/3 and Sonic Hedgehog Pathways. *Stem. Cells.* 2016;34:299-310.
- Ganassi, M. y cols. Myogenin promotes myocyte fusion to balance fibre number and size. *Nat. Commun.* 2018;9:4232.
- Shimizu, N. y cols. A muscle-liver-fat signalling axis is essential for central control of adaptive adipose remodelling. *Nat. Commun.* 2015;6:6693.
- Meex, R.C.R. y cols. Modulation of myocellular fat stores: lipid droplet dynamics in health and disease. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009;297:R913-24.
- Geddes, D. y cols. Breastfeeding and Human Lactation. *Nutrients* 2019;11.
- Pires, S.C. y cols. Influence of the duration of breastfeeding on quality of muscle function during mastication in preschoolers: a cohort study. *BMC Public Health* 2012;12:934.
- Grace, T. y cols. Breastfeeding and motor development: A longitudinal cohort study. *Hum. Mov. Sci.* 2017;51:9-16.
- Twigger, A.-J. y cols. Expression of Granulysin, Perforin and Granzymes in Human Milk over Lactation and in the Case of Maternal Infection. *Nutrients* 2018;10.
- Pauwels, S. y cols. The Influence of the Duration of Breastfeeding on the Infant's Metabolic Epigenome. *Nutrients* 2019;11.
- Rito, A.I. y cols. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI 2015/2017. *Obes. Facts.* 2019;12:226-43.
- Pico, C. y cols. Perinatal programming of body weight control by leptin: putative roles of AMP kinase and muscle thermogenesis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:1830S-37S.
- Wolsk, E. y cols. The role of leptin in human lipid and glucose metabolism: the effects of acute recombinant human leptin infusion in young healthy males. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:1533-44.
- Bronsky, J. y cols. Adiponectin, adipocyte fatty acid binding protein, and epidermal fatty acid binding protein: proteins newly identified in human breast milk. *Clin. Chem.* 2006;52:1763-70.
- George, A.D. y cols. Human Milk Lipidomics: Current Techniques and Methodologies. *Nutrients* 2018;10.
- Miliku, K. y cols. Human milk fatty acid composition is associated with dietary, genetic, sociodemographic, and environmental factors in the CHILd Cohort Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 110:1370-83.
- Tomarelli, R.M. y cols. Effect of positional distribution on the absorption of the fatty acids of human milk and infant formulas. *J. Nutr.* 1968;95:583-90.
- Mazzocchi, A. y cols. The Role of Lipids in Human Milk and Infant Formulae. *Nutrients* 2018;10.
- Hsueh, T.-Y. y cols. Effect of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid on Myogenesis and Mitochondrial Biosynthesis during Murine Skeletal Muscle Cell Differentiation. *Front. Nutr.* 2018;5:15.
- Zhang, J. y cols. EPA and DHA Inhibit Myogenesis and Downregulate the Expression of Muscle-related Genes in C2C12 Myoblasts. *Genes (Basel)* 2019;10: pii: E64.

29. Bayol, S.A. y cols. Growing healthy muscles to optimise metabolic health into adult life. *J. Dev. Orig. Health. Dis.* 2014;5:420-34.
30. Tong, J.F. y cols. Maternal obesity downregulates myogenesis and beta-catenin signaling in fetal skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009;296:E917-24.
31. Trinchese, G. y cols. Human Milk and Donkey Milk, Compared to Cow Milk, Reduce Inflammatory Mediators and Modulate Glucose and Lipid Metabolism, Acting on Mitochondrial Function and Oleylethanolamide Levels in Rat Skeletal Muscle. *Front. Physiol.* 2018;9:32.
32. Mathus-Vliegen, E.M.H. Obesity and the elderly. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012;46:533-44.
33. Janssen, I. y cols. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J. Appl. Physiol.* 2000;89:81-88.
34. Batsis, J.A. y cols. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14:513-537.
35. Gil, Á. y cols. Introduction and Executive Summary of the Supplement, Role of Milk and Dairy Products in Health and Prevention of Noncommunicable Chronic Diseases: A Series of Systematic Reviews. *Adv. Nutr.* 2019;10:S67-S73.
36. Cuesta-Triana, F. y cols. Effect of Milk and Other Dairy Products on the Risk of Frailty, Sarcopenia, and Cognitive Performance Decline in the Elderly: A Systematic Review. *Adv. Nutr.* 2019;10:S105-S119.
37. Du, Y. y cols. Advantage of Dairy for Improving Aging Muscle. *J. Obes. Metab. Syndr.* 2019;28:167-74.
38. Radavelli-Bagatini, S. y cols. Dairy food intake, peripheral bone structure, and muscle mass in elderly ambulatory women. *J. Bone Miner. Res.* 2014;29:1691-1700.
39. Trouwborst, I. y cols. Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity. *Nutrients* 2018;10.
40. Aoyama, S. y cols. Effect of different sources of dietary protein on muscle hypertrophy in functionally overloaded mice. *Biochem. Biophys. Rep.* 2019;20:100686.
41. Lacroix, M. y cols. Compared with casein or total milk protein, digestion of milk soluble proteins is too rapid to sustain the anabolic postprandial amino acid requirement. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84:1070-79.
42. Alcantara, J.M.A. y cols. Impact of cow's milk intake on exercise performance and recovery of muscle function: a systematic review. *J. Int. Soc. Sports. Nutr.* 2019;16:22.
43. Kim, Y.-E. y cols. Alpha-Casein and Beta-Lactoglobulin from Cow Milk Exhibit Antioxidant Activity: A Plausible Link to Antiaging Effects. *J. Food Sci.* 2019.
44. Reitelseder, S. y cols. Even effect of milk protein and carbohydrate intake but no further effect of heavy resistance exercise on myofibrillar protein synthesis in older men. *Eur. J. Nutr.* 2019;58:583-95.
45. Gade, J. y cols. Protein-enriched, milk-based supplement to counteract sarcopenia in acutely ill geriatric patients offered resistance exercise training during and after hospitalisation: study protocol for a randomised, double-blind, multi-centre trial. *BMJ. Open.* 2018;8:e019210.
46. Alemán-Mateo, H. y cols. Nutrient-rich dairy proteins improve appendicular skeletal muscle mass and physical performance, and attenuate the loss of muscle strength in older men and women subjects: a single-blind randomized clinical trial. *Clin. Interv. Aging.* 2014;9:1517-25.
47. Yoshikawa, S. y cols. Osteomalacic myopathy. *Endocrinol. Jpn.* 1979;26:65-72.
48. Jackson, A.S. y cols. Vitamin D and skeletal muscle strength and endurance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2013;41:309-16.
49. Wardle, F.C. Master control: transcriptional regulation of mammalian Myod. *J. Muscle Res. Cell. Motil.* 2019;40:211-26.
50. Liu, W. y cols. Goat Milk Consumption Ameliorates Abnormalities in Glucose Metabolism and Enhances Hepatic and Skeletal Muscle AMPK Activation in Rats Fed with High-fat Diets. *Mol. Nutr. Food Res.* 2019;e1900703.
51. Mozaffarian, D. Dairy Foods, Obesity, and Metabolic Health: The Role of the Food Matrix Compared with Single Nutrients. *Adv. Nutr.* 2019;10:917S-23S.
52. Espinosa, A. y cols. IGF-I and insulin induce different intracellular calcium signals in skeletal muscle cells. *J. Endocrinol.* 2004;182:339-52.
53. Barclay, R.D. y cols. The Role of the IGF-1 Signaling Cascade in Muscle Protein Synthesis and Anabolic Resistance in Aging Skeletal Muscle. *Front Nutr.* 2019;6:146.
54. Sarti, L. y cols. Donkey's Milk in the Management of Children with Cow's Milk protein allergy: nutritional and hygienic aspects. *Ital. J. Pediatr.* 2019;45:102.
55. Cunsolo, V. y cols. Proteins and bioactive peptides from donkey milk: The molecular basis for its reduced allergenic properties. *Food Res. Int.* 2017;99:41-57.
56. Martemucci, G. y cols. Fat content, energy value and fatty acid profile of donkey milk during lactation and implications for human nutrition. *Lipids Health Dis.* 2012;11:113.
57. Li, L. y cols. The nutritional ingredients and antioxidant activity of donkey milk and donkey milk powder. *Food Sci. Biotechnol.* 2018;27:393-400.

## LÁCTEOS, ACTIVIDAD FÍSICA Y SU EFECTO SINÉRGICO SOBRE SALUD ÓSEA Y MUSCULAR

María José Arias T. <sup>1,2</sup>, José J. Gil C. <sup>2</sup>, Clarice Maria de Lucena M. <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia 1027, Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Grupo de investigación de Promoción de la aptitud y la salud a través de la actividad física (PROFITH), Instituto Mixto Universitario Deporte y Salud (iMUDS), Departamento de Educación Física y Deportiva, Facultad de Ciencias del Deporte, Universidad de Granada, España.

<sup>3</sup> Departamento de Educación Física, Universidad Federal de Paraíba, João Pessoa, Brasil. Ciudad Universitaria, Castelo Branco, João Pessoa-PB, Brasil.

### Resumen

La adquisición de minerales óseos durante el crecimiento y posterior retención en la vida adulta se relaciona directamente con la ingesta de calcio. La leche y derivados proveen la mayor cantidad de calcio de la dieta en diferentes poblaciones y su consumo, es fundamental para el desarrollo musculoesquelético durante la infancia y la adolescencia. En la actualidad, diversos estudios se han centrado en estudiar la importancia del contenido de calcio y vitamina D de la dieta sobre el pico de masa ósea, junto con su asociación con la composición corporal. En la adultez y en etapas avanzadas, se ha demostrado que el consumo de lácteos está directamente relacionado con la preservación de masa muscular, mejoras en fuerza muscular y disminución de riesgo de fracturas, especialmente en mujeres posmenopáusicas. Como consecuencia, el consumo de leche y derivados siguen siendo una gran estrategia de intervención durante etapas avanzadas, aunque las recomendaciones diarias sobre ingesta versus beneficios aún no han sido determinadas. A pesar de que la promoción del consumo de lácteos a nivel poblacional se ha mantenido como una buena estrategia de intervención a nivel mundial, factores ambientales y comportamentales parecen estar explicando el incremento de osteoporosis y comorbilidades asociadas, importante problema de salud pública durante la vejez.

### Palabras claves:

Lácteos, estilos de vida, tiempo de sedentarismo, masa magra, contenido mineral óseo.

### 1. Introducción

Tradicionalmente, factores de riesgo como

edad, sexo, peso corporal, deficiencias nutricionales de calcio y vitamina D han sido frecuentemente asociadas a la pérdida ósea y muscular en la edad adulta [1-3]. Sin embargo, el incremento

de la osteoporosis y sarcopenia a nivel mundial [4,5], ponen de manifiesto la importancia de los estilos de vida saludables. Al respecto, durante décadas, la recomendación y promoción del consumo de lácteos, fuente de calcio y vitamina D, ha sido una de las grandes estrategias nutricionales para incrementar el pico de masa ósea durante el crecimiento [6], repercutiendo en el riesgo de fracturas y osteoporosis durante la vejez [7]. Interesantemente, la ingesta de proteína dietaria junto con dosis óptimas de calcio, ha sido asociada positivamente con la densidad mineral ósea (DMO) y la masa magra [8]. Sin embargo, el impacto de la ingesta de proteínas de la dieta sobre el calcio y salud ósea, ha sido controversial [9]. Estudios han mostrado que dietas altas en proteínas de diversas fuentes alimentarias, podrían aumentar la acidez local generando un aumento de resorción ósea, excreción urinaria de calcio e incremento en el riesgo de fracturas [10-12]. Interesantemente, los resultados de estos estudios muestran los niveles de resorción ósea, pero no las tasas de formación de hueso [13]. En contraste, resultados de diferentes meta-análisis han concluido que la proteína total de la dieta trabajaría de forma sinérgica con el calcio, mejorando la salud ósea. Este mecanismo estaría mediado por un incremento del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) que incrementaría la absorción de calcio suprimiendo la acción de la hormona paratiroidea, repercutiendo directamente sobre el tejido musculoesquelético [14,15]. No obstante, nueva evidencia ha mostrado que una adecuada ingesta de proteínas lácteas sería importante en la adquisición y mantenimiento de la masa ósea durante la adultez y etapas más avanzadas [16,17].

Numerosa evidencia sostiene que la malnutrición por exceso y alteración de la composición corporal, contribuirían en la disminución de la DMO en niños y adolescentes, posteriormente aumentando el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas y adultos mayores [4,6-8]. El consumo de leche y productos lácteos se ha relacionado a una mantención de masa magra y mejoras de composición corporal, explicada por la alta calidad y digestibilidad de sus proteínas

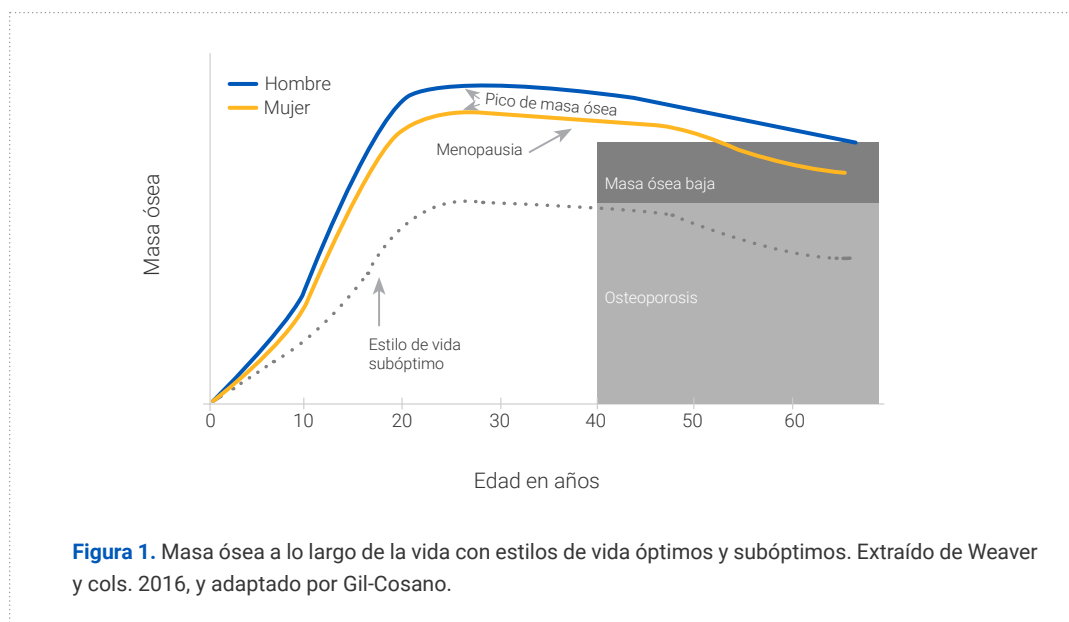
como también por un aumento de la excreción de grasa fecal, reducción de lipogénesis e incremento de lipólisis [3,18,19]. Por lo tanto, en etapas avanzadas, su consumo podría ser muy beneficioso en la prevención de sarcopenia, disminución de inestabilidad y riesgo de fracturas, asociadas a la pérdida de masa activa del cuerpo [3,20]. Sin embargo, a pesar de los diferentes y permanentes esfuerzos a nivel mundial por promover el consumo de leche y sus derivados, otros factores podrían estar explicando la asociación entre un incremento de obesidad junto con alteraciones de salud ósea y muscular, en todos los grupos de edad. En consecuencia, la reducción del tiempo de sedentarismo, el incremento de los niveles de actividad física y un adecuado consumo de leche y derivados, serían unas de las principales estrategias para favorecer la DMO y ganancia de masa magra y fuerza muscular en niños [21,22], mujeres posmenopáusicas y adultos mayores [3,23-25]. El objetivo de este capítulo es identificar los efectos del consumo de lácteos sobre salud ósea y muscular, determinando el efecto sinérgico que tendría una disminución del tiempo de sedentarismo e incremento del nivel de actividad física, durante todas las etapas de la vida.

## 2. Niños y adolescentes

La infancia y la adolescencia son periodos muy importantes para la salud ósea. Nuestro esqueleto adquiere el 80-90% del pico de masa ósea al final de la adolescencia, el cual es considerado el mejor factor protector contra la osteoporosis en edad avanzada [26]. En este sentido, un incremento del 10% en el pico de masa ósea durante esta etapa podría reducir el riesgo de fractura en un 50% y prevenir la aparición de osteoporosis por 13 años [27]. La masa ósea está genéticamente predispuesta en un ~60%, aunque existen factores modificables del estilo de vida, tales como la nutrición balanceada, un adecuado consumo de lácteos y la actividad física, que pueden influenciarlo hasta en un 40% [5].

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) [28], la actividad física es definida como un movimiento corporal producido por la acción muscular voluntaria que aumenta el gasto de energía y engloba los conceptos de “ejercicio físico” y “deporte”. El último informe del Estudio Nacional de Educación Física en Chile, muestra que cerca de la mitad de los niños, niñas y adolescentes tienen

sobrepeso u obesidad [29], lo que junto con una baja prevalencia de niveles adecuados de actividad física (27,4% en niños y 18,9% en adolescentes) según las recomendaciones de la OMS, y una escasa participación deportiva (14,4% en niños y 26,3% en adolescentes), contribuyen a un estilo de vida subóptimo para el desarrollo óseo durante el crecimiento (**Figura 1**).



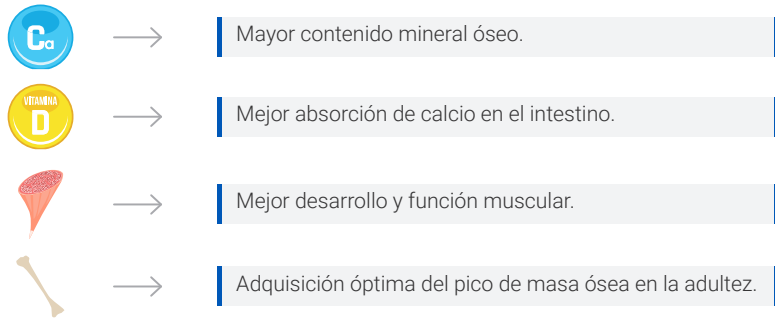
**Figura 1.** Masa ósea a lo largo de la vida con estilos de vida óptimos y subóptimos. Extraído de Weaver y cols. 2016, y adaptado por Gil-Cosano.

Diversas investigaciones respaldan el consumo de lácteos durante la infancia y la adolescencia, debido al importante aporte de energía, macronutrientes y micronutrientes esenciales para el crecimiento y el desarrollo óseo [30]. Al nacer, el esqueleto humano contiene un 2-3% del calcio total de un esqueleto adulto, por tanto, el consumo dietético de este micronutriente será determinante en las tres primeras décadas de vida. Los productos lácteos son la mayor fuente de este mineral en la dieta y su consumo se ha asociado recientemente a un mayor contenido mineral óseo en niños y en adolescentes, mientras que la relación con la estatura no fue concluyente [30]. A pesar de la fuerte evidencia que respalda sus beneficios sobre la salud ósea durante esta etapa (**Figura 2**), el consumo de lácteos ha disminuido en países desarrollados durante las últimas décadas [31], siendo muy baja la propor-

ción de aquellos que cumplen las recomendaciones diarias (RDA) de 2-3 raciones en escolares y 3-4 raciones en adolescentes [32].

Otro micronutriente presente en la leche y sus derivados es la vitamina D, en concreto la vitamina D3 (colecalfiferol). Este micronutriente es esencial para la absorción de calcio en el intestino a través de su forma activa (1,25-[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, calcitriol) [33], aunque son los niveles de 25-hidroxivitamina D (25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, calcidiol) los que mejor reflejan el estado de esta vitamina en nuestro organismo. En este sentido, el consumo de productos lácteos fortificados con colecalfiferol [34], así como la suplementación con colecalfiferol ( $\geq 1.500$  IU/día) [35] parecen ser efectivos para elevar los niveles de calcidiol en la población infantil, los cuales se asocian con el pico de masa ósea en la adultez [36].

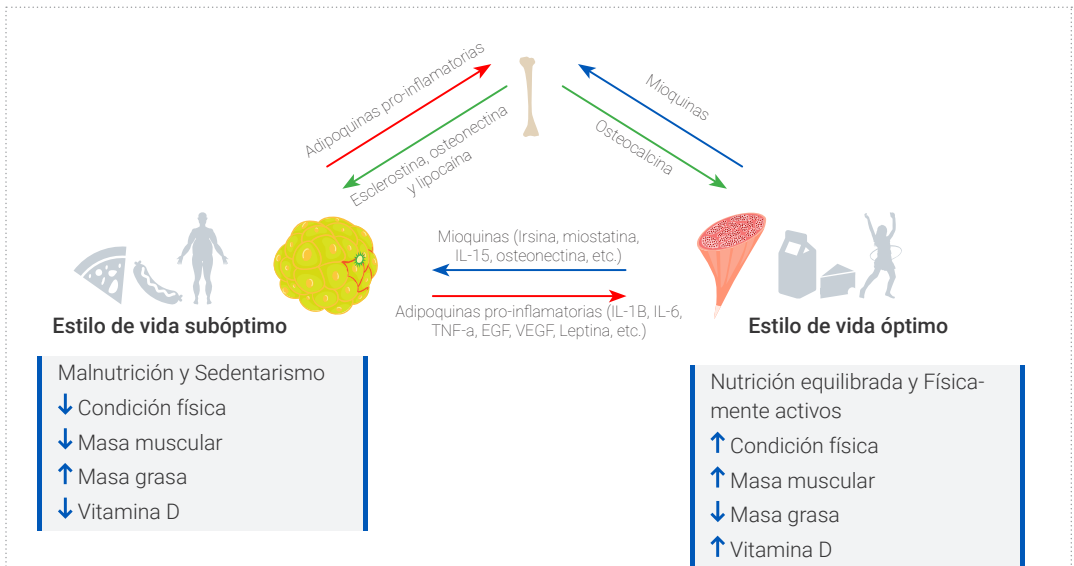




**Figura 2.** Beneficios del consumo de lácteos en etapa de crecimiento.

El alarmante incremento de obesidad infantil ha llevado a poner un mayor interés en el consumo de lácteos. Recientemente, Kouvelioti y cols. 2017 [37] han observado que el consumo de lácteos por sí solo no afecta la composición corporal en edad pediátrica, sugiriendo que dicho consumo debe ir acompañado de hábitos saludables en nutrición y ejercicio para conseguir un déficit energético o un estímulo que pueda afectar a la composición corporal. Asimismo, la mayoría de

los estudios señalan que la mejora de la salud ósea observada en niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad es debida al incremento de masa muscular [38]. Por el contrario, la acumulación excesiva de grasa presente en esta población parece afectar de forma negativa en su salud ósea a través de mecanismos inflamatorios [39], lo que sugiere la presencia de una comunicación cruzada entre los tejidos óseo, muscular y adiposo (**Figura 3**).



**Figura 3.** Comunicación cruzada entre los tejidos óseo, muscular y adiposo. Creación propia de Gil-Cosano. IL interleucina; TNF factor de necrosis tumoral; EGF factor de crecimiento epidérmico; VEGF factor de crecimiento endotelial vascular. Flechas verdes representan la comunicación del tejido óseo con los tejidos muscular y adiposo, frente

a un óptimo estilo de vida. Flechas azules representan la comunicación del tejido muscular con los tejidos óseo y adiposo, frente a un óptimo estilo de vida. Flechas rojas representan la comunicación del tejido adiposo con los tejidos óseo y muscular, frente a un subóptimo estilo de vida.

La fuerza muscular, por su parte, juega un papel clave en la mantención de acumulación ósea normal en la población pediátrica [39, 40]. En esta línea, el entrenamiento de fuerza, el entrenamiento pliométrico o su combinación han mostrado mejoras en la fuerza muscular y en la salud ósea de esta población [41-43]. De acuerdo con la ley de Wolff, cuando la carga mecánica au-

menta en un hueso, este se remodela a lo largo del tiempo, incrementando la resistencia a dicha carga. Por lo tanto, las recomendaciones de actividad física en la población infantil (**Tabla 1**) refuerzan la necesidad de practicar actividad física moderada y vigorosa e incluir ejercicios que fortalezcan el sistema muscular y esquelético en la práctica diaria:

#### Recomendaciones de actividad física

Lactantes	<p>Infantes menores de 1 año, deben estar al menos 30 minutos del día en posición decúbito prono (boca abajo) mientras están despiertos. No se recomienda el tiempo de pantalla.</p> <p>En Infantes de 1-2 años se recomiendan al menos 180 minutos diarios de actividad física en diferentes actividades (juegos) que involucren intensidades moderadas y vigorosas. Además, se recomienda no mantenerlos por periodos de más de 1 hora en coches, sillas o cargadores. El tiempo de pantalla no es recomendado por más de 1 hora al día.</p>
Preescolares	<p>Deben realizar al menos 180 minutos de actividad física diaria con al menos 60 minutos en intensidad vigorosa. Además, no tener tiempos sedentarios de más de 1 hora, con actividades que privilegien la lectura y narración de cuentos y no los tiempos de pantalla.</p>
Escolares y adolescentes	<p>Los niños y adolescentes (6-17 años) deben practicar 60 minutos o más de actividad física moderada-vigorosa diariamente:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Aeróbico:</b> La mayor parte del tiempo deben realizar actividad aeróbica a intensidad moderada-vigorosa e incluir actividades de intensidad vigorosa al menos 3 días a la semana.</li> <li>2. <b>Fuerza:</b> Parte de los 60 minutos de actividad física diaria deben incluir ejercicios de fortalecimiento muscular al menos 3 días a la semana.</li> <li>3. <b>Fortalecimiento óseo:</b> Parte de los 60 minutos de actividad física diaria deben incluir ejercicios osteogénicos al menos 3 días a la semana.</li> </ol> <p>Animar a los jóvenes a participar en actividades físicas que sean apropiadas a su edad, divertidas y que ofrezcan variedad, son primordiales en el logro de conductas recomendadas.</p>

**Tabla 1.** Recomendaciones de actividad física en niños en edad preescolar, escolar y en la adolescencia. Extraído de Guidelines on physical activity, sedentary behavior and sleep for children

under 5 years of age [40] y Physical Activity Guidelines for Americans [41]. Adaptado por Gil-Cosano y Arias Téllez.

Finalmente, un óptimo consumo de leche y derivados es fundamental en el logro de un óptimo pico de masa ósea en la infancia y en la adolescencia. Además, el efecto combinado de la actividad física junto a una adecuada ingesta de lácteos ha demostrado tener una potencial mejo-

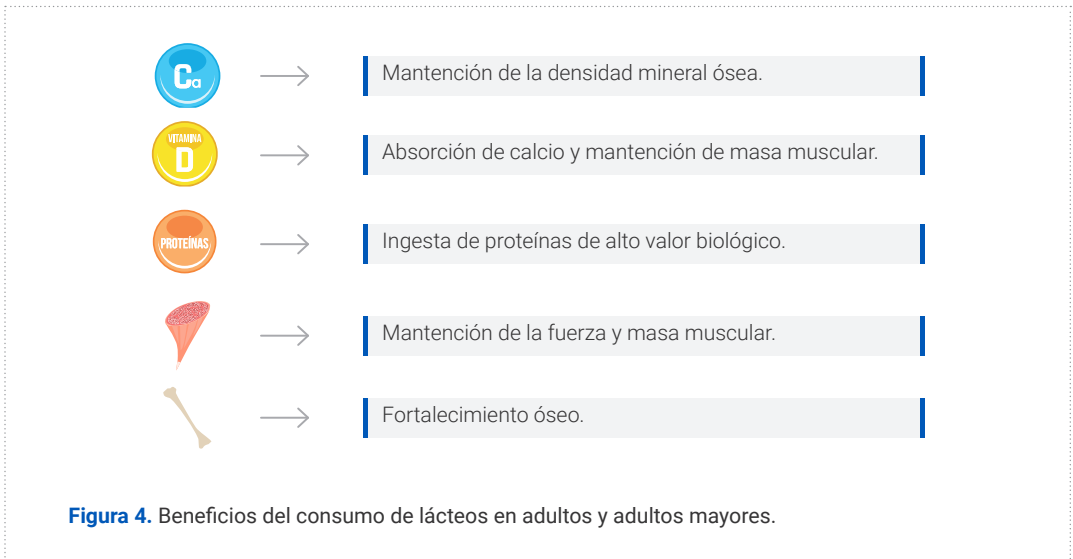
ra sobre la acumulación de masa ósea [46], pues cualquier respuesta adaptativa a la carga sería dependiente de un adecuado consumo de calcio procedente de estos productos [47]. No obstante, surge la necesidad de conocer en profundidad el efecto de la ingesta de leche y derivados sobre

masa magra y el efecto combinado que podría existir entre el consumo de lácteos y niveles de actividad física sobre la composición corporal.

### 3. Adultos y adultos mayores

El envejecimiento constante de la población y los cambios en el estilo de vida repercuten directamente sobre la osteoporosis y el riesgo de fracturas, representando una de las causas de carga por enfermedad de mayor impacto en América Latina [48]. La prevalencia de osteoporosis se ha incrementado en hombres y mujeres mayores de 50 años a lo largo de todo el mundo [49]. A pesar de que el rol del consumo de lácteos (**Figura 4**) ha sido ampliamente establecido en

diferentes poblaciones debido a los beneficios sobre la disminución del riesgo de fractura de cadera [50] y su efecto positivo sobre prevención de sarcopenia en adultos mayores [51], las cifras de problemas de salud ósea junto con problemas de disfuncionalidad del músculo esquelético, se han mantenido en constante aumento. En este contexto, la sarcopenia ha sido reportada en el 45% de los hombres y 26% de las mujeres. Sin embargo, los criterios de diagnóstico aún se mantienen en discusión [52]. Los riesgos asociados a esta complicación podrían ir desde una pérdida de fuerza muscular e inestabilidad fuertemente relacionada con el incremento en el riesgo de fracturas, asociada a una pérdida de la masa muscular del cuerpo.



Fuerte evidencia ha mostrado que una adecuada ingesta de proteínas lácteas sería importante en la adquisición y mantención de la masa ósea durante la adultez y etapas más avanzadas [16,17]. Las actuales RDA de proteínas son de 0,8 gramos por kilogramo de peso corporal (g/kg) por día [53]. Sin embargo, para la preservación de masa muscular la evidencia respalda que una ingesta de proteínas de 1,0 a 1,2 g/kg

para adultos mayores sanos y de 1,2 a 1,5 g/kg al día para adultos mayores que padecen enfermedades agudas o crónicas, son necesarias [54]. Similarmente, para la prevención y mitigación de la sarcopenia muscular, la Sociedad Internacional de Sarcopenia y Caquexia recomienda el consumo de 1 a 1,5 g/kg al día, principalmente de proteínas de alto valor biológico (idealmente con aportes de leucina y creatina), junto con la

suplementación de vitamina D, cuando los niveles plasmáticos se encuentran bajo la normalidad [55].

Los productos lácteos han sido universalmente reconocidos por sus beneficios sobre la prevención del riesgo de fractura de cadera [3]. Sin embargo, los hallazgos acerca de qué tipo de alimento y/o producto sería más adecuado, junto con la cantidad diaria a consumir, aún podrían ser inconsistentes. Recientemente, Shanshan y cols. 2018 [16], mostraron que un mayor consumo de yogurt y queso fue asociado con un menor riesgo de fractura de cadera en comparación con los grupos de menor consumo. Interesantemente, los autores señalan que problemas en la cuantificación del consumo y diferencias en la metodología de estimación de mayor o menor ingesta de los diferentes estudios, podrían estar influyendo en la heterogeneidad de los resultados. Similares resultados han sido mostrados por Matía-Martín y cols. 2019 [17], quienes concluyen que una baja ingesta de leche durante la adolescencia está asociada a una menor DMO de cadera en mujeres jóvenes y posmenopáusicas. Sin embargo, la gran diversidad de los hallazgos, nuevamente, podría estar repercutiendo en un resultado poco concluyente.

El efecto del consumo de proteínas de alto valor biológico sobre la formación de masa muscular y prevención de sarcopenia en edades avanzadas, han sido ampliamente reportados [56]. Sin embargo, el efecto del consumo de proteínas lácteas sobre el riesgo de fragilidad y sarcopenia en estas etapas es un actual campo de investigación. Recientemente, Cuesta-Triana y cols., 2019 [57] han observado que el consumo de ricota (210 g diarios) disminuye la pérdida de fuerza muscular, mientras que el consumo de leche descremada y de yogurt tienen efectos positivos sobre la fragilidad. Asimismo, el consumo de proteínas lácteas ha mostrado beneficios modestos sobre la composición corporal y mantención de la masa muscular en adultos que realizan dietas hipocalóricas por menos de 1 año [20]. Este hecho puede estar explicado por

el efecto saciante de la caseína en el estómago, junto con la ingesta de proteína de suero de leche, caracterizada por ser de rápida absorción y tener un alto contenido de leucina [3]. Interesantemente, Sukenobe y cols. 2018 [58], mostraron que el consumo de leche entera está asociado con mayor masa muscular en mujeres japonesas entre 40-60 años. Adicionalmente, los resultados mostraron una relación positiva entre masa muscular con una mayor ingesta de vitamina D. Sin embargo, la evidencia de los beneficios de la proteína de la leche y productos lácteos sobre la mantención de masa muscular en etapas avanzadas, sigue siendo limitada.

Además de los aspectos relacionados con la dieta, otros factores han cobrado importancia en el manejo de la salud ósea y muscular; estableciéndose asociaciones entre conductas sedentarias y todas las causas de mortalidad, incluso en personas físicamente activas [59-61]. Según el último reporte internacional, un 31,1% de los adultos en todo el mundo son inactivos [62], situación no tan distante a la reportada en nuestro país, si consideramos que un 19,8% de la población chilena es físicamente inactiva (encuesta de nacional de Salud 2009-2010), con cifras más elevadas en mujeres y adultos mayores de 65 años [63]. En consecuencia, diversos estudios han mostrado que individuos que aumentan los niveles de actividad física, tienen mejoras de composición corporal y un incremento de DMO [64].

En el año 2018, la OMS, respaldada por un gran cuerpo de evidencia científica, elaboró las recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud, para adultos de 18 a 64 años, y de 65 en adelante. La (**Tabla 2**) resume los aspectos más relevantes:

### Recomendaciones de Actividad Física

Adultos y adultos mayores Realizar al menos 150 a 300 minutos a la semana de actividad física de intensidad moderada o 75 minutos de actividad física de intensidad vigorosa o un equivalente de la combinación de ambas.

Actividades de fuerza muscular, son recomendadas de manera adicional, al menos, dos veces a la semana.

Para obtener mayores beneficios, los adultos deberían incrementar esos niveles hasta 300 minutos semanales de actividad aeróbica moderada, o bien 150 minutos de actividad aeróbica vigorosa cada semana o bien una combinación equivalente de actividad moderada y vigorosa.

Los adultos mayores deben realizar actividad física que incorpore una variedad de componentes tales como entrenamiento de equilibrio, actividades aeróbicas y fortalecimiento muscular.

**Tabla 2.** Recomendaciones de actividad física en adultos y adultos mayores. Extraído de Physical Activity Guidelines for Americans [41] y

Recomendaciones mundiales de Actividad física para la salud. OMS 2010 [62]. Adaptado por Gil-Cosano y Arias Téllez.

Adicionalmente, otros estudios han mostrado que adecuados niveles de actividad física y un estilo de vida saludable, podrían ejercer un efecto protector sobre la composición corporal y el contenido mineral óseo a lo largo de la vida [5]. En esta línea, Korkmaz y cols. 2014 [66] muestran cómo una alimentación equilibrada, niveles de actividad física, fuerza muscular y estilos de vida no saludables (consumo de cafeína, alcohol, cigarrillo, gaseosas), serían los parámetros más relevantes que determinarían la mantención de masa ósea y la calidad de vida de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Similarmente, Alghadir y cols. 2015 [67], tras evaluar en una muestra de 350 adultos jóvenes voluntarios, encontraron que el diagnóstico de osteoporosis sería más frecuente en sujetos de mayor edad, índice de masa corporal y perímetro de cintura. Adicionalmente, los autores concluyen que marcadores de metabolismo óseo estarían relacionados positivamente con niveles de actividad física y DMO, la cual a su vez se asociaría positivamente con mayor ingesta de leche y negativamente

con el consumo de cafeína, gaseosas y tabaco. Por otro lado, en una línea más novedosa, otros autores han mostrado los efectos beneficiosos que tendría el consumo de leche, sobre la transcripción de proteínas celulares relacionadas con un incremento de masa magra en mujeres adultas mayores físicamente activas [58].

## 4. Conclusión

La prevención de alteraciones nutricionales y de estilos de vida poco saludables jugarían un rol fundamental en el tratamiento de enfermedades de salud ósea y muscular. El adecuado aporte de calcio, vitamina D y proteínas de leche y derivados convierte a estos productos en una gran estrategia de intervención durante todas las etapas de la vida. A pesar de que a la fecha la evidencia ha mostrado resultados beneficiosos del consumo de yogurt, queso, ricota y leche (bajas y altas en grasa) sobre fractura de cadera y/o mejoras

en composición corporal junto con mantención de la masa muscular, la necesidad de estudios sobre dosis-respuesta (ingesta versus beneficios), sigue siendo fundamental para establecer recomendaciones diarias. Finalmente, las estrategias de acción deben estar orientadas a incrementar la educación alimentaria nutricional en grupos de riesgo, reforzando la importancia de una nutrición balanceada, práctica de actividad física regular e identificación de factores de riesgo que puedan condicionar un incremento de fragilidad y futura osteoporosis junto con una pérdida precoz de masa muscular. En conclusión, el apoyo constante de políticas públicas que promuevan y fomenten el consumo de lácteos a lo largo del ciclo vital, sigue siendo fundamental.

## Referencias

- Sotornik, I. Osteoporosis - epidemiology and pathogenesis. *Vnitr. Lek.* 2016;62 Suppl 6:84-7.
- Wolfe, R.R. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84:475-82.
- Wolfe, R.R. Update on protein intake: importance of milk proteins for health status of the elderly. *Nutr. Rev.* 2015;73:41-7.
- Hernlund, E. y cols. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch. Osteoporos.* 2013;8:136.
- Weaver, C.M. y cols. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos. Int.* 2016;27:1281-1386.
- Huncharek, M. y cols. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. *Bone.* 2008;43:312-21.
- Weaver, C.M. Milk consumption and bone health. *JAMA Pediatr.* 2014;168:12-3.
- Kerstetter, J.E. y cols. Dietary protein and skeletal health: a review of recent human research. *Curr. Opin. Lipidol.* 2011;22:16-20.
- Shams-White, M.M. y cols. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. 2017;105:1528-43.
- Arnett, T. Regulation of bone cell function by acid-base balance. *The Proceedings of the Nutrition Society.* 2003;62:511-20.
- Kerstetter, J.E. and Allen, L.H. Protein intake and calcium homeostasis. *Adv. Nutr. Res.* 1994;9:167-81.
- Schuette, S.A. y cols. Studies on the mechanism of protein-induced hypercalciuria in older men and women. *J. Nutr.* 1980;110:305-15.
- Zwart, S.R. y cols. Amino acid supplementation alters bone metabolism during simulated weightlessness. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985).* 2005;99:134-40.
- Darling, A.L. y cols. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:1674-92.
- Wu, A.M. y cols. The relationship between dietary protein consumption and risk of fracture: a subgroup and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep.* 2015;5:9151.
- Bian, S. y cols. Dairy product consumption and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2018;18:165.
- Matía-Martín, P. y cols. Effects of Milk and Dairy Products on the Prevention of Osteoporosis and Osteoporotic Fractures in Europeans and Non-Hispanic Whites from North America: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md).* 2019;10:S120-s43.
- Lago-Sampedro, A. and Garcia-Escobar, E. Dairy Product Consumption and Metabolic Diseases in the Di@bet.es Study. 2019;11.
- Christensen, R. y cols. Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2009;10:475-86.
- Thorning, T.K. y cols. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food & Nutrition Research.* 2016;60:32527.
- Herrmann, D. y cols. Impact of physical activity, sedentary behaviour and muscle strength on bone stiffness in 2-10-year-old children-cross-sectional results from the IDEFICS study. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2015;12:112.
- Herrmann, D. y cols. Association between bone stiffness and nutritional biomarkers combined with weight-bearing exercise, physical activity, and sedentary time in preadolescent children. A case-control study. *Bone.* 2015;78:142-9.
- Rodríguez-Gomez, I. y cols. Associations between sedentary time, physical activity and bone health among older people using compositional data analysis. 2018;13:e0206013.
- Braun, S.I. y cols. Sedentary Behavior, Physical Activity, and Bone Health in Postmenopausal Women. *J Aging Phys Act.* 2017;25:173-81.
- Chastin, S.F. y cols. Associations between objectively-measured sedentary behaviour and physical activity with bone mineral density in adults and older adults, the NHANES study. *Bone.* 2014;64:254-62.

26. Baxter-Jones, A.D.G. y cols. Bone Mineral Accrual from 8 to 30 Years of Age: An Estimation of Peak Bone Mass. *Journal Bone Mineral Research*. 2011;26:1729-39.
27. Bonjour, JP. y cols. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex*. 2009;51.
28. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud: informe de la Secretaría. Organización Mundial de la Salud; 2004. [Acceso enero 15, 2020] Disponible en [Pagina Web]: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/es/>.
29. Educación AdCdl. Informe de resultados Estudio Nacional Educación Física 2016. [Acceso enero 15, 2020] Disponible en [Pagina Web]: [http://archivos.agenciaeducacion.cl/Informe\\_Nacional\\_EducacionFisica2015.pdf](http://archivos.agenciaeducacion.cl/Informe_Nacional_EducacionFisica2015.pdf).
30. de Lamas, C. y cols. Effects of dairy product consumption on height and bone mineral content in children: a systematic review of controlled trials. *Advances in Nutrition*. 2018;10:S88-S96.
31. Dror, D.K. and Allen, L.H. Dairy product intake in children and adolescents in developed countries: trends, nutritional contribution, and a review of association with health outcomes. *Nutrition Reviews*. 2014;72:68-81.
32. La leche como vehículo de salud para la población. Fundación Española para la Nutrición y Fundación Iberoamericana de Nutrición. 2016;15-37.
33. Gil, A. y cols. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annals of nutrition & metabolism*. 2018;72:87-95.
34. Itkonen, S.T. and Erkkola, M. Vitamin D Fortification of Fluid Milk Products and Their Contribution to Vitamin D Intake and Vitamin D Status in Observational Studies-A Review. *Nutrients*. 2018;10pii: E1054.
35. Mazzoleni, S. y cols. Effect of vitamin D3 seasonal supplementation with 1500 IU/day in north Italian children (DINOS study). *Ital. J. Pediatr*. 2019;45:18.
36. Zhu, K. y cols. Tracking of vitamin D status from childhood to early adulthood and its association with peak bone mass. *Am. J. Clin. Nutr*. 2017;106:276-83.
37. Kouvelioti, R. y cols. Effects of Dairy Consumption on Body Composition and Bone Properties in Youth: A Systematic Review. *Curr. Dev. Nutr*. 2017;1:e001214.
38. Sioen, I. y cols. Associations Between Body Composition and Bone Health in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Calcif. Tissue Int*. 2016;99:557-77.
39. Gil-Cosano, J.J. y cols. Inflammatory markers and bone mass in children with overweight/obesity: the role of muscular fitness. *Pediatr. Res*. 2020;87:42-47.
40. Torres-Costoso, A. y cols. Lean mass as a total mediator of the influence of muscular fitness on bone health in schoolchildren: a mediation analysis. *J Sports Sci.*. 2015;33:817-30.
41. Vlachopoulos, D. y cols. A 9-Month jumping intervention to improve bone geometry in adolescent male athletes. *Medicine and Science in Sports Exercise*. 2018;50(12):2544-54.
42. Vlachopoulos, D. y cols. The effect of a high-impact jumping intervention on bone mass, bone stiffness and fitness parameters in adolescent athletes. *Archives of Osteoporosis*. 2018;13(1).
43. Guadalupe-Grau, A. y cols. Strength training combined with plyometric jumps in adults: Sex differences in fat-bone axis adaptations. *Journal of Applied Physiology*. 2009;106(4):1100-11.
44. Organization WH. Guidelines on physical activity, sedentary behaviour and sleep for children under 5 years of age. 2019.
45. Piercy, K.L. y cols. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320:2020-8.
46. Julián-Almárcegui, C. y cols. Combined effects of interaction between physical activity and nutrition on bone health in children and adolescents: a systematic review. *Nutrition reviews*. 2015;73:127-39.
47. Lanyon, L. y cols. Modulation of bone loss during calcium insufficiency by controlled dynamic loading. *Calcified Tissue International*. 1986;38:209-16.
48. Clark, P. y cols. Osteoporosis en América Latina: revisión de panel de expertos. *Medwave*. 2013;13.
49. Bonura, F. Prevention, screening, and management of osteoporosis: an overview of the current strategies. *Postgraduate Medicine*. 2009;121:5-17.
50. van den Heuvel, E. and Steijns, J. Dairy products and bone health: how strong is the scientific evidence? *Nutr. Res. Rev*. 2018;31:164-78.
51. Siddique, N. y cols. Malnutrition in the elderly and its effects on bone health - A review. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2017;21:31-9.
52. Bijlsma, A.Y. y cols. Defining sarcopenia: the impact of different diagnostic criteria on the prevalence of sarcopenia in a large middle aged cohort. *Age (Dordrecht, Netherlands)*. 2013;35:871-81.
53. Trumbo, P. y cols. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *Journal of the American Dietetic Association*. 2002;102:1621-30.
54. Deutz, N.E. y cols. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2014;33:929-36.
55. Morley, J.E. y cols. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2010;11:391-6.
56. Beasley, J.M. y cols. The role of dietary protein intake in the prevention of sarcopenia of aging. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013;28:684-90.
57. Cuesta-Triana, F. y cols. Effect of Milk and Other Dairy Products on the Risk of Frailty, Sarcopenia, and Cognitive Performance Decline in the Elderly: A Systematic Review. *Advances in nutrition (Be-*

thesda, Md). 2019;10:S105-s19.

58. Sukenobe, Y. and Terauchi, M. Normal/high-fat milk consumption is associated with higher lean body and muscle mass in Japanese women aged between 40 and 60 years: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2018;18:32.
59. Grontved, A. and Hu, F.B. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2448-55.
60. Katzmarzyk, P.T. y cols. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2009;41:998-1005.
61. Holtermann, A. y cols. Hours lying down per day and mortality from all-causes and cardiovascular disease: the HUNT Study, Norway. *Eur. J. Epidemiol*. 2014;29:559
62. Hallal, P.C. y cols. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *The Lancet*. 2012;380:247-57.
63. Celis-Morales, C. y cols. Socio-demographic patterns of physical activity and sedentary behaviour in Chile: results from the National Health Survey 2009-2010. *J. Public Health (Oxf)*. 2016;38:e98-e105.
64. Dolan, E. y cols. Influence of adipose tissue mass on bone mass in an overweight or obese population: systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev*. 2017;75:858-70.
65. Organization WH. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. 2010.
66. Korkmaz, N. y cols. The Relationships among Vitamin D Level, Balance, Muscle Strength, and Quality of Life in Postmenopausal Patients with Osteoporosis. *J. Phys. Ther. Sci*. 2014;26:1521-6.
67. Alghadir, y cols. Physical activity and lifestyle effects on bone mineral density among young adults: sociodemographic and biochemical analysis. *J. Phys. Ther. Sci*. 2015;27:2261-70.



## BENEFICIOS DE LA INGESTA DE LÁCTEOS EN EL EJERCICIO Y EL DEPORTE

**Nathalie Llanos R.**

Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

### Resumen

---

Existe amplia evidencia de que una adecuada alimentación es clave para quienes realizan ejercicio físico y deportistas. Dada la calidad proteica de la leche, diversos estudios han sugerido que la ingesta de esta bebida posterior al ejercicio físico resultaría ser efectiva en el mantenimiento, reparación y síntesis de proteínas de la masa muscular, promovería el aumento de la fuerza muscular, masa muscular y pérdida de grasa corporal. Por otra parte, el calcio, vitamina D y antioxidantes se han definido como nutrientes claves para el rendimiento deportivo y prevención de lesiones, por lo que los lácteos, al ser buena fuente de estos nutrientes, jugarían un rol clave en la dieta de quienes practican deporte. Finalmente, existe también evidencia de que la leche, en la recuperación posterior al ejercicio, sería más efectiva que las bebidas deportivas, tanto en rehidratación como en reposición de glucógeno, por lo que se sugiere ingerir leche posterior a la sesión de entrenamiento a quienes estén interesados en maximizar los beneficios de este. La leche y los productos lácteos podrían formar parte de la alimentación de quienes realizan ejercicio físico, ya que por ser fuentes de proteínas, hidratos de carbono, calcio y otros nutrientes, contribuirían a cubrir los requerimientos nutricionales de estas personas, mejorar la calidad de su dieta, además del rendimiento, adaptación y recuperación de una sesión de ejercicio físico.

#### Palabras claves:

Lácteos, actividad física, rendimiento deportivo, aptitud física.

### 1. Introducción

---

Los lácteos son fuente de una amplia variedad de macro y micro nutrientes. Autores sostienen que, dado lo anterior, los lácteos podrían ser considerados como uno de los pocos alimentos que por su calidad nutricional contribuirían a alcanzar los requerimientos de nutrientes de una

persona [1–3], promoviendo además asociaciones favorables con distintos indicadores de salud [2]. Por esta razón es que en la última década ha ido en aumento la investigación e ingesta de productos lácteos en el campo del ejercicio y el deporte, ya que se han encontrado asociaciones favorables entre la ingesta de lácteos e indicadores de rendimiento deportivo [3–5].

La alimentación y nutrición para quienes realizan ejercicio físico es de gran importancia, ya que una correcta estrategia nutricional permitirá obtener los nutrientes adecuados para promover la mantención y reparación de tejidos [6], asegurar hidratación y reemplazo de electrolitos perdidos durante el ejercicio físico, y regular las vías fisiológicas responsables de las adaptaciones del mismo [5]. Por lo tanto, la importancia de la alimentación y nutrición no solo radica en lograr un adecuado rendimiento durante una sesión de ejercicio, sino que además permitirá lograr una adecuada recuperación, que conlleve a maximizar el rendimiento en sesiones posteriores y con ello contribuir a mejorar el desempeño del sujeto [7].

La recuperación posterior al ejercicio físico es un proceso que varía según la naturaleza del ejercicio, el tiempo entre las sesiones y los objetivos. Investigaciones han sugerido que consumir leche posterior al ejercicio tendría el potencial de tener un impacto beneficioso tanto en la recuperación aguda como en la adaptación crónica al entrenamiento [8]. Dada la calidad proteica de la leche y su contenido de leucina, diversos estudios han sugerido que la ingesta de proteínas a base de leche posterior al ejercicio físico resultaría ser efectiva en el mantenimiento, reparación y síntesis de proteínas musculares [9]; además, por su contenido de agua y electrolitos [4]. Existe evidencia de que la leche, en la rehidratación posterior al ejercicio, sería más efectiva que las bebidas deportivas, por lo que se sugiere ingerir leche posterior a la sesión de entrenamiento a quienes estén interesados en maximizar los beneficios de este [3,5,10]. Por otra parte, el calcio y la vitamina D se han definido como nutrientes claves para el rendimiento deportivo y prevención de lesiones [11], por lo que los lácteos, al ser buena fuente de estos nutrientes, jugarían un rol clave en la dieta de quienes practican deporte [12,13]. Por último, los hidratos de carbono constituyen gran parte de las calorías proporcionadas según el tipo de lácteo [12], lo que podría resultar en mayores tasas de reposición de glucógeno muscular posterior al ejercicio físico [9,14].

Dadas las características nutricionales, su

precio relativamente bajo y la alta disponibilidad de productos lácteos [3] es que se convierten en productos de interés en el ámbito del ejercicio físico y el deporte. En este capítulo se analizará la evidencia existente con el fin de indagar acerca del rol que cumplen los productos lácteos en esta área.

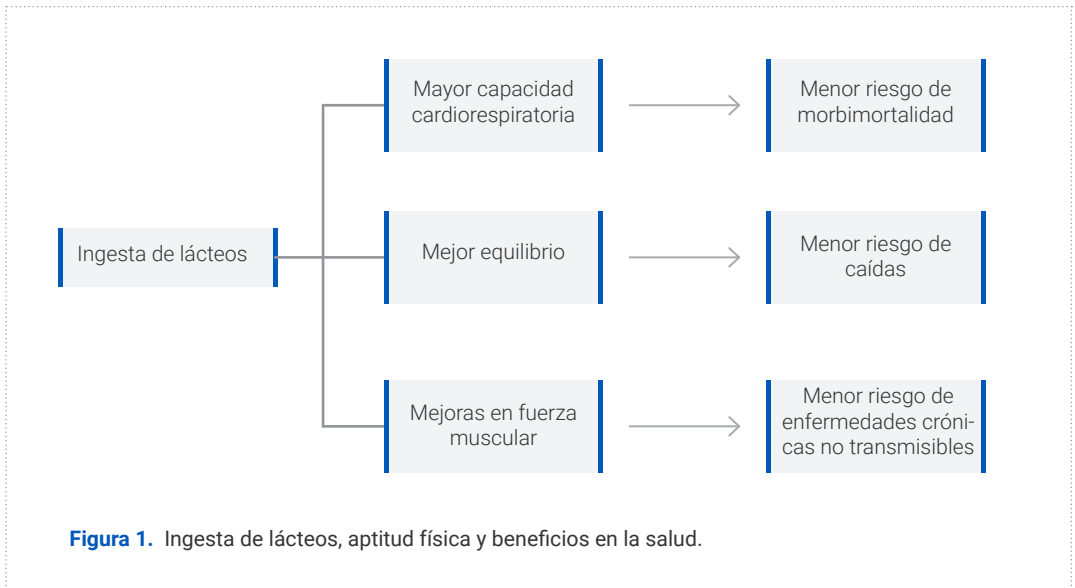
## 2. Ingesta de lácteos, aptitud física y salud

La aptitud física o condición física corresponde al conjunto de atributos que los individuos tienen o logran desarrollar y que se relacionan con su capacidad para realizar actividad física. Entre dichas aptitudes podemos encontrar la fuerza muscular, flexibilidad, equilibrio, capacidad cardio respiratoria, entre otros (**Figura 1**) [15]. En un estudio realizado en 8 ciudades europeas, que incluyó a 1.492 adolescentes, se investigó la asociación entre la capacidad cardio respiratoria (CCR), evaluada mediante la prueba de 20 metros ida y vuelta y la ingesta alimentaria. La CCR se define como la máxima cantidad de oxígeno que puede ser absorbida, transportada y utilizada por el tejido muscular durante el ejercicio físico moderado a vigoroso en un período prolongado de tiempo [16]. Mejoras en las CCR se han asociado con una reducción de la muerte por todas las causas [17]. En el estudio mencionado anteriormente, se encontraron asociaciones positivas entre el CCR y la ingesta de productos lácteos; al comparar a adolescentes con alta CCR con aquellos de baja CCR, se encontró que los primeros tenían una ingesta de lácteos un 11% y 9% más alta según se tratara de niños o niñas, respectivamente [18]. Resultados similares se encontraron en un estudio con 600 niños griegos de entre 9 y 13 años, donde una mayor ingesta de leche se asoció con una mayor CCR evaluada a través del test de 20 m ida y vuelta [2].

En adultos mayores también se ha evaluado la relación entre la ingesta de leche y aptitud física. En un estudio prospectivo en Gran Bretaña, se realizaron evaluaciones física y dietarias a 4.999

niños de entre 0 y 19 años, entre 1937 y 1939, y se les contactó en cuatro ocasiones posteriores entre 1984 y 2004 para aplicarles un cuestionario de salud, dieta y estilo de vida. Se evaluó la aptitud física cuando los participantes tenían una edad media de 70,7 años, mediante el test de levantarse y andar (“up and go test”), y la prueba de equilibrio de flamenco [19]; ambos test se relacionan con el equilibrio y podrían predecir el riesgo de caídas [20]. Los investigadores concluyeron que el incremento en una desviación estándar del consumo de leche en la niñez se asoció con una disminución del 5% del tiempo en completar la prueba de pararse y andar, y la ingesta de leche en la edad adulta se asoció con mejor rendimiento en la prueba de equilibrio [19]. Por

su parte, Thomson R.L. y cols. 2016 estudiaron si la ganancia de fuerza muscular posterior a un programa de entrenamiento se veía disminuida al consumir proteína de soya en comparación con la ingesta de lácteos o la ingesta proteica habitual y concluyeron que había un mayor aumento en la fuerza muscular al ingerir proteína láctea o la ingesta habitual de proteínas en comparación con la soya [21]. Los posibles beneficios del consumo de leche analizados podrían estar dados por su composición nutricional, principalmente su calidad proteica y contenido de micronutrientes como calcio y vitamina D [18] y, de ser así, podría ser beneficiosa la ingesta de leche en la niñez e incluso repercutir en la aptitud física en la vejez [19].



### 3. Leche y síntesis proteica

Ha habido un creciente interés en el uso de la leche como una bebida efectiva posterior al ejercicio de resistencia, dado que promueve cambios favorables en el metabolismo de las proteínas [10], conduciendo a un equilibrio neto positivo de proteínas musculares, es decir, una

síntesis de proteínas musculares más alta que la descomposición de proteínas musculares [3,10], con el consiguiente aumento en la ganancia de masa muscular [22]. Josse A.R. y cols. 2010 compararon el efecto de la ingesta de 500 ml de leche descremada o 500 ml de una bebida isoenergética de hidratos de carbono inmediatamente después y 1 hora posterior al entrenamiento de fuerza en mujeres y encontraron que

la masa magra aumentó en ambos grupos, pero hubo una mayor ganancia neta de masa magra en el grupo que ingirió leche en comparación con la otra bebida [23]. Por otra parte, al comparar la ingesta de leche o bebida de soya, investigadores sugieren que cuando se consumen después del ejercicio de resistencia, ambas promueven el mantenimiento y la ganancia de masa muscular [24], pero sugieren que el consumo crónico de proteínas de la leche podría provocar una acumulación de masa magra más rápida [25]. En adultos mayores se evaluó el aumento de la fuerza muscular de cuádriceps en sujetos que realizaron un entrenamiento de caminata a intervalos y consumieron una dosis baja de productos lácteos, una dosis 3 veces mayor de lácteos, o sin ingesta de lácteos posterior al entrenamiento y tuvieron como resultado que aquellos que ingirieron dosis alta de productos lácteos tuvieron un aumento porcentual mayor en la fuerza muscular del muslo [26].

Según la evidencia, la ingesta de leche promovería cambios positivos en el recambio de proteínas después del ejercicio de resistencia y podrían estar dados por la caseína que, al aumentar de forma relativamente lenta pero prolongada los niveles de aminoácidos posprandiales, podría suprimir la proteólisis, y el suero, que produce un aumento más rápido en los niveles de aminoácidos, lo que se podría asociar con una mayor síntesis de proteínas [9,14]. Por otra parte, se sugiere que el alto contenido de aminoácidos esenciales en conjunto con el aminoácido leucina también podría estar jugando un rol importante en la síntesis de proteínas y el metabolismo muscular [27].

#### 4. Leche y recuperación posterior al ejercicio

La contracción muscular durante el ejercicio físico provoca estrés tanto mecánico como metabólico, que conducen a una posterior disminución de la función muscular y aumentan el dolor

muscular, lo que dificulta la capacidad de realizar una nueva sesión de ejercicio [22,28]. Se han empleado diversas estrategias nutricionales para promover una recuperación más rápida, mejorar la respuesta al daño muscular y mantener el rendimiento posterior al ejercicio [7,13]; entre ellas, se encuentra la ingesta de hidratos de carbono combinado con proteínas durante la fase de recuperación [3,9,11]. La ingesta recomendada de proteínas posterior a la realización de ejercicio es de 0,25-0,30 g por kilogramo de peso corporal (proteína de alto valor biológico) y la de hidratos de carbono es de 1,0-1,2 g por kilogramo de peso corporal [13]; dado que la leche: *i*) aporta proteínas e hidratos de carbono en una proporción similar a las recomendaciones [12] (especialmente la leche con chocolate [9]), *ii*) mejora la resíntesis de glucógeno muscular [29], *iii*) tiene características de una bebida isotónica [8], es que investigadores consideran que la leche podría ser utilizada como una excelente bebida de recuperación [5,7,9,14,22] y por ello el interés de indagar acerca de los beneficios de su ingesta en marcadores de recuperación posterior al ejercicio (**Figura 2**).

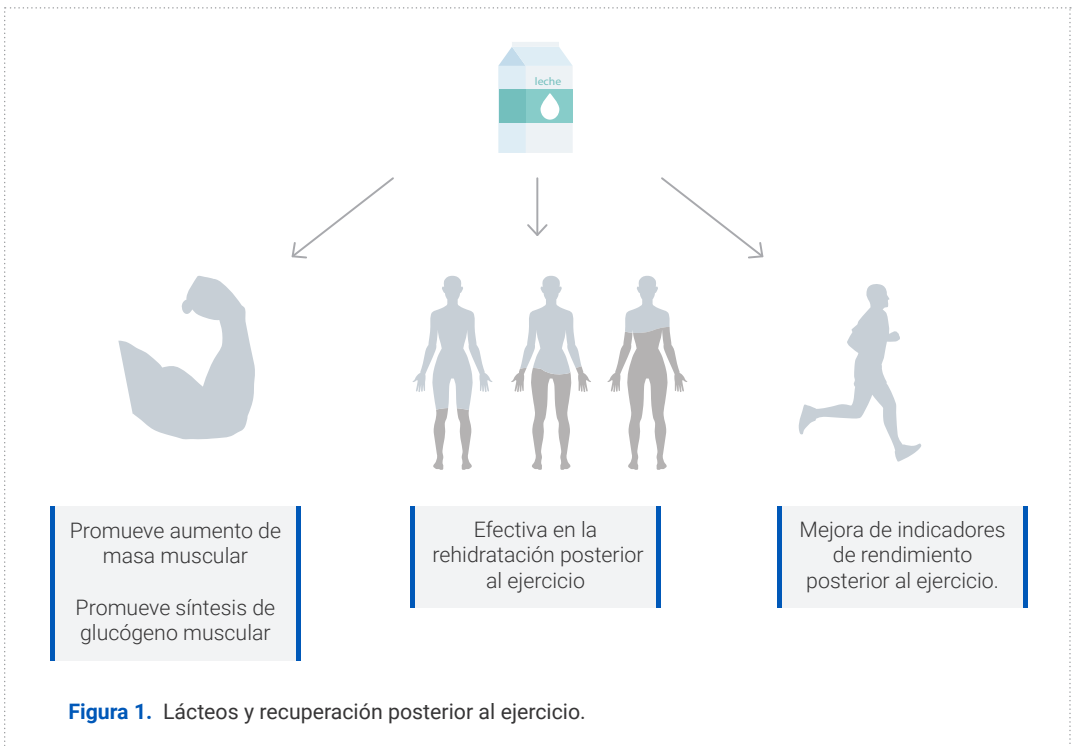
En relación con investigaciones acerca de los efectos de la ingesta de leche posterior a una sesión de ejercicio y su efecto en la recuperación, existen estudios como el de Cockburn E. y cols. 2013, donde se evaluó el rendimiento en pruebas de campo de futbolistas de una liga semiprofesional [30]. Participaron 14 hombres que consumieron 500 ml de leche o un control, inmediatamente después de realizar ejercicio, y realizaron pruebas de velocidad de 10 y 15 metros, y una prueba de agilidad a las 48 y 72 horas posterior a la realización del ejercicio. Los autores concluyeron que la leche podría tener un potencial efecto al evitar que se viera afectado el rendimiento de los sujetos en dichas pruebas [30]. Por su parte, Upshaw A.U. y cols. 2016 evaluaron si la ingesta de bebidas de chocolate no lácteas posterior al ejercicio, podría mejorar el rendimiento en una prueba en bicicleta de 20 km contrarreloj. Participaron 8 ciclistas quienes durante las primeras 2 horas de recuperación, ingirieron leche de chocolate, bebida de chocolate con soya, bebida de chocolate con cáñamo, leche baja en grasa o un

placebo (bebida con edulcorante, baja en calorías) [29]. El rendimiento en la prueba contrarreloj mejoró para todos los tratamientos, excepto para el placebo. Los autores sugieren que la ingesta energética y de macronutrientes posteriores al ejercicio son más importantes para el rendimiento que el tipo de proteína o la relación proteína carbohidrato [29]. En otro estudio realizado con 18 mujeres, quienes posterior al ejercicio ingirieron 500 ml de leche o 500 ml de una bebida con carbohidratos, encontraron que la ingesta de 500 ml de leche atenuó las pérdidas en la función muscular luego de correr y saltar repetidamente y, por lo tanto, podría ser una valiosa intervención para la recuperación de deportes que siguen esos tipos de patrones de movimiento [14]. Este mismo grupo de investigadores realizó un estudio con 10 atletas de deportes de equipo que tenían que consumir 500 ml de leche o 500 ml de una bebida de carbohidratos con energía; en este se concluyó que la leche podría ser beneficiosa en minimizar los aumentos en el dolor y el cansancio y no tuvo ningún efecto sobre los marcadores séricos de daño muscular e inflamación [28]. Finalmente, en una reciente revisión sistemática y meta-análisis, se evaluó el efecto de la leche con chocolate en comparación con un placebo y una bebida de proteína con hidratos de carbono y grasa, sobre indicadores de recuperación [5]. En los resultados, la leche con chocolate no influyó significativamente en la percepción subjetiva de esfuerzo, tiempo hasta el agotamiento, frecuencia cardíaca, lactato sérico y creatina quinasa sérica [5]. Sin embargo, al realizar un análisis de subgrupos, encontraron que la prueba en que se mide el tiempo hasta el agotamiento, mejora significativamente después del consumo de leche con chocolate [5].

En cuanto a la leche y su relación con la repleción de las reservas de hidratos de carbono agotados por ejercicio, se cree que la leche podría ser beneficiosa en este proceso, ya que promovería la síntesis de glucógeno [14] a tasas similares o posiblemente más altas que las bebidas de carbohidratos con calorías equivalentes, esto dado principalmente por su contenido de

hidratos de carbono [29]. En este ámbito, se ha estudiado principalmente la leche con chocolate, que tiene una mayor cantidad de carbohidratos en su composición, aportando la mayor cantidad de su energía mediante este macronutriente [9]. En relación con la hidratación, la mayoría, si no todas las personas que realizan ejercicio, necesitan rehidratarse posterior al ejercicio [13]. Existen estudios que sugieren que la leche baja en grasa podría ser tanto o más efectiva que las bebidas deportivas disponibles comercialmente como bebida de rehidratación [5,9,10], dado que su alta concentración de electrolitos podría facilitar la recuperación de líquidos después del ejercicio [3,14]. Investigadores compararon los efectos en la rehidratación posterior al ejercicio de la leche baja en grasa, con leche baja en grasa y NaCl adicionado, una bebida deportiva y agua; luego que los sujetos bebieron un volumen de bebida equivalente al 150% de su pérdida en sudor, se evaluó su estado de hidratación y se concluyó que la leche fue más efectiva en la rehidratación, probablemente por su alto contenido de electrolitos, particularmente potasio [31].

Los datos disponibles hasta la fecha sugieren que la leche podría proporcionar un rendimiento similar o tal vez mejorado en el ejercicio posterior en comparación con los carbohidratos u otras bebidas que contienen hidratos de carbono y proteínas [9]. Sin embargo, estudios han encontrado un efecto positivo significativo en el rendimiento y la recuperación, mientras que otros no han encontrado ningún efecto, por lo tanto, existe controversia e inconsistencias en los hallazgos [3]. Se requiere más investigación para abordar algunas de las limitaciones presentes en la literatura existente y para proporcionar generalizaciones con respecto a los posibles beneficios. Aún así, según la evidencia actual, se podría sugerir la leche como una opción de bebida de recuperación, sobretodo por su alta disponibilidad, bajo costo y buena aceptabilidad [8]. Investigaciones futuras podrían indagar acerca de la cantidad, el momento y la frecuencia óptimos de ingestión para favorecer los indicadores de recuperación posterior al ejercicio [7].



## 5. Lácteos y micronutrientes

El ejercicio exagera muchas de las vías metabólicas en las que se requieren micronutrientes y puede provocar adaptaciones bioquímicas musculares que aumentan la necesidad de algunos micronutrientes, esto ocurriría con mayor frecuencia con el calcio, vitamina D, hierro y antioxidantes y es por esto que se consideran nutrientes críticos en deportistas [13]. La leche, por su contenido de micronutrientes, podría ser un buen alimento para contribuir a prevenir el déficit de dichos nutrientes críticos [1]. Los lácteos son ricos en calcio y vitamina D [7], estudios sugieren que el consumo de lácteos contribuye al 63,2% de la ingesta de calcio en la dieta [2]. Por otra parte, la leche es una fuente de vitaminas E y A, cisteína y metionina y forman parte del sistema de defensa antioxidante [28]. Finalmente, los lácteos a base de cacao podrían contribuir a disminuir el estrés oxidativo debido a la presencia de flavonoides en el chocolate [9].

## 6. Kéfir y aptitudes físicas

El Kéfir corresponde a un producto de la fermentación de la leche con alto contenido de bacterias probióticas, a las cuales se les ha atribuido numerosos beneficios para la salud [32]. Con el fin de determinar si el Kéfir otorga beneficios relacionados con la composición corporal o aptitudes físicas, se estudió a 67 hombres y mujeres de 18 a 24 años los cuales fueron asignados a 4 grupos: entrenamiento de resistencia muscular + bebida de control, entrenamiento de resistencia muscular más bebida de Kéfir, ejercicio habitual más bebida de control, o ejercicio habitual más bebida de Kéfir. Los autores no encontraron interacciones significativas entre los grupos con respecto a las variables de resultado [33]. Sin embargo, en una revisión sistemática, se sugiere que, si bien no hay evidencia científica suficiente para indagar acerca de los potenciales efectos de los probióticos en mejorar el rendimiento de-

portivo, los probióticos podrían proporcionar a los atletas beneficios como una mejor recuperación de la fatiga, una mejor función inmune y el mantenimiento de la función saludable del tracto gastrointestinal, lo cual indirectamente podría impactar en el rendimiento deportivo [32].

## 7. Conclusión

Dado el contenido de proteínas, carbohidratos, calcio y otros nutrientes, los lácteos podrían ser considerados un alimento que promueve las adaptaciones del entrenamiento en pro de mejorar aptitudes físicas, el rendimiento y la recuperación post ejercicio. Sin embargo, los resultados son aún controversiales y es necesario más y mejores diseños de estudios con el fin de poder generalizar los hallazgos. A pesar de esto, los lácteos continuarán siendo un grupo de alimentos de bajo costo, de gran disponibilidad y fáciles de consumir posterior a una sesión de entrenamiento.

## Referencias

- Prentice AM. Dairy products in global public health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99:1212–6.
- Moschonis G. y cols. Associations of milk consumption and vitamin B2 and b12 derived from milk with fitness, anthropometric and biochemical indices in children. The healthy growth study. *Nutrients.* 2016;8:1–14.
- Alcantara J.M.A. y cols. Impact of cow's milk intake on exercise performance and recovery of muscle function: A systematic review. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2019;16:1–11.
- Papacosta E. y cols. Effects of acute postexercise chocolate milk consumption during intensive judo training on the recovery of salivary hormones, salivary SIgA, mood state, muscle soreness, and judo-related performance. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2015;40:1116–22.
- Amiri M. y cols. Chocolate milk for recovery from exercise: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2019;73:835–49.
- Olivos C. y Cuevas A. Nutrición para el entrenamiento y la competición. *Rev. Médica Clin. Condes.* 2018;23:253–61.
- Pritchett K. y Pritchett R. Chocolate milk: A post-exercise recovery beverage for endurance sports. *Med. Sport Sci.* 2013;59:127–34.
- James L.J. y cols. Cow's milk as a post-exercise recovery drink: implications for performance and health. *Eur. J. Sport Sci.* 2019;19:40–8.
- Saunders MJ. Carbohydrate-protein intake and recovery from endurance exercise: Is chocolate milk the answer? *Curr. Sports Med. Rep.* 2011;10:203–10.
- Roy BD. Milk: The new sports drink? A Review. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2008;5:15.
- Kerksick C.M. y cols. ISSN exercise & sports nutrition review update: Research & recommendations. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2018;15:1–57.
- U.S Department of Agriculture. Food Data Central [Internet]. Available from: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/336075/nutrients>
- Thomas D.T. y cols. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2016;116:501–28.
- Rankin P. y cols. Milk: An effective recovery drink for female athletes. *Nutrients.* 2018;10:1–14.
- American College of Sports Medicine. Benefits and risks associated with physical activity. In: guidelines for exercise testing and prescription. 2013. p. 2–3.
- Harber M.P. y cols. Impact of cardiorespiratory fitness on all-cause and disease-specific mortality: Advances since 2009. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2017;60:11–20.
- American College of Sports Medicine. Health-Related Physical Fitness Testing and Interpretation. In: Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 2013. p. 72–75.
- Cuenca-García M. y cols. Cardiorespiratory fitness and dietary intake in European adolescents: The Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br. J. Nutr.* 2012;107:1850–9.
- Birnie K. y cols. Childhood milk consumption is associated with better physical performance in old age. *Age Ageing.* 2012;41:776–84.
- Bohannon RW. Reference values for the timed up and go test: A descriptive meta-analysis. *J. Geriatr. Phys. Ther.* 2006;29:64–8.
- Thomson R.L. y cols. Muscle strength gains during resistance exercise training are attenuated with soy compared with dairy or usual protein intake in older adults: A randomized controlled trial. *Clin. Nutr.* 2016;35:27–33.
- Rumbold P. y cols. Milk consumption following exercise reduces subsequent energy intake in female recreational exercisers. *Nutrients.* 2015;7:293–305.

23. Josse A.R. y cols. Body composition and strength changes in women with milk and resistance exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2010;42:1122–30.
24. Wilkinson S.B. y cols. Consumption of fluid skim milk promotes greater muscle protein accretion after resistance exercise than does consumption of an isonitrogenous and isoenergetic soy-protein beverage. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;98:512.
25. Hartman J.W. y cols. Consumption of fat-free fluid milk after resistance exercise promotes greater lean mass accretion than does consumption of soy or carbohydrate in young, novice, male weightlifters. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86:373–81.
26. Masuki S. y cols. Effects of milk product intake on thigh muscle strength and NFkB gene methylation during home-based interval walking training in older women: A randomized, controlled pilot study. *PLoS One.* 2017;12:1–26.
27. Cintineo H.P. y cols. Effects of protein supplementation on performance and recovery in resistance and endurance training. *Front Nutr.* 2018;5:4–7.
28. Rankin P. y cols. The effect of milk on recovery from repeat-sprint cycling in female team-sport athletes. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2018;43:113–22.
29. Upshaw A.U. y cols. Cycling time trial performance 4 hours after glycogen-lowering exercise is similarly enhanced by recovery nondairy chocolate beverages versus chocolate milk. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2016;26:65–70.
30. Cockburn E. y cols. Effect of milk on team sport performance after exercise-induced muscle damage. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2013;45:1585–92.
31. Shirreffs S.M. y cols. Milk as an effective post-exercise rehydration drink. *Br. J. Nutr.* 2007;98:173–80.
32. Nichols A.W. Probiotics and athletic performance: A systematic review. *Curr. Sports Med. Rep.* 2007;6:269–73.
33. O'Brien K.V. y cols. The effects of postexercise consumption of a kefir beverage on performance and recovery during intensive endurance training. *J. Dairy Sci.* 2015;98:7446–9.





## SECCIÓN 6

Los lácteos y su impacto en salud pública

**Patricia Gálvez E. y Paulina Molina C.**Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile. Santiago, Chile.

## Resumen

---

La discusión acerca de consumir o no productos lácteos ha tomado gran relevancia en los últimos años. Como una forma de dar respuesta a esta interrogante, diferentes gobiernos han generado recomendaciones o guías alimentarias conocidas como GABAs (Guías Alimentarias Basadas en Alimentos), que hacen referencia a cuántos y qué tipos de alimentos la población debiese consumir para adoptar una alimentación saludable, entre ellos, los lácteos. Gran parte de los países consideran el consumo de lácteos dentro de sus recomendaciones, pero de preferencia de bajo contenido graso, diferenciándose en la frecuencia y porciones de consumo promovidas. Estas recomendaciones se fundamentan en el aporte de macro y micronutrientes de estos productos en el cumplimiento de los requerimientos de calcio y en la mantención de la salud ósea. Algunos países, en cambio, han eliminado al grupo de lácteos dentro de sus mensajes, debido al favorecimiento de dietas más sostenibles basadas en alimentos de origen vegetal, en desmedro del consumo de alimentos de origen animal. El presente capítulo describe y compara las recomendaciones alimentarias actuales del consumo de lácteos de diferentes países. Así también se describen las imágenes visuales utilizadas actualmente por los gobiernos para complementar sus guías alimentarias y cómo los productos lácteos han sido representados o no en estas para hacer llegar las recomendaciones de su consumo de manera más didáctica y comprensible a la población.

### Palabras claves:

Guías alimentarias basadas en alimentos, recomendaciones alimentarias, lácteos, recomendaciones de consumo de lácteos.

## 1. Introducción

---

En los últimos años, las recomendaciones del consumo de diferentes grupos de alimentos han ido actualizándose como una forma de adaptación a la nueva evidencia científica disponible, a la evolución de los hábitos alimentarios y a

los cambios en el perfil epidemiológico y nutricional de la población a nivel global, tal como lo recomendó la Organización Mundial de la Salud (OMS) el año 2004 en su estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud [1]. Entre estos grupos de alimentos, uno de los que ha tomado más relevancia es el de la leche

y los productos lácteos, dado que algunos estudios e investigaciones defienden sus beneficios nutricionales [2,3] y para la salud de su consumo habitual [4,5,6], mientras que otros los han cuestionado [3,7].

Entre las estrategias que utilizan los países de todo el mundo para promover el consumo de una alimentación saludable está la elaboración de las Guías Alimentarias Basadas en Alimentos (GABAs) [8]. Estas guías, además de promover una buena alimentación y un mejor estilo de vida, contribuyendo a la prevención de diferentes tipos de malnutrición y al desarrollo de enfermedades crónicas [9], son útiles también para orientar la formulación de políticas y programas de educación alimentario-nutricional de salud, de agricultura y nutrición, impactando en el sistema alimentario de una nación en su conjunto [10]. Cabe mencionar que, recientemente, algunos países han incorporado el concepto de sostenibilidad en sus GABAs, dado que cada vez más evidencia científica sostiene que los modelos dietéticos de bajo impacto ambiental pueden ser saludables, aspecto que se ha incorporado a la discusión al momento de la generación de recomendaciones de consumo para productos lácteos [11,12].

Las GABAs ofrecen a la población general sana de cada país o a grupos particulares de población como niños y embarazadas, recomendaciones específicas, expresadas como mensajes comunes, precisos y claros, sobre la cantidad, frecuencia y/o el tipo de alimentos o grupos de alimentos a consumir, así como principios sobre estilos de vida saludables y alimentación [8]. Estas recomendaciones se caracterizan por responder a las necesidades de salud pública y nutrición del país, por ser concordantes con la disponibilidad y accesibilidad de alimentos locales, con la cultura culinaria, las influencias socio-culturales y con los hábitos de consumo alimentario actual de su población [9]. Los mensajes, en general, también se acompañan de representaciones gráficas que reproducen los grupos de alimentos recomendados y las proporciones sugeridas de consumo, para cumplir con el aporte de

nutrientes esenciales que requiere la población general. Entre las imágenes más comúnmente adoptadas están la pirámide alimentaria, el plato de comida o figuras con adaptación cultural como una canasta o una casa [13].

Más de 90 países de todos los continentes en el mundo han elaborado sus propias GABAs [8,14], siendo las regiones con mayor proporción de países con guías, Asia y el Pacífico, Europa y América Latina y el Caribe, mientras que las que presentan una menor proporción son regiones de menores ingresos como África y Cercano Oriente [15]. Dada la amplia variedad acerca de las GABAs de cada país, el presente capítulo tiene el objetivo de describir y comparar las recomendaciones alimentarias actuales sobre el consumo de lácteos. Así también, se describen las imágenes visuales utilizadas actualmente por los gobiernos y cómo los lácteos han sido incorporados en estas para hacer llegar las recomendaciones de su consumo de manera más didáctica y comprensible a la población.

## 2. Recomendaciones de lácteos incluidos en las GABAs

Se revisaron las guías alimentarias de 91 países pertenecientes a 6 regiones del mundo: África, Cercano Oriente, Europa, América del Norte, América Latina y el Caribe, y Asia y el Pacífico, para verificar la existencia de mensajes promoviendo el consumo de lácteos (Tabla 1). De acuerdo a la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura (FAO), estos son los países que han declarado tener guías alimentarias basadas en alimentos [15].

## 3. Generalidades

Considerando las guías alimentarias como aquellos mensajes que llegan directo a la población y que son entendidos con mayor facilidad

por esta, cerca de un 34% (n=31) de los países revisados no presentan mensajes asociados al consumo de leches o sus derivados de manera explícita; 19.8% (n=18) sí los presenta, pero no de manera específica, sino como indicaciones más generales de consumo de todos los grupos de alimentos, en donde los lácteos van incluidos,

ya sea como grupo independiente de alimentos o agrupados dentro de otros, como los alimentos de origen animal, en general. El 46% (n=42) restante de los países presenta guías específicas para leche y sus derivados, explicitando principalmente el tipo y cantidad de lácteos recomendados para el consumo (**Tabla 1**).

Posee GABA para lácteos	África	Cercano Oriente	Europa	Asia	América del Norte	América Latina y el Caribe	Total
Sí	3	3	24	6	0	6	42
Sí, pero no específica	2	1	2	7	1	5	18
No	2	0	7	5	1	16	31
Total	7	4	33	18	2	27	91

**Tabla 1.** Resumen de frecuencia de países con y sin guías alimentarias para leche y/o productos lácteos.

En un análisis realizado por región, América Latina y el Caribe es la que presenta una mayor proporción de países sin guías alimentarias sobre lácteos, alcanzando aproximadamente un 59% (n=16) de los países analizados en esa zona, mientras que en Europa la mayoría de sus países posee una recomendación específica para estos alimentos 73% (n=24). Llama la atención que ninguno de los dos países de América del Norte considerados en el análisis, tiene guías alimentarias explícitas promocionando el consumo de estos alimentos, solo Estados Unidos tiene, pero en una guía general que recomienda el “mantener patrones alimentarios saludables,” dentro de la cual se genera una recomendación de consumo lácteo.

#### 4. Tipo, frecuencia y porción recomendada

Entre los países con guías alimentarias específicas para lácteos (42%; n=42), los productos

que más se promueve son la leche y sus derivados como quesos o yogurt. Por ejemplo, países de todas las regiones promueven el “consumo de leche, queso, yogurt y otros productos lácteos.” Dos países, Chipre y Tailandia, solo promueven el consumo de leche en su recomendación. En el caso de países como Reino Unido y Suecia, dentro de la guía, además del consumo de lácteos, se incluyen el jugo de soya u otros jugos de origen vegetal, pero deben ser fortificadas con calcio. En cuanto a la selección del tipo de grasa láctea, el 59% (n=25) de los países declara que se deben preferir los lácteos bajos en grasas. Sumado a esto, en países como Dinamarca, Estonia, Islandia, Reino Unido, Suecia, Bolivia y Paraguay se agrega una recomendación acerca de preferir productos lácteos bajos o sin azúcar. Por su parte, Albania, Bulgaria, Estonia, Georgia, Ex República Yugoslavia de Macedonia y Letonia, suman el preferir productos lácteos con menos sal. Esto, indirectamente, indicaría que se sugieren versiones más naturales de los alimentos lácteos, evitando las variedades ultra procesadas. El resto de

los países no especifica el tipo de grasa láctea o de otros nutrientes para este grupo de alimentos.

En su mayoría, los países recomiendan una frecuencia de consumo diaria de lácteos, a excepción de Guatemala, que recomienda el consumo de manera semanal. Cabe destacar que algunos países como Bulgaria, Dinamarca, Eslovenia, Ex República Yugoslavia de Macedonia, Letonia y Suecia, no presentan claramente la frecuencia con la cual estos alimentos deben ser consumidos en la población. Las cantidades de lácteos recomendadas varían de región a región y de país en país. Así, por ejemplo, Omán y El Salvador recomiendan 1 porción de consumo al día, mientras que países como Eslovenia, Estonia y Bolivia, de 2 a 4 porciones diariamente. Se destaca que la cantidad a la que equivale 1 porción de lácteo es similar entre los países: generalmente 200 ml de leche y 30 a 50 g de queso, dependiendo de la variedad. Sin embargo, destaca que en su mayoría los países no explicitan la cantidad a consumir, promoviendo solo el “*augmente*” o “*asegure*” el consumo de productos lácteos.

En la (Tabla 1), se puede apreciar también que cerca de un 20% (n=18) de los países, presenta una recomendación, pero de manera no específica de lácteos. Esto significa que se recomienda su consumo, agrupado con otros alimentos. Por ejemplo, Sierra Leona, Croacia, Afganistán, entre otros, agrupan los lácteos con otros alimentos altos en proteínas y de origen animal como carnes, pescado y huevos. Otros países, por ejemplo, Nigeria, Croacia, Australia, China, Japón, entre otros, recomiendan un consumo variado de alimentos, donde la leche es parte de uno de los grupos que promueven. En otros casos, como Nueva Zelanda, la recomendación de lácteos aparece como un submensaje de la recomendación general de “*consumo de una alimentación variada*”. A excepción de China, el resto de los países no indica cantidad recomendada diariamente; China recomienda consumir equivalente a 300 ml de leche líquida al día. Se destaca que la mayor parte de estos países con guías no específicas para lácteos, recomiendan

consumos de lácteos bajos en grasa.

A pesar que gran parte de los países a nivel mundial recomiendan el consumo de productos lácteos en sus GABAs actuales, otros han decidido desincentivarlo, quitando a este grupo de alimentos dentro de sus mensajes respecto a la versión anterior, como ocurre con Canadá. En el caso de este país, el cambio se debe a la promoción de una dieta basada en agua, frutas, verduras, cereales integrales y proteínas vegetales, enfocada en los beneficios comprobados que el consumo de este tipo de alimentos de origen vegetal tiene para la prevención de la obesidad y de las enfermedades crónicas [16]. El detalle de cada país, en cuanto a su guía alimentaria sobre lácteos, se puede visualizar en las (Tablas 2-7).

## 5. Fundamentación

Aquellos países que consideran una recomendación de alimentos lácteos se fundamentan en que estos productos son la principal fuente de calcio y de otros nutrientes como vitamina D y fósforo, nutrientes esenciales para la salud ósea y dental, reduciendo con su consumo, el riesgo de fracturas y osteoporosis, como ha sido señalado por varios estudios [17,18]. Sumado a lo anterior, se promueve el consumo de lácteos dado su contenido de proteínas de buena calidad, de vitamina B2, B12 y K. En países como Kenia y Sierra Leona mencionan, además, que los productos lácteos son ricos en grasas y lactosa. Australia, por su parte, sugiere que el consumo de leche, yogurt o queso puede contribuir a la salud cardiovascular [2,4], promoviendo un consumo de lácteos bajos en grasas para la población mayor de 2 años. China indica que los lácteos, por su contenido de nutrientes, nos protegerían de contraer enfermedades crónicas no transmisibles [5,6]. Inclusive, otras naciones como Letonia y Hungría reconocen los beneficios de los lácteos fermentados para la mantención de una flora intestinal saludable [19].

## 6. Inclusión de lácteos en la figura

A partir del análisis de los 91 países con guías alimentarias, el 89% (n=81) de ellos complementan sus mensajes con una imagen visual. Esta imagen permite representar gráficamente algunas o todas las recomendaciones de las guías alimentarias y se caracterizan, en su mayoría, por estar subdivididas en diferentes grupos de alimentos, usualmente de 5 a 7, que se orga-

nizan por tamaño en los diferentes segmentos, donde el tamaño refleja la proporción de consumo que cada grupo de alimentos debe contribuir para mantener una alimentación saludable. Dentro de estos segmentos se observan variedad de ejemplos de alimentos a incluir en cada grupo, los cuales pueden ser imágenes reales o dibujos y, pueden representar o no, el tamaño de la porción de consumo sugerida.

País	Año	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Benín	2015	No	N/A	N/A	N/A	Sí. Casa tradicional redonda con techo de paja. Lácteos en último nivel de la casa.	Porciones y tipo de lácteos recomendados incluidos en material educativo y en la figura que complementa las guías.
Kenia	2017	Sí	“Tome leche fresca, leche fermentada o yogurt todos los días.”	Leche fresca, fermentada o yogurt. Considera helados, pero recomienda consumo moderado.  No indica porciones diarias. Propone ejemplos: leche de cabra, camello, vaca y oveja. Leche, yogurt, queso y otros derivados.	Leche y productos lácteos son la principal fuente de calcio, así como de proteínas y vitaminas B2, B12 y K.  Además, aporta grasa y lactosa.	Sin imagen.	Considera en su recomendación la manipulación cuidadosa en su producción y procesamiento para destruir patógenos.
Namibia	2000	No	N/A	N/A	N/A	Sí. Sin nombre. Rectángulo con 4 grupos de alimentos. Lácteos en grupo de alimentos de origen animal y legumbres.	En imagen se incluye queso y leche, pero no se detalla.

**Tabla 2.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en África.

País	Año	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Nigeria	2006	Sí, pero no de manera específica.	“La dieta debe incluir una variedad de alimentos, por ej. Cereales, legumbres, raíces, tubérculos, frutas, vegetales, pescado, carne baja en grasa y queso local (wara)”	S/I	S/I	Sí. En la <i>Pirámide Alimentaria</i> aparecen los lácteos como un grupo.	Existen guías dirigidas a población general y por grupos etarios.  En figura se recomiendan 2 a 3 porciones
Seychelles	2006	Sí	“Incluya 3 porciones de leche y productos lácteos en su dieta todos los días”	No indica tipo de lácteo.  3 porciones diarias.	S/I	Sí. <i>Círculo</i> con distribución de grupos de alimentos (proporción), incluyendo grupo de lácteos y sus derivados.	
Sierra Leona	2016	Sí, pero no de manera específica.	“Come pescados, ave, carne, leche o huevos todos los días”	Leche y productos lácteos. No incluye mantequilla ni crema por alto contenido de grasa.	Se recomienda por el calcio para la salud dental en niños. Por su variedad de macro y micronutrientes que aportan proteínas, grasas y lactosa.	No. <i>Círculo</i> que en el contorno considera diferentes grupos de alimentos, pero no de productos lácteos.	Considera directrices para grupos específicos como embarazadas, lactantes, niños pequeños, escolares y adolescentes.
Sudáfrica	2013	Sí	“Toma leche o yogurt todos los días”	Solo recomienda leche y yogurt, planteando no consumir todos los productos lácteos, debido a posibles problemas a la salud (ej. Intolerancia a la lactosa).	Por su aporte de nutrientes, baja relación sodio y potasio, y péptidos bioactivos.  Calcio regula peso corporal y contenido mineral en huesos de los niños.	Sí. <i>Cuadrado</i> , en el contorno y centro van los 7 grupos de alimentos.	Guías para mayores de 5 años y guías pediátricas para niños de 0-5 años.  Se señala que existe un bajo consumo de leche en sudafricanos por sabor, precio, desconocimiento y tabúes culturales.

**Tabla 2.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en África.

País	Año	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Irán	2015	Sí	"Consuma leche, queso, yogurt y otros productos lácteos todos los días"	S/I	S/I	Sí. <i>Pirámide</i> alimentaria dividida en 7 grupos en 4 niveles. Lácteos en III nivel.	Guía para población sobre 2 años, incluidas personas con riesgo de enfermedades crónicas relacionadas con la dieta.
Líbano	2013	Sí	"Consuma leche y productos lácteos bajos en grasa todos los días"	Leche y productos lácteos bajos en grasa. 3 porciones diarias.	Fuentes de proteínas y principal fuente de calcio y vitamina D, A, riboflavina B2, B12, zinc, vitales para la salud ósea y dental.	Sí. <i>Cedro</i> que en su follaje se divide en 6 grupos. En el medio aparece leche baja en grasa y productos lácteos.	Las recomendaciones son basadas en 2000 calorías.
Omán	2009	Sí	"Consuma leche o productos lácteos diariamente"	1 porción 0,5 porciones adultos 1 porción embarazadas. Elegir variedad baja en grasa, limitar quesos.	Fuentes de calcio y proteína: para la salud ósea y dental, menor riesgo de osteoporosis. Aporta sodio, potasio y vitamina D.	Sí. <i>Círculo</i> distribuido en 6 grupos en diferente proporción. Uno de ellos son los lácteos.	Guía para individuos sanos mayores de 2 años. Describe porciones: 1 taza = 1 vaso de leche o yogurt, 45 g queso natural, 60 g queso procesado.
Qatar	2015	Sí, pero no de manera específica.	"Come alimentos saludables de los 6 grupos de alimentos"	Consumo de lácteos bajos en grasa o desnatados. Elegir leche fortificada con vitamina D. Elegir leche sin sabor, laven y yogurt de forma más frecuente.	Por su aporte de calcio y vitamina D.	Sí. <i>Plato en forma de concha</i> con 6 grupos de alimentos. Uno de ellos es leche, productos lácteos y alternativas.	Guías adoptan enfoque respetuoso con el medio ambiente, recomendando consumir productos animales en pequeña cantidad. Si no consume leche, elegir alimentos altos en calcio y vitamina D.

**Tabla 3.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en Cercano Oriente.

País	Año	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Albania	2008	Sí	"Escoge leche y productos lácteos (crema agria, yogurt, queso) bajos en grasa y bajos en sal"	4-8 años: 2 tazas 9-13 años: 3 tazas Adultos: 1 porción de leche y sus derivados diariamente.	Buena fuente de vitamina A y D, calcio y proteínas.	Sí. <i>Pirámide</i> alimentaria. Lácteos en III nivel.	Guías dirigidas a población general y por grupos etarios. 1 porción: 50-60 g de queso maduro, 120 g queso fresco.

**Tabla 4.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en Europa



País	Año	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Alemania	2013	Sí	"Toma leche y productos lácteos todos los días"	Lácteos bajos en grasa.	Aporta calcio, proteínas, vitaminas y minerales de alta calidad.	Sí. <i>Círculo de nutrición</i> con 7 grupos de alimentos. Lácteos como uno de estos grupos.	1 porción equivale a 200-250 g de leche y productos lácteos. 2 rebanadas (50-60 g) de queso.
Austria	2010	Sí	"Coma 3 porciones de leche y productos lácteos todos los días. Prefiera las versiones bajas en grasa."	Bajos en grasa. 3 porciones diarias. Las mejores opciones son 2 porciones de "blanco" (yogurt, suero de leche, requesón) y 1 porción de "amarillo" (queso)	S/I	Sí. <i>Pirámide Alimentaria</i> . Lácteos están en el III nivel.	Guías dirigidas a población general, grupos etarios y embarazadas. 1 porción equivale a: 200 cc leche, 180-250 g yogurt, 200 g requesón, 50-60 g queso.
Bélgica	2017	Sí	"Limite su consumo diario de queso a 1-2 rebanadas. No beba más de 3-4 vasos de leche desnatada o semidesnatada o productos de soya."	3 porciones lácteos descremados. 1-2 rebanadas de queso. 3-4 vasos de leche semidesnatada.	S/I	Sí. Para población flamenca: <i>Triángulo alimentario</i> . Lácteos en el II nivel. Para población francesa: <i>Pirámide</i> con 7 niveles. Lácteos en el IV nivel.	Guías dirigidas a población general y grupos etarios.
Bosnia y Herzegovina	2004	No	N/A	N/A	N/A	Sí. <i>Pirámide alimentaria</i> . Lácteos en el III nivel.	No se incluye como mensaje en las guías, pero sí en la imagen.
Bulgaria	2006	Sí	"Prefiere leche y productos lácteos con bajo contenido de grasa y sal."	Lácteos bajos en grasa y sal.	Mejor fuente de calcio. Contienen proteínas, vitamina A, D, B2, lactosa. Salud ósea y dientes. Productos lácteos fermentados mejoran la digestión, estimulan motilidad gastrointestinal y reducen el estreñimiento.	Sí. <i>Pirámide alimentaria</i> . Lácteos en el III nivel.	
Chipre	2007	Sí	"Preste atención a la ingesta de calcio en su dieta diaria. Se recomienda la leche desnatada (con 0-1% grasa) o baja en grasa (<2%) que es rica en calcio."	Lácteos bajos en grasa.	S/I	Sí. <i>Pirámide alimentaria</i> de 9 niveles independientes. Lácteos en IV nivel.	Existen guías dirigidas a población general y por grupos etarios.

**Tabla 4.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en Europa.

País	Año	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Croacia	2002	Sí, pero no de manera específica.	“Los bocadillos deben elegirse con cuidado, dando preferencia a frutas frescas y secas, nueces y productos lácteos fermentados”	S/I	S/I	Sí. <i>Pirámide Alimentaria</i> . Lácteos en III nivel.	Existen guías dirigidas a población general y por grupos etarios.
Dinamarca	2013	Sí	“Elija productos lácteos bajos en grasa”	Lácteos bajos en grasa y azúcar.	Por su aporte de calcio	Sin imagen.	Guía para población general sana mayor de 3 años.
Eslovenia	2011	Sí	“Usa leche y productos lácteos que sean bajos en grasa.”	2 a 4 porciones al día. Se recomienda uso de leche parcialmente desnatada y quesos menos grasos.	Fuente de proteínas de aminoácidos esenciales. Rica fuente de calcio y vitaminas A, D, E y K. Efecto sobre la densidad mineral ósea y en la prevención de la osteoporosis y la osteomalacia.	Sí. <i>Pirámide alimentaria</i> . Lácteos en III nivel de los alimentos de origen animal.	Población general sana mayor de 2 años.
España	2008	Sí	“Come leche y productos lácteos todos los días”.	S/I	S/I	Sí. <i>Pirámide alimentaria</i> con dieta tradicional mediterránea. Lácteos en I nivel destinado a alimentos de consumo diario.	Existen 12 decisiones saludables donde se promueve el uso de los alimentos de la pirámide alimentaria. Ministerio de Salud también reconoce otras guías de asociaciones nacionales y regionales.
Estonia	2017	Sí	“Consumir leche sin azúcar y productos lácteos.”	Entre 2-4 porciones al día. Lácteos bajos en grasa, bajos en azúcar añadida y sal. Se recomienda consumo diario con moderación.	Por su aporte de proteína con todos los aminoácidos esenciales. Además, por su aporte de lactosa y calcio y vitaminas K y B12.	Sí. <i>Pirámide alimentaria</i> , sin distinción de niveles, pero en la base van alimentos de mayor consumo.	Recomendaciones a población general sana. 1 porción: 110 kcal.
Finlandia	2014	Sí	“Consuma productos lácteos sin o bajos en grasa diariamente y 2-3 rebanadas de queso bajo en grasa.”	500 a 600 cc/ día de lácteos descremados o 2-3 rebanadas de queso bajo en grasa y bajos en sal.	S/I	Sí. <i>Triángulo</i> (componentes de una buena dieta). Lácteos en III nivel. <i>Plato de comida</i> (componentes de una comida). Lácteos representados por un vaso de leche.	Dirigidas a público general saludable. Incluye recomendaciones para menores de 6 meses de edad.

**Tabla 4.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en Europa.

País	Año	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Francia	2011	Sí	"Consuma alimentos ricos en calcio (principalmente productos lácteos, además de vegetales y agua mineral rica en calcio).	2 porciones de lácteos al día (leche, yogurt, queso, requesón)	Por su aporte de calcio y vitamina D, necesarios para tejido óseo y su mantención.	Sí. <i>Pirámide alimentaria</i> , lácteos en IV nivel.	Existen guías dirigidas a población general y por grupos etarios, además de embarazadas y cuidadores de adultos mayores.
Georgia	2005	Sí	"Coma y beba leche baja en grasa y productos lácteos con bajo contenido de sal".	2-3 porciones diarias. Tratar de consumir lácteos con menos sal y grasa.	Por su aporte de calcio y proteínas, necesarios para la formación de dientes y huesos, además, contribuye a una mejor circulación.	Sin imagen.	Existen guías dirigidas a población general y por grupos etarios, para mujeres embarazadas, en período de lactancia y para adultos mayores.
Grecia	2014	Sí	"Prefiera productos lácteos bajos en grasa"	2 porciones al día de lácteos bajos en grasa.	S/I	Sí. <i>Pirámide alimentaria</i> con dieta mediterránea. Lácteos en I nivel destinado a alimentos de consumo diario.	Existen guías dirigidas a población general y por grupos de la población.  1 porción: 250 ml de leche, 200 g de yogurt, 30 g de queso maduro o 60 g de queso suave.
Hungría	2004	Sí	"Beba leche (0,5 litros) todos los días; Elija productos lácteos fermentados (leche cuajada, kéfir y yogurt) tan a menudo como sea posible.  Coma queso cottage bajo en grasa con más frecuencia o queso bajo en grasa regularmente."	3-4 porciones al día Lácteos bajos en grasa.	Buena fuente de calcio para mantención de masa ósea, aportan vitaminas D, A, B1, B2 y B12, y magnesio y zinc (menor cantidad). Lácteos fermentados para intolerantes a la lactosa. Mantienen la flora intestinal sana.	Sí. <i>La casa de la nutrición saludable</i> . Lácteos en techo en grupo de alimentos de origen animal.	
Irlanda	2012	No	N/A	N/A	N/A	Sí. <i>Pirámide alimentaria</i> . En III nivel están lácteos (leche, yogurt y queso).	No tiene mensaje específico para lácteos, pero se recomienda pirámide alimentaria, en donde los lácteos están incluidos. En figura aparece recomendación de porciones y tipo de lácteo a consumir.

**Tabla 4.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en Europa.

País	Año	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Islandia	2014	Sí	"Productos lácteos bajos en grasa sin azúcar"	2 porciones diarias. Productos lácteos bajos en grasa, sin azúcar o edulcorantes.	Por su aporte de proteínas, calcio, yodo y otros minerales. Hace mención que un consumo excesivo de calcio se ha asociado a cáncer de próstata.	Sí. <i>Círculo de alimentos</i> dividido en 6 grupos de igual proporción: uno de ellos es de productos lácteos.	Dirigidas a población sana mayor de 2 años. 1 porción: 250 ml de leche o 25 g de queso.
Italia	2003	No	N/A	N/A	N/A	Sin imagen.	Preferir lácteos con menos grasa, dado que proporciona calcio altamente disponible. Proteína de buena calidad, y vitaminas B2 y A.
Ex Rep. Yugoslava de Macedonia	2014	Sí	"Coma leche y productos lácteos con bajo contenido de grasa y sal."	2-3 porciones de leche, queso o yogurt. Consumo de lácteos bajos en grasa.	Por su aporte de calcio, necesario para la salud ósea. Se asocian a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes y presión elevada. Aportan proteínas, magnesio y vitaminas K, D y A.	Sin imagen.	Dirigidos a población sana mayor de 2 años. 1 porción: 1 taza, 25 g queso, 50 g tofu.
Letonia	2008	Sí	"Prefiere versiones bajas en grasa de leche y productos lácteos."	2-3 porciones (500-750 ml) de leche o leche agria diaria. Elegir quesos bajos en grasa y sal.	Aporte de proteínas y calcio, necesarios para huesos y dientes sanos, también para la coagulación. Restauran microflora intestinal.	Sí. <i>Pirámide alimentaria</i> . Lácteos en IV nivel.	Existen guías dirigidas a población general y por grupos etarios.
Malta	2016	No	N/A	N/A	N/A	Sí. <i>Plato saludable</i> . Incluye 6 grupos de alimentos diarios. Lácteos es uno de estos grupos.	Dirigidas a población general (19-65 años) Posee 4 mensajes. En 1 de estos aparecen directrices acerca de incluir lácteos donde se recomienda consumir 2 porciones diarias. 1 porción: 250 ml leche, 150 g yogurt, 30-40 g queso.

**Tabla 4.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en Europa.

País	Año	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Noruega	2014	Sí	"Incluya productos lácteos magros como parte de su dieta diaria."	Lácteos bajos en grasa.	S/I	Sin imagen.	Dirigidas al público en general e incluyen recomendaciones para niños a partir de 1 año. Se publicarán directrices separadas para los lactantes.
Países Bajos	2015	Sí.	"Tome algunas porciones de productos lácteos diariamente, incluyendo leche o yogurt."	S/I	S/I	Sí. <i>Círculo</i> dividido en 4 grupos de alimentos y bebida. Lácteos se encuentran en los alimentos de origen animal.	Dirigidas a población general, pero se reconoce la necesidad de generar recomendaciones para grupos específicos.
Polonia	2010	Sí	"Beba al menos dos vasos grandes de leche al día. La leche podría ser sustituida por yogurt, kéfir y algo de queso."	S/I	S/I	Sí. <i>Pirámide de la nutrición</i> saludable. Lácteos en el 4to nivel.	Una guía dirigida a la población general de adultos y otra para niños y adolescentes en edad escolar.
Portugal	2003	No	N/A	N/A	N/A	Sí. <i>Rueda de alimentos</i> dividida en 7 grupos de alimentos. Uno de ellos es leche y productos lácteos.	En figura aparece que los lácteos representan el 18% del tamaño de esta. Se recomiendan 2-3 porciones de lácteos al día.  1 porción: 250 ml de leche, 200 g yogurt, 40 g queso, 50 g queso fresco.
Reino Unido	2016	Sí	"Tome algunos productos lácteos o alternativas lácteas (como las bebidas de soja); elegir opciones con menos grasa y azúcar."	Optar por productos bajos en grasa y azúcar. Leche y lácteos (queso, yogurt y queso fresco).	Buena fuente de proteínas, calcio y vitaminas.	Sí. <i>Círculo</i> de 5 grupos de alimentos. Lácteos como uno de estos grupos.	Las directrices están dirigidas a la población general a partir de los 2 años
Rumania	2006	No	N/A	N/A	N/A	Sí. <i>Pirámide Alimenticia rumana</i> . Lácteos en III nivel.	Dirigidas a población general sana.

**Tabla 4.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en Europa.

País	Año	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Suecia	2015	Sí	"Cambie a productos lácteos bajos en grasa: elija productos sin azúcar, bajos en grasa y enriquecidos con vitamina D."	Lácteos bajos en grasa, no endulzados y enriquecidos con vitamina D. Bebidas vegetales deben ser enriquecidas.	S/I	Sí. <i>Semáforo</i> . En color naranja los lácteos.  Plato se utiliza para promover diferentes grupos de alimentos.	Guías dirigidas a población general y por grupos de la población, incluyendo vegetarianos.
Suiza	2011	Sí	"Consuma tres porciones de productos lácteos y también una porción de carne / pescado / huevos / tofu por día. Alterna entre estos alimentos ricos en proteínas."	3 porciones al día de leche o productos lácteos.	S/I	Sí. <i>Pirámide de alimentos suizos</i> . Lácteos en IV nivel en el grupo de productos de origen animal y tofu.	1 porción: 2 dl de leche, 150–200 g de yogurt/queso o quark/queso o fresco/otros productos lácteos, 30 g de queso semi-curado/queso curado o, 60 g de queso cremoso.
Turquía	2014	No	N/A	N/A	N/A	Sí. <i>Trébol de 4 hojas</i> con 4 grupos de alimentos: Uno de ellos es leche y productos lácteos.	Dirigidas a población general. No hay mensaje específico de lácteo, pero aparecen directrices de consumir 500 ml de leche o yogurt al día, idealmente bajos en grasa y sal. Esto se fundamenta en el aporte de proteína, calcio (huesos y dientes), fósforo, y vitaminas B2 y B12.

**Tabla 4.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en Europa.

País	Año	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Afganistán	2015	Sí, pero no de manera específica.	"Coma carne magra, pollo, pescado, huevos y productos lácteos."	S/I	S/I	Sí. Mantel. Lácteos están presentes como uno de los alimentos del mantel.	

**Tabla 5.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en Asia y el Pacífico.

País	Año	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Australia	2013	lácteos	“Disfrute de una amplia variedad de alimentos nutritivos de estos cinco grupos todos los días: Leche, yogurt, queso y/o sus alternativas, principalmente grasas reducidas.”	Bajos en grasas.	Fuentes de calcio y otros minerales, proteínas y vitaminas, incluida B12.  Además, nos protegen contra enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares, reducen el riesgo de hipertensión arterial y algunos tipos de cáncer, reducir el riesgo de diabetes tipo 2 y contribuyen a fortalecer los huesos.	Sí, Plato, dividido en 5 grupos: uno de ellos es el grupo de leche, yogurt, queso y/o alternativas	Indica que las leches bajas en grasa no son adecuadas para niños menores de 2 años.
Bangladesh	2013	No	N/A	N/A	N/A	Sí, Pirámide Alimentaria. Lácteos en el IV nivel.	No aparece recomendación, pero en la pirámide aparece como alimentos de consumo moderado, y se promueve el consumo de 1-2 porciones diarias.
Camboya	2017	Sí, pero no de manera específica.	“Consuma alimentos ricos en calcio como pescado pequeño entero, leche y productos lácteos.”	S/I	Fuente de calcio para salud de huesos y dientes.	Sí, Pirámide Alimentaria. Lácteos en el V nivel.	Dirigidas a población escolar de 2-17 años.
China	2016	Sí, pero no de manera específica.	“Consuma abundantes verduras, leche y soja.”	300 ml de equivalentes a leche líquida por día.	Fuente de calcio, proteínas de alta calidad y vitaminas B, importantes en la reducción del riesgo de enfermedades crónicas.	Sí, Pagoda. Lácteos en IV nivel, junto a la soja y alimentos ricos en lípidos.	
Fiyi	2013	No	N/A	N/A	N/A	No. Piña. Lácteos no se aprecian en la figura.	Indirectamente aparece el consumo de lácteos dentro de la recomendación de comer de todos los grupos de alimentos durante el día, como alimentos constructores de cuerpo.
Filipinas	2012	Sí	“Consuma leche, productos lácteos y otros alimentos ricos en calcio, como peces pequeños y mariscos, todos los días para tener huesos y dientes saludables.”	S/I	Para tener huesos y dientes saludables.	Sí, Pirámide Alimentaria, Lácteos en IV nivel junto a las carnes y huevo.	En pirámide, aparece la recomendación de consumo de 1 vaso de leche.

**Tabla 5.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en Asia y el Pacífico.

País	Año	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
India	2011	No	N/A	N/A	N/A	Sí. Figuras representativas de alimentación saludable. En Pirámide aparece un vaso de leche en el I nivel, junto con granos, cereales y otros. En otras figuras aparece en el grupo de los alimentos proteicos.	Indica: "coma una variedad de alimentos para asegurar una dieta balanceada," se hace mención a la importancia de la leche por el aporte de proteínas de buena calidad y calcio.  En una de las figuras, se recomiendan 3 porciones diarias, de 100 g cada una.
Indonesia	2014	No	N/A	N/A	N/A	Sí, Pirámide circular. Lácteos en el III nivel junto a las carnes y huevo.	En la figura se encuentra una recomendación de 2 porciones, pero del grupo completo
Japón	2010	Sí, pero no de manera específica.	"Combine verduras, frutas, productos lácteos, frijoles y pescado en su dieta."	S/I	S/I	Sí, Trompo o Peonza. Lácteos aparecen en la parte más baja.	En la figura se recomiendan 2 porciones al día. Además, un vaso de leche como estándar todos los días.
Malasia	2010	Sí	"Consumir cantidades adecuadas de leche y productos lácteos."	Se recomienda consumo diario.	Son altos en proteínas, ricos en calcio y minerales y vitaminas como vitamina A, Riboflavina, vitamina B12 y zinc.	Sí, Pirámide Alimentaria. Lácteos en el III nivel.	En la figura se encuentra una recomendación de consumir con moderación, de 1-3 porciones al día.
Mongolia	2010	Sí	"Consumir leche y productos lácteos todos los días."	S/I	S/I	Sí. La Tienda de Mongolia. Lácteos en el último nivel de la tienda.	
Nepal	2012	Sí	"Consumir leche o productos derivados de la leche, diariamente."	S/I	S/I	Sin imagen.	
Nueva Zelandia	2015	Sí, pero no de manera específica.	"Disfrute de una variedad de alimentos nutritivos, incluyendo leche o productos lácteos, de preferencia bajos o reducidos en grasa"	Bajos o reducidos en grasa.	Proporcionan proteínas, vitaminas y minerales.  Variedades bajas en grasa proporcionan los beneficios de los productos lácteos con menos grasa saturada y energía.	Sin imagen.	Guías alimentarias para los diferentes grupos etarios. Si bien no hay recomendación en cantidad, el Ministerio de Salud recomienda al menos 2 porciones de lácteos al día.

**Tabla 5.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en Asia y el Pacífico.



País	Año	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
República de Corea	2016	Sí, pero no de manera específica.	“Coma una variedad de alimentos que incluyen arroz y otros granos, verduras, frutas, leche y productos lácteos, carne, pescado, huevos y frijoles.”	S/I	S/I	Sí, Rueda del Balance Alimentario. Lácteos como uno de los 5 grupos de la rueda.	En figura, aparece una recomendación de 1 a 2 porciones de consumo de lácteos por día.
Sri Lanka	2011	Sí	“Consumir leche o productos derivados de la leche, diariamente.”	Consumo de leche baja en grasa para los adultos, para niños obesos y especialmente para aquellos con riesgo cardiovascular.  Se recomienda además 1 a 2 porciones al día.	Fuente de energía, proteínas, minerales y vitaminas para cada grupo de edad. Aporte de vitaminas del complejo B (B12), A (especialmente leche entera). Fuente de calcio y fósforo, que son necesarios para huesos y dientes, ayudando a prevenir osteoporosis.	Sí, Pirámide alimentaria. Lácteos en IV nivel.	
Tailandia	2001	Sí	“Tome suficiente cantidad de leche todos los días”	S/I	Fuente de calcio y fósforo, ambos esenciales para construir huesos y dientes. Además, contiene proteínas, lactosa y vitaminas, que promueven el buen desarrollo de tejidos.	Sí, Bandera de la Nutrición. Lácteos en el III nivel.	En la figura se recomienda de entre 1 a 2 vasos. En documento explicativo aparece el yogurt como alternativa a la leche.
Vietnam	2013	No	N/A	N/A	N/A	Sí, Pirámide Alimentaria. Lácteos en IV nivel, dentro del grupo de los alimentos con proteínas.	

**Tabla 5.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en Asia y el Pacífico.

País	Nombre y año de realización de GABA	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Estados Unidos	2016	Sí, pero no de manera específica.	"Mantener patrones alimentarios saludables." Como una sub-recomendación se encuentra: "Productos lácteos sin grasa o bajos en grasa, que incluyen leche, yogurt, queso y/o bebidas de soya fortificadas."	Productos lácteos sin grasa o bajos en grasa.	N/A	Sí, en Mi Plato, aparece como un grupo independiente en el vaso.	
Canadá	2019	No	N/A	N/A	N/A	Sí, Plato, pero de manera poco notoria como yogurt griego.	Los lácteos aparecen mencionados como ejemplos de alimentos altos en proteínas, favoreciendo a aquellos que son bajos en grasas.

**Tabla 6.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en América del Norte.

País	Nombre y año de realización de GABA	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Antigua y Barbuda	2013	No	N/A	N/A	N/A	Sí, Piña. Lácteos como parte de alimentos de origen animal.	
Argentina	2016	Sí	"Consumir diariamente leche, yogurt o queso, preferentemente descremados" Submensajes: 1°: Incluir 3 porciones al día de leche, yogurt o queso. 2°: Al comprar mirar la fecha de vencimiento y elegirlos al final de la compra para mantener la cadena de frío. 3°: Elegir quesos blandos antes que duros y aquellos que tengan menor contenido de grasas y sal. 4°: Los alimentos de este grupo son fuente de calcio y necesarios en todas las edades.	Incluir 3 porciones al día de leche, yogurt o queso.  Consumir todos los días leche, yogurt o quesos. Es necesario en todas las edades.	Son fuente principal de calcio, proteínas de alto valor biológico, vitaminas A y D.	Sí. Círculo que contiene 6 grupos. Lácteos es uno de esos grupos.	Utilizar la denominación "leche, yogurt y queso" en lugar de lácteos, para evitar confusiones e incorporar de forma errónea dentro de este grupo a productos como crema de leche y manteca.

**Tabla 7.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en América Latina y el Caribe.

País	Nombre y año de realización de GABA	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Bahamas	2002	No	N/A	N/A	N/A	Sí. Tambor de piel de cabra. Lácteos como parte del grupo de carnes y lácteos.	
Barbados	2017	Sí, pero no de manera específica.	Está como submensaje de la guía, "Elegir comer menos grasa y alimentos grasos cada día: Usa leche descremada o baja en grasa y otros productos lácteos bajos en grasa."	N/A	N/A	Sí. Mapa de Barbados. Lácteos se incorporan como parte del grupo de los alimentos de origen animal.	
Belice	2012	No	N/A	N/A	N/A	Sí, La Canasta Alimentaria. Lácteos se incorporan como parte del grupo de los alimentos de origen animal.	
Bolivia	2014	Sí	"Aumente el consumo de leches y productos lácteos."	2 a 4 porciones.	Estos alimentos son fuente de proteína, vitamina D y calcio que favorecen el crecimiento de niñas y niños, también contribuyen a prevenir la osteoporosis.	Sí. Arco de la Alimentación. Lácteos se incorporan como grupo de leches y derivados.	
Brasil	2015	Sí, pero no de manera específica.	La regla de oro: "Prefiera siempre alimentos naturales o mínimamente procesados y preparaciones culinarias a alimentos ultra procesados. Opte por agua, leche y frutas en lugar de gaseosas, bebidas lácteas y galletas rellenas"	S/I	Solo se hace fundamentación al consumo de alimentos naturales o mínimamente procesados.	Sin imagen.	No se otorgan mensajes específicos respecto a los lácteos, pero sí a la promoción de alimentos naturales o mínimamente procesados como lo es la leche pasteurizada.

**Tabla 7.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en América Latina y el Caribe.

País	Nombre y año de realización de GABA	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Chile	2013	Sí	"Para fortalecer tus huesos, consume 3 veces al día lácteos bajos en grasa y azúcar."	3 veces al día lácteos bajos en grasa y azúcar.	Es una fuente principal de calcio, proteínas de alto valor biológico y vitaminas del complejo B.	Sí. Círculo con 6 grupos y agua al centro. Lácteos en uno de estos grupos.	
Colombia	2015	Sí	"Consuma diariamente huevo, leche y productos lácteos."	S/I	Para favorecer la salud de músculos, huesos y dientes.	Sí, Plato Saludable. Los lácteos representan como aproximadamente ¼ del plato. saludable.	
Costa Rica	2011	Sí, pero no de manera específica.	"Seleccione alimentos de origen animal, bajos en grasa."  Submensaje: "Consuma leche, yogurt o queso todos los días."	Quesos blancos y pasteurizados, yogurt con probióticos, leche o yogurt semidescremados o descremados.	Son fuente de calcio para fortalecer huesos y dientes. Reducir riesgo de osteoporosis.	Sí, Círculo de Alimentación Saludable. Lácteos como parte de alimentos de origen animal.	
Cuba	2009	No	N/A	N/A	N/A	No. Siete platos de comida en tamaño decreciente. Lácteos no se aprecian en la figura.	Se mencionan los lácteos como parte de una dieta variada.
Dominica	2007	No	N/A	N/A	N/A	Sí, la Canasta Alimentaria. Lácteos como parte de alimentos de origen animal.	
El Salvador	2012	Sí	"Incluya en su alimentación diaria por lo menos uno de los siguientes alimentos: leche, queso fresco, cuajada, requesón o huevo."	Sin especificar cantidad, pero sí recomiendan preferir los productos lácteos semi o descremados.	Son importante fuente de proteínas, lactosa, vitaminas (A, D, B2 y B12) y calcio, mineral importante para la formación de huesos y dientes, así como para la prevención de la osteoporosis.	Sin imagen.	

**Tabla 7.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en América Latina y el Caribe.

País	Nombre y año de realización de GABA	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Granada	2006	No	N/A	N/A	N/A	Sí, La Nuez Moscada. Lácteos como parte de alimentos de origen animal.	
Guatemala	2012	Sí, pero no de manera específica.	“Coma tres veces por semana o más: huevos, queso, leche o Incaparina que son especiales para el crecimiento de los niños, niñas y la salud de toda la familia.”	Para los adultos y adultos mayores se recomienda idealmente la leche descremada (baja en grasas) y el queso bajo en grasa (queso fresco o requesón). La leche descremada se puede sustituir por la Incaparina	Son fuentes de proteínas. Además, los lácteos son fuente natural importante de calcio, que es fundamental para los dientes, los huesos, y ayudan al crecimiento de los niños y adolescentes.	Sí, Olla Familiar guatemalteca. Lácteos aparece en el III nivel.	
Guyana	2004	No	N/A	N/A	N/A	Sí, la Olla Estofada. Lácteos como parte de alimentos de origen animal.	
Honduras	2013	No	N/A	N/A	N/A	Sí, Olla. Lácteos en III nivel de la olla, junto a los huevos.	No hay ninguna GABA específica para lácteos, pero en la figura representativa, aparece que se deben consumir al menos 3 veces por semana.
Jamaica	2015	No	N/A	N/A	N/A	Sí, Plato. Lácteos como parte de alimentos de origen animal.	
México	2015	No	N/A	N/A	N/A	Sí, Plato del Bien Comer. Lácteos en el grupo de leguminosas y alimentos de origen animal.	

**Tabla 7.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en América Latina y el Caribe.

País	Nombre y año de realización de GABA	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Panamá	2013	No	N/A	N/A	N/A	Sí, Plato de la Alimentación, compuesto de 5 grupos. Lácteos es uno de estos grupos.	Como parte del grupo de lácteos de la figura, se fundamentan estos alimentos como aportadores de vitamina A, B, y D, calcio y fósforo, además de proteínas para formar y mantener huesos y tejidos.
Paraguay	2015	Sí	"Aumente el consumo de lácteos a 2 tazas de leche o yogurt o un pedazo de queso para mantener huesos y dientes fuertes."	2 porciones, sin especificar tipo.	Fuente de calcio y proteínas de alto valor biológico, además aportadores de vitamina A, B1 y B2. Prevención de osteoporosis.	Sí, la Olla de Paraguay. Lácteos en el III nivel.	En la figura, se indica una recomendación de consumo de lácteos de 3 veces al día.
República Dominicana	2009	"Sí, pero no de manera específica."	"Aumente el consumo de frijoles, granos, pescado, huevos y productos lácteos para mantener saludables sus huesos y órganos."	S/I	Aportan calcio, mineral indispensable para la formación de huesos y dientes, contracción de músculos y funcionamiento del sistema nervioso.	Sí, Pilón de la Alimentación y Nutrición. Lácteos aparece junto a las carnes, huevos, en el III nivel.	En la figura, se recomienda que los alimentos de este grupo se deben consumir 2 a 3 veces por semana como mínimo.
Saint Kitts y Nevis	2010	No	N/A	N/A	N/A	Sí, Molino de Azúcar. Lácteos como parte del grupo de alimentos de origen animal.	La cantidad recomendada se establece por grupo de alimentos. No especifica tipo de alimento dentro del grupo.
San Vicente y las Granadinas	2006	No	N/A	N/A	N/A	Sí, Pan de Frutas. Lácteos como parte de alimentos de origen animal.	
Santa Lucía	2007	No	N/A	N/A	N/A	Sí, Olla de Carbón. Lácteos como parte de alimentos de origen animal.	

**Tabla 7.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en América Latina y el Caribe.

País	Nombre y año de realización de GABA	Recomienda lácteos	Recomendación	Tipo de lácteo y porción	Fundamentación	Incluye lácteos en figura	Observaciones
Uruguay	2016	No	N/A	N/A	N/A	Sí, Disco con 5 grupos de alimentos. Grupo de lácteos y quesos.	No existe guía específica para lácteos, pero aparece la importancia de consumir productos lácteos.
Venezuela	1991	No	N/A	N/A	N/A	Sí. Trompo de la Alimentación. Lácteos en II nivel junto a las carnes.	Consumir de manera moderada alimentos de origen animal, se establecen algunas recomendaciones para el consumo de productos lácteos.

**Tabla 7.** Síntesis de las Guías Alimentarias para Lácteos en América Latina y el Caribe.

Del 89% (n=81) de los países con imágenes visuales, la mayor proporción utiliza el ícono de una pirámide alimentaria (35%; n=28); en su mayoría aquellos pertenecientes al continente europeo como Austria, Bulgaria, Chipre, Suiza, Polonia, Finlandia y España; y países de Asia y el Pacífico, como Bangladesh, Camboya, Filipinas, India, Malasia y Vietnam. Luego, destacan en número, aquellas naciones que utilizan íconos que representan distintos aspectos de su cultura (31%; n=25) como es el caso de República Dominicana, que emplea una canasta de alimentos transportada por un loro imperial, su ave nacional; China, que emplea una Pagoda de alimentos; Mongolia, que usa

una tienda nacional de madera o Ger; y, países como Guatemala, Guyana, Honduras y Paraguay, que usan distintos tipos de ollas tradicionales. A estas figuras les siguen el 15% de países que emplean un círculo de la alimentación (n=12) como Argentina, Alemania y Chile; un plato de comida (14%; n=11) como Estados Unidos, Australia y México; y, otras imágenes menos frecuentes, como un arco, en el caso de Bolivia y un semáforo, utilizado por Suecia. En la Tabla 8, se puede observar el número de países con representaciones gráficas y los diferentes íconos empleados para complementar los mensajes de las GABAS.

Países con GABAS analizados (n=91)		Imágenes utilizadas en países con imagen visual				
Países con imagen visual	Países sin imagen visual	Pirámide Alimentaria	Imagen cultural	Círculo de la alimentación	Plato de comida	Otras imágenes
81	10	28	25	12	11	5

**Tabla 8.** Imágenes utilizadas por los países con GABAS.

De los 81 países con representaciones gráficas de sus GABAS, 78 de ellos incluyen a la leche y/o a los productos lácteos dentro de su imagen visual, sin embargo, esta inclusión presenta distintos matices entre los países. Mientras algunos muestran solo un vaso de leche junto a otros alimentos como India, otros incluyen variedades de leche y/o de productos lácteos en el segmento como Japón, Alemania, Malta y Chile (Figura 1). Otros son aún más específicos, al exhibir el tamaño de la porción de consumo recomendada, al detallar el número de porciones y/o la frecuencia de consumo dentro o a un costado de la imagen, mientras que, en menor medida, algunos países incluyen la imagen de opciones vegetales alternativas a la leche, como el jugo de soya en el caso de Reino Unido.

Entre los 78 países que consideran estos productos en sus imágenes, la mayoría (64%) incluyen a la leche y/o productos lácteos como un grupo y segmento independiente, como el

caso de Paraguay, Alemania y Chile (Figura 1), seguido por el 31% de los países que los consideran dentro del grupo de alimentos de origen animal, junto con carnes, huevos y pescados, como Malasia y México; mientras que, solo 4 países, los consideran junto con otros grupos de alimentos, como cereales en el caso de India o con alimentos fuente de grasas saludables, como Suecia. En el caso de Canadá, solo se refleja en la imagen como 1 yogurt griego (Figura 2). Cuba, Fiji y Sierra Leona, destacan por no incluir a la leche y/o productos lácteos dentro de su imagen. Llama la atención que de los 31 países que no tienen una guía alimentaria específica o general para lácteos, la mayoría representa dichos alimentos de alguna manera en la figura que las simboliza. Asociadas a estas imágenes, inclusive, se encuentran recomendaciones de cantidades y frecuencias a consumir. Solo Cuba y Fiji no presentan GABA para lácteos ni inclusión de estos en la figura.

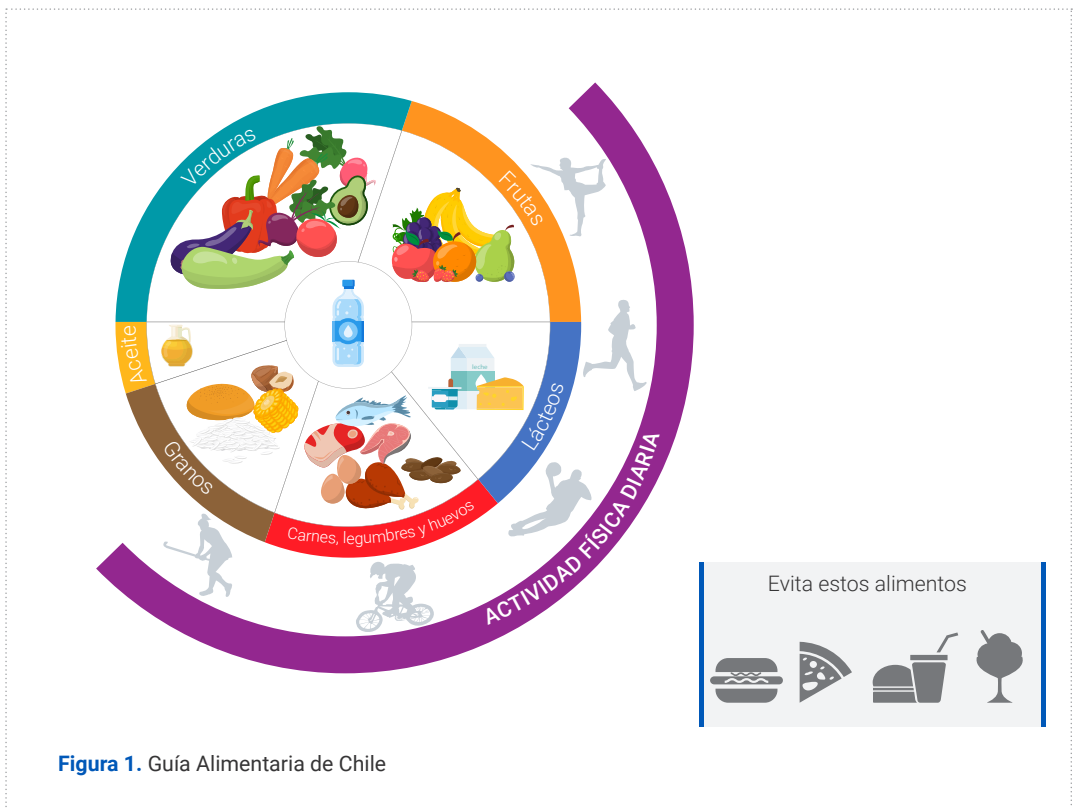


Figura 1. Guía Alimentaria de Chile





**Figura 2.** Guía Alimentaria de Canadá

## 7. Conclusión

En el mundo, diversos países recomiendan la ingesta de lácteos y en aquellos que presentan GABAs, tienen la inclusión de este grupo de alimentos dentro de las mismas, ya sea de manera específica o incorporada a grupos más generales de alimentos, como alimentos de origen animal. En su mayoría se recomiendan lácteos bajos en grasas y en versiones menos procesadas, fundamentado principalmente en el aporte de calcio y otros nutrientes, lo que llevaría a una mejor salud ósea. Sin embargo, se observa una gran diversidad en la cantidad recomendada, en las porciones de consumo recomendadas o en la frecuencia en la cual los alimentos lácteos deben ser consumidos por las poblaciones a las cuales las GABAs son dirigidas. Así también, las gráficas o figuras de estas GABAs, varían en cómo los alimentos lácteos son incluidos y las porciones representadas. Sin dudar, la mayoría de los países con imagen visual o figura representativa de las GABAs, incluyen los lácteos como grupo individual o incorporado a otros alimentos, incluso si en estos países no existen guías alimentarias para estos productos. Si bien

un 34% de los países revisados no considera recomendación alguna de lácteos, estos no plantean un fundamento de su exclusión. Se hace entonces interesante el indagar el argumento de estos países para excluir dicho alimento.

## Referencias

1. World Health Organization. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. 2004. Publicación Génova (disponible en: [http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy\\_spanish\\_web.pdf](http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_spanish_web.pdf)).
2. Astrup A. Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: epidemiologic and experimental studies. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(5Suppl):S1235–1242.
3. Food and Agriculture Organization. Milk and dairy products in human nutrition. In: Muehlhoff E, Bennett A, Mc Mahon, D, Editors. Rome;2013.
4. Soedamah-Muthu SS y do Goede J. Dairy consumption and cardiometabolic diseases: systematic review and updated meta-analyses of prospective cohort studies. *Curr. Nutr. Rep.* 2018;7:171-182.
5. Godos J, Tieri M, Ghelfu F y cols. Dairy foods and health: an umbrella review of observational studies. *Int J Food Sci Nutr.* 2019;14:1-14.
6. Gil A y Ortega R. Introduction and executive summary of the supplement, role of milk and dairy products in health and prevention of non-commu-

- nicable chronic diseases: a series of systematic reviews. *Adv. Nutr.* 2019;10:67-73.
7. Thorning T.K. y cols. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food Nutr. Res.* 2016;60:32527.
  8. Food and Agriculture Organization. Food-based Dietary Guidelines. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2016.
  9. Food and Agriculture Organization y World Health Organization. Preparation and use of foodbased dietary guidelines. Report of a joint FAO/WHO consultation, WHO technical report series n°880, Geneva, 1996.
  10. Food and Agriculture Organization y World Health Organization. Technical consultation on national food-based dietary guidelines. Historical Overview of Food-Based Dietary Guidelines. Rome, 2016.
  11. Schmitt E. y cols. Sustainability comparison of a local and a global milk value chains in Switzerland. *Bio-based and Applied Economics.* 2016;5:175-198.
  12. van Hooijdonk T y Hettinga K. Dairy in a sustainable diet: a question of balance. *Nutr. Rev.* 2015;73:S48-54.
  13. I. van't E. y cols. Overview of elements within national food-based dietary guidelines. *EJNFS.* 2017;7:1-6.
  14. Herforth A. y cols. A global review of food-based dietary guideline. *Adv. Nutr.* 2019;10:590-605.
  15. Food and Agriculture Organization y World Health Organization. Plates, pyramids, planet. Developments in national healthy and sustainable dietary guidelines: a state of play assessment. 2016.
  16. Health Canada. Canada's Dietary Guidelines for Health Professionals and Policy Makers. 2019.
  17. Rizzoli M. y cols. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone.* 2010;46:294-305.
  18. Bonjour J. y cols. Dairy in adulthood: from foods to nutrient interactions on bone and skeletal muscle health. *J. Am. Coll. Nutr.* 2013;32:251-63.
  19. Picard C. y cols. Review article: bifidobacteria as probiotic agents - Physiological effects and clinical benefits. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005;22:495-5

## IMPACTO DE LOS PROGRAMAS ESCOLARES QUE INCLUYEN LÁCTEOS

Sandra López A.<sup>1</sup> y Miguel Ángel Rincón C.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA),  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

### Resumen

---

La leche es un alimento fuente de proteína, calcio, vitamina D y otros micronutrientes que son claves para asegurar el desarrollo óptimo de huesos y dientes durante la niñez y prevenir la osteoporosis en la vida adulta. Algunas investigaciones previas han reportado que entre el 35% y el 40% de los requerimientos nutricionales diarios de los niños pueden ser alcanzados a través de los programas de alimentación escolar (PAE). Los PAE son de particular interés para la salud pública porque pueden mejorar la dieta de los beneficiarios, en su gran mayoría llegan a población vulnerable y, como se introducen a edades tempranas, permiten fomentar hábitos alimentarios más saludables. Se estima que más de 368 millones de niños son beneficiarios de PAE alrededor del mundo y uno de los alimentos que es incluido con mayor frecuencia es la leche, debido a sus beneficios para la salud. Este capítulo brinda información actualizada sobre el panorama mundial de los programas escolares que incluyen leche (PEL) y explora su impacto en salud, nutrición y educación. En general, los PEL tienen efectos positivos en los desenlaces analizados, principalmente en países de bajos y medianos ingresos, sin embargo, hay gran heterogeneidad en los resultados, debido a que la implementación de los PEL depende en gran medida del contexto económico y social de cada país. Asimismo, aún queda pendiente realizar evaluaciones más rigurosas sobre cómo los PEL podrían mejorar la economía rural y contribuir a la seguridad alimentaria.

### Palabras claves:

Leche, lácteos, programas de alimentación escolar, programas escolares de leche, salud.

### 1. Introducción

---

Los programas de alimentación escolar (PAE) son una de las redes de protección social

más predominantes a nivel mundial [1,2]. En la actualidad, casi todos los países, ya sean de bajos o altos ingresos, buscan reforzar la alimentación de los escolares a través de estos programas [3]. De acuerdo con el Programa

Mundial de Alimentos, más de 368 millones de niños en todo el mundo reciben alimentación escolar, siendo la región del sur de Asia la que cuenta con mayor número de beneficiarios, seguida por América Latina y el Caribe [2,4]. Además de contribuir al aprendizaje debido a que los PAE se han asociado con un incremento en el acceso a la educación, este tipo de programas apoyan a las familias por medio del suministro de alimentos, promueven el mantenimiento de un estado nutricional y de salud de los escolares y favorecen el desarrollo humano [3]. Es por esto que los PAE se han convertido en inversiones atractivas que podrían contribuir de forma importante con el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) [5].

La evidencia sugiere que entre el 35% y el 40% de los requerimientos nutricionales diarios de los niños pueden ser alcanzados a través de los PAE, por lo tanto, un ambiente de alimentación escolar saludable es crucial para fomentar el desarrollo de hábitos alimentarios adecuados [6,7]. Los PAE en los cuales los escolares reciben los alimentos en la escuela se pueden clasificar en dos categorías: *i*) los programas que proveen comidas y *ii*) los programas que proveen galletas o refrigerios/meriendas/colaciones de alta energía [2]. Cabe resaltar que, a menudo, uno de los alimentos que es incluido con mayor frecuencia en cualquiera de estos dos esquemas es la leche debido a sus beneficios para la salud de los escolares. La leche es uno de los alimentos naturales más completos y es una fuente de proteína, calcio, vitamina D y otros micronutrientes que son claves para asegurar el desarrollo óptimo de huesos [8] y dientes durante la niñez, prevenir la osteoporosis en la vida adulta, así como otros efectos en salud que señalan a la leche como factor protector para la aparición de enfermedades como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y accidentes cerebrovasculares [9–11]. La importancia de la existencia de programas escolares que incluyen leche (PEL) radica no solo en que se ha observado que los niños beben más

leche que los adultos, sino también en que los hábitos alimentarios establecidos en la infancia persisten en la vida adulta. Por lo tanto, los niños que beben leche y consumen productos lácteos regularmente, continuarán haciéndolo como adultos [12,13]. Así mismo, la incorporación de PEL se ha asociado a un mayor crecimiento de la industria láctea nacional, que repercute en un apoyo al desarrollo rural [14]. Se ha estimado que cerca de 161 millones de niños son beneficiarios de PEL alrededor del mundo [15].

A pesar de los beneficios aparentes de este tipo de intervenciones, en la actualidad hay poca información específica que evalúe el impacto de los PEL y responda la interrogante de cómo estos programas podrían abordar los desafíos en cuanto a salud y sustentabilidad en el sector alimentario, sobre todo teniendo en cuenta el aumento sin precedentes en las tasas de obesidad, mientras que, por otro lado, la desnutrición y la escasez de alimentos continúan siendo problemas serios en muchos países del mundo [16]. El objetivo de este capítulo es revisar la evidencia sobre los PEL y sus efectos en los beneficiarios. En primer lugar, se incluye una sección sobre el panorama mundial de estos programas. Seguidamente, se documenta la evidencia sobre su impacto en salud, nutrición y educación. Finalmente, se evalúa la evidencia encontrada, discutiendo las limitaciones en términos de diseño, implementación y evaluación.

## 2. Panorama mundial de los programas escolares que incluyen lácteos

La leche presenta un perfil nutricional único, por lo cual este alimento ha sido esencial en los PAE, además que generalmente es un alimento bien aceptado por los niños y niñas [17]. Los PEL están diseñados para satisfacer las necesidades nutricionales y adquirir hábitos alimentarios saludables durante la niñez [1], aprovechando

el marco institucional que brinda el ambiente escolar el cual puede impactar a largo plazo estos hábitos [13]. Desde el año 1998 la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) junto con la Federación Internacional de Productos Lácteos (IDF por sus siglas en inglés) han realizado tres encuestas con el objetivo de determinar la contribución de los PEL en la nutrición de sus beneficiarios [14,15]. De acuerdo con la última encuesta realizada

en 2018-2019, aproximadamente 161 millones de niños recibían leche diariamente a través de estos programas. Aunque en términos absolutos el número de beneficiarios varía de país en país (**Tabla 1**); según esta encuesta entre un 1,0% y un 100% de los niños en los 55 países encuestados reciben leche, siendo Estados Unidos el país con mayor número de beneficiarios con alrededor de 30 millones de niños que beben leche diariamente.

País	Número de niños beneficiarios	Porcentaje población beneficiada
Estados Unidos	30.000.000	59%
China	22.000.000	15%
India		
Karnataka	10.000.000	Sin información
Madhya Pradesh	6.031.000	100%
Reino Unido	9.800.000	100%
Japón	9.678.000	Sin información
Sudáfrica	9.131.836	71%
Tailandia	7.450.000	Sin información
Turquía	6.000.000	100%
Corea del Sur	5.750.000	51%
Colombia	5.433.995	100%

Fuente: FAO, IDF 2019.

**Tabla 1.** Diez primeros países con mayor número de beneficiarios a programas escolares que incluyen leche.

Los PEL se han ido implementando en función del nivel de desarrollo de sus países. Mientras que muchos países de altos ingresos como Canadá [18], Japón [19] y Estados Unidos [20] introdujeron este tipo de programas durante la primera mitad del siglo XX como intervenciones enfocadas al bienestar de la población y para apoyar el mercado de productos lácteos del país, en países de bajos y medianos ingresos este tipo de programas se introdujo más recientemente, motivados por la educación o como un medio de protección social frente a las crisis [21]. Sin importar el nivel de desarrollo del país, el tipo de productos lácteos que está disponible más frecuentemente en los PEL es la leche natural semidescremada (89%); seguida de leche natural

entera (81%) [15]. Así mismo, llama la atención que al comparar con la encuesta realizada en el año 2015 la leche saborizada, especialmente la achocolatada ha aumentado su disponibilidad pasando de un 26% a un 60% en el 2019 [14,15], lo cual genera cierta preocupación, debido a que el consumo elevado de azúcares se ha asociado con diversas patologías tales como sobrepeso y obesidad, alteraciones hepáticas, desórdenes del comportamiento, diabetes, hiperlipidemia, algunos tipos de cáncer y caries dental [11,22–24]. Sin embargo, diversos estudios han concluido que los niños tienen mayor preferencia por la leche saborizada considerándola más palatable y, por ende, la beben más comparada con la leche natural [6,20,22,25,26]. Cuando la leche sabori-

zada no está disponible, los niños beben menos leche natural y, en consecuencia, menos leche en general, por lo que no cumplen con las recomendaciones de calcio y otros nutrientes [20,25]. Otras investigaciones que han empezado a reemplazar la leche saborizada con leche natural han mostrado resultados poco concluyentes. Algunas investigaciones han demostrado que, aunque hay una reducción del consumo calórico y de azúcares, también hay un mayor desperdicio de leche y, por ende, un menor cumplimiento de los requerimientos diarios [26,27]. En un estudio realizado en 60 escuelas de educación básica de Estados Unidos, el reemplazo de leche chocolatada por leche natural se tradujo en un consumo 41% menor de calcio y vitamina A; 27% menor de vitamina D y 24% menor de magnesio [26]. Por otra parte, no hay evidencia fuerte de una asociación entre el consumo de leche (cualquier tipo) y el aumento del Índice de Masa Corporal (IMC) o circunferencia de cintura [28]. Sería recomendable buscar alternativas que hagan que la leche natural sea más atractiva sopesando de manera cuidadosa la sustentabilidad, costos y beneficios.

Respecto al financiamiento de los PEL, esta varía considerablemente. En algunos casos los programas están completamente financiados por el gobierno, mientras que en otros el financiamiento está totalmente a cargo del sector privado y en ocasiones es de tipo mixto, contando con la participación tanto de fuentes privadas como públicas [12]. Esto quiere decir que no en todos los países es posible distribuir leche en las escuelas de forma gratuita. Este es el caso de los países de la Unión Europea y que hacen parte del “Esquema de Leche Escolar” (School Milk Scheme), que establece que todos los niños y niñas que asisten a una institución educativa tienen derecho a recibir hasta 250 ml de leche por día de forma subsidiada [29]. Cabe señalar que desde la introducción del esquema en 1977 se han reducido en un 47% las subvenciones [30], lo cual puede contribuir a un menor consumo de leche como se ha observado en el caso de Alemania [30–32]. En un experimento realizado en Alemania se

confirmó que cuando se distribuyó leche de forma gratuita o a bajo costo a 7.336 escolares hubo un impacto positivo en el consumo de leche, lo que manifiesta la importancia de tener subsidios disponibles [30]. Así mismo, el consumo se vio influenciado por otros factores como la edad, el género, procedencia de padres migrantes y el ingreso de los hogares, así como por las actitudes de los padres, la disponibilidad de productos y si los profesores beben leche junto a los escolares [30–32]. Además, se debe destacar el papel del Estado, que, aunque no esté directamente involucrado en el financiamiento de dichos programas, brinda directrices a través de recomendaciones nutricionales o guías alimentarias, las cuales pueden tener un impacto importante en la capacidad de estos programas para crecer y prosperar [12]. De hecho, algunas recomendaciones de ingesta de productos lácteos en diferentes países, especialmente de bajos y medianos ingresos, concuerdan en que se debería consumir aproximadamente entre dos y tres porciones (alrededor de 500 ml) por día para niños y niñas menores de 9 años, y entre tres y cinco porciones (>600 ml) por día para niños y niñas mayores de 9 años y adolescentes [33]. Al comparar con la encuesta del 2015 y 2019, se observa de manera satisfactoria un aumento en cuanto a los ml que los PEL proporcionan. Para el año 2015, generalmente el 62% de estos programas proporcionaban entre 101 a 200 ml, mientras que para el año 2019 el 71% de los países que respondieron la encuesta indicaron que proporcionan una porción diaria de 200 a 299 ml [14,15], esto significa que los programas escolares de leche aportan como máximo una porción diaria de productos lácteos.

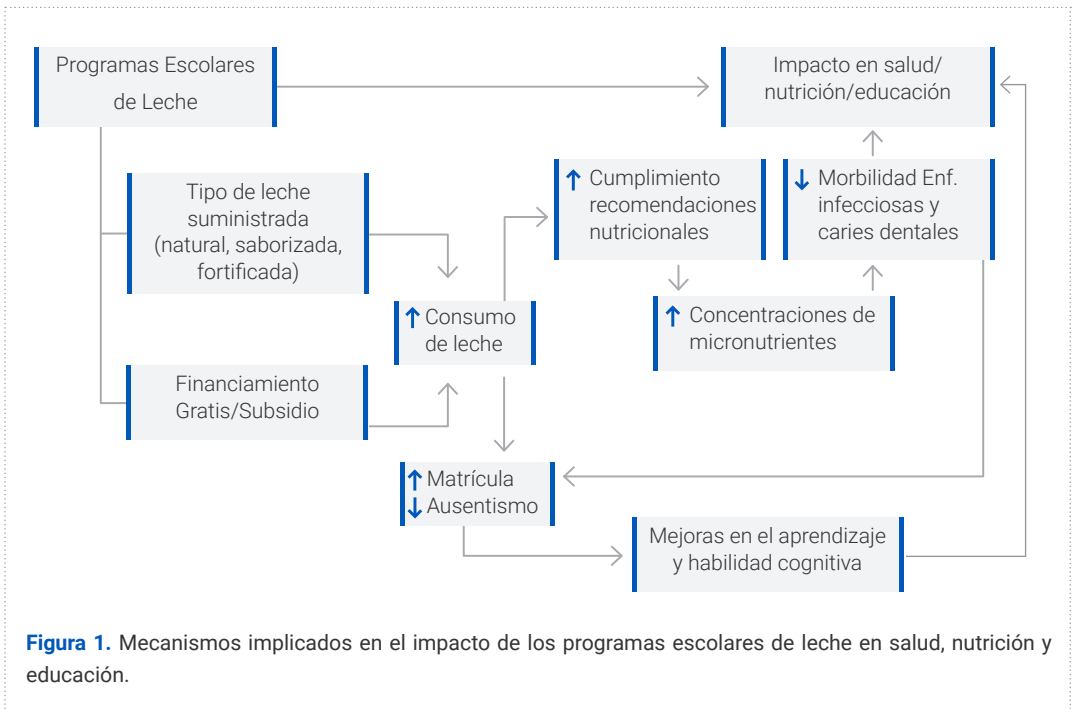
Es esencial el promover la importancia de la leche en la nutrición infantil no solo en los escolares, sino en los tomadores de decisión, juntas escolares, maestros, encargados de los comedores escolares, padres y productores debido a que estos programas se pueden ver como una inversión en la demanda futura de leche [12] y como una acción positiva para desestimular el consumo de bebidas con bajo contenido nutricional [34], teniendo en cuenta que

el consumo actual de lácteos en adultos entre 20 y 39 años no llega a más de 0,53 porciones al día (125 ml), mientras que para este mismo rango etario el consumo de bebidas azucaradas es casi el doble con 0,99 porciones al día (237 ml) [35]. Algunas acciones encaminadas a sensibilizar acerca de los PEL, así como sobre la importancia nutricional de la leche desde edades tempranas se pueden observar a través de la iniciativa establecida por la FAO desde el año 2000 de celebrar el “Día Mundial de la Leche Escolar”. Este evento se realiza el último miércoles de septiembre y se eligió esta fecha porque en la mayoría de los países miembros hay clases y la asistencia de los escolares los miércoles es mayor [36].

### 3. Impacto de los programas escolares que incluyen lácteos

Esta sección revisa la evidencia acerca del

impacto de los PEL sobre desenlaces en salud, nutrición y educación. Para ello se realizó una búsqueda en PubMed, Ebsco, Cochrane, Scielo, en inglés y español hasta diciembre de 2019, utilizando las palabras “School Milk Program” “Programas escolares de leche” con el objetivo de identificar artículos de investigación originales que documentaran el impacto de estos programas en los desenlaces anteriormente mencionados. En algunos casos se realizó una búsqueda sobre programas de alimentación escolar, pero en este capítulo se incluyen los hallazgos solo de aquellos programas en los cuales la leche o los productos lácteos hacían parte de la intervención. Por último, y para evitar sesgos de publicación, se realizó una búsqueda de “literatura gris” en los sitios web de organizaciones como FAO, Banco Mundial, IDF, Comisión Europea y el International Food Policy Research Institute. La **Figura 1** muestra los mecanismos por los cuales los programas escolares de leche podrían contribuir al estado de salud, nutrición y educación.



**Figura 1.** Mecanismos implicados en el impacto de los programas escolares de leche en salud, nutrición y educación.

### 3.1. Salud

Como se señaló previamente, los lácteos son considerados alimentos de vital importancia para el crecimiento y el desarrollo de niños, niñas y adolescentes; así como factor protector contra las enfermedades crónicas no transmisibles más prevalentes [10,11]. Sin embargo, en los últimos años la percepción ha cambiado, tal vez debido al escepticismo generado por el contenido de lípidos y de azúcar añadida en leches saborizadas y otros productos lácteos que se podría asociar a una ganancia excesiva de peso [10]. Esto ha desembocado en una caída de su consumo [30,35]. Algunos meta-análisis realizados al respecto han demostrado que no hay asociación entre el consumo de lácteos y la adiposidad en preescolares y escolares [11,33]. En adolescentes en los cuales ha sido posible tener seguimientos promedio de más de 3 años, cuando se comparan los adolescentes con mayor consumo de lácteos versus los de menor consumo, los primeros tuvieron una probabilidad 38% menor de tener sobrepeso u obesidad [10]. Sin embargo, de los estudios que se tuvieron en cuenta para estos meta-análisis no se señala si los participantes eran o no beneficiarios de programas escolares de leche.

Por otra parte, otro de los impactos en salud que se atribuye a los PEL es el de la prevención de caries dental. Una revisión de Székely M. y cols. 2007, mostró que la leche fluorada fue efectiva en la prevención de caries en los 10 países analizados. En nueve de los diez países se distribuyó leche líquida fluorada con fluoruro de sodio, exceptuando Chile donde se ofreció leche en polvo. Las cantidades administradas de flúor variaron entre 0,5 a 1,5 mg. Al parecer esta intervención es efectiva debido a que mantiene niveles bajos de fluoruro ionizado dentro de la cavidad oral, lo que promueve la remineralización y previene la aparición de caries. Para obtener resultados positivos los autores señalan que estas intervenciones deberían ser implementadas

antes de los 4 años y suministrar leche durante al menos 200 días al año. Del mismo modo, se debe continuar brindando leche fluorada después de perder los dientes primarios o dientes de leche y considerar esta intervención cuando no se cuenta con programas de agua fluorada [24]. Así mismo, en un estudio realizado en Tailandia se demostró que el programa escolar de leche no solo podría prevenir las caries dentales, sino que además podría ser costo efectivo, ya que al evitar la aparición de caries dentales habría un mayor ahorro en los costos por concepto de tratamiento dental [37].

En cuanto a morbilidad, los escolares que reciben leche en las escuelas han reportado una menor incidencia de enfermedades de tipo infeccioso. En Colombia, el consumo de un refrigerio/merienda/colación que proveía leche y cereales y que cubría 30% de las recomendaciones diarias de energía, reportó 40% menos días con fiebre, 57% menos días con tos y fiebre, 30% menos días con diarrea, 55% menos días con diarrea y vómitos y 44% menos visitas al médico [38]. De forma similar, en Kenia los escolares que hicieron parte de un estudio experimental en 12 escuelas en las que se asignaron al azar a uno de tres grupos de alimentación o un grupo control (*Grupo 1: plato a base de plantas "Githeri"; Grupo 2: carne; Grupo 3: leche y Grupo 4: control*), encontraron que los escolares asignados al grupo de leche tuvieron una menor tasa de enfermedades respiratorias de vías altas comparado con los otros grupos luego de dos años de intervención [39]. A largo plazo, de los estudios analizados, Cox B. y cols. 2011, encontraron que aquellos niños y niñas que participaron en PEL en Nueva Zelanda tuvieron una menor probabilidad de presentar cáncer colorrectal en la vida adulta (OR=0,70; 95% IC: 0,51-0,96). La participación en este tipo de intervención se asoció con una reducción del 2,1% en la probabilidad de presentar cáncer colorrectal por cada 100 botellas de 284 ml consumidas [40].



### 3.2. Nutrición

La evidencia en cuanto al impacto de los PEL en el crecimiento y composición corporal de los niños y niñas no es concluyente debido a que los diferentes estudios analizados presentan resultados heterogéneos [41]. Algunos estudios reportan efectos positivos en cuanto a la ganancia de peso y talla, así como de otros indicadores antropométricos. Sin embargo, otros estudios no muestran ningún efecto en estos desenlaces. Estudios previos realizados en las décadas de los 70 y 80 en países de altos ingresos demostraron que, aunque la ganancia de peso y talla generalmente fue mayor en aquellos escolares beneficiarios de los PEL, estas ganancias no fueron estadísticamente significativas [42–44]. En 2013 se realizó una revisión acerca de los PEL en países de bajos y medianos ingresos. Para ello, los autores tuvieron en cuenta el nivel de inferencia que se podía realizar de los estudios seleccionados de acuerdo con su capacidad de qué tan probable, plausible y adecuado eran para demostrar un vínculo causal entre el tipo de intervención y el desenlace nutricional. De los 24 estudios seleccionados, solo seis demostraron un impacto causal y positivo en indicadores antropométricos, composición corporal y aumento en los niveles plasmáticos de algunos micronutrientes [45]. Por ejemplo, en Kenia aquellos niños entre los 6 y 14 años que hicieron parte de un estudio experimental en el que recibían un refrigerio/merienda/colación basado en uno de tres grupos de alimentos (1: vegetales; 2: leche o 3: carne) o grupo control, se observó que aquellos en el grupo de leche hubo una mayor ganancia en talla, sobre todo en los escolares con desnutrición crónica al inicio del estudio [46]. Así mismo, hubo un incremento estadísticamente significativo en las concentraciones plasmáticas de vitamina B12 [47,48]. Consistente con estos resultados, en un estudio realizado en Colombia también se observó un aumento en las concentraciones de vitamina B12 tres meses después de que

niños y niñas de escuelas públicas de Bogotá recibieran un refrigerio/merienda/colación que proveía leche y cereales y que cubría 30% de las recomendaciones diarias de energía, 50% de hierro y 40% de calcio respectivamente, comparado con aquellos que no recibieron este refrigerio/merienda/colación [38].

Así mismo, otros estudios han documentado la asociación entre el consumo de leche y mayor aporte de energía, calcio, riboflavina y vitamina D, lo que redundaba en primer lugar en un mayor cumplimiento de las guías alimentarias para estos nutrientes [13,18,49–51], seguido de un impacto en el contenido mineral óseo total y mayor densidad ósea. En Japón, aquellos estudiantes de educación básica y participantes del programa de almuerzo escolar con leche, en el cual diariamente se ofrecían 200 ml de leche, presentaron mayores ratios del área ósea medidos a través de densitometría de ultrasonido comparado con aquellos que llevaban el almuerzo de sus hogares [19]. Así mismo, Du X. y cols. 2004 encontraron un efecto positivo y estadísticamente significativo entre consumo de leche fortificada con o sin colecalciferol y el contenido mineral óseo. Se seleccionaron niñas preadolescentes chinas que fueron asignadas a uno de 3 grupos (*Grupo 1: 330 ml de leche fortificada con calcio; Grupo 2: 330 ml de leche fortificada con 5 u 8 µg de colecalciferol y Grupo 3: control*). Después de dos años de intervención hubo un aumento de 1,2% del contenido total del mineral óseo y de 3,2% de la densidad mineral ósea comparado con el grupo control [52]. Sin embargo, parece que estos resultados no son sostenibles en el tiempo. Después de tres años de terminada esta intervención, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en el contenido mineral óseo o en la densidad mineral ósea entre los grupos intervenidos y el grupo control. Además, sorprendentemente, el grupo de niñas que recibió leche fortificada con colecalciferol tuvo un 6,7% menor concentración de niveles séricos de 25-hidroxí vitamina D comparado con el grupo control [53].

### 3.3. Educación

En general, los PAE a menudo mejoran la asistencia y la permanencia de los niños y niñas en las escuelas [21]. La evidencia ha demostrado que hay mayor asistencia escolar y una mejora en la equidad por género y mayor protección social a la población más vulnerable, debido a que este tipo de intervenciones están dirigidas en mayor medida a la población más pobre [50,54]. Chen S.T. y cols. 1989 demostraron que el programa escolar de leche en Malasia influía en el ausentismo, el cual disminuyó en casi 9 puntos porcentuales en todos los beneficiarios, siendo el impacto mayor en aquellos niños y niñas de origen chino comparado con los de origen malayo [55]. Así mismo, Arsenault J.E. y cols. 2009 demostraron que los escolares beneficiarios del programa de refrigerio/merienda/colación escolar en Bogotá, Colombia tuvieron 23%

menos ausentismo que los escolares que no eran beneficiarios [38]. Sin embargo, existe menos evidencia acerca del impacto de los PEL en el aprendizaje, debido a que su impacto puede estar confundido por variables que son más difíciles de medir como lo son la organización del aula, la calidad de la enseñanza y la actitud que puedan tener tanto directores, profesores y padres respecto a los PEL. Rahmani K. y cols. 2011, encontraron una asociación positiva entre la participación en PEL y cognición, especialmente en las niñas, las cuales después de recibir 250 ml de leche durante 3 meses tuvieron un mayor rendimiento escolar que las niñas del grupo control [56]. También Hulett J.L. y cols. 2014, encontraron que los escolares en Kenia que recibían leche mejoraron de manera significativa en los puntajes de las pruebas de inglés, suajili, geografía y ciencias [57].

DESENLACE	EFEECTO
<b>Salud</b>	Disminución de la sintomatología de enfermedades de tipo infeccioso como: tos, diarrea y fiebre
	Menor número de visitas al médico
	Prevención de caries dental
	Ahorro en los costos por concepto de tratamiento dental
<b>Nutrición</b>	Menor probabilidad de presentar cáncer colorrectal en la vida adulta
	Crecimiento (mayor ganancia de peso y talla)
	Incremento del aporte energético
	Mayor cumplimiento de los requerimientos diarios de calcio, vitamina B2 y vitamina D
	Aumento de las concentraciones plasmáticas de vitamina B12
<b>Educación</b>	Mayor contenido total de mineral óseo
	Mayor densidad ósea
	Mayor asistencia escolar
	Menor ausentismo escolar
	Mayor rendimiento escolar

**Tabla 2.** Resumen de la evidencia científica sobre el impacto de los PEL en desenlaces en salud, nutrición y educación.

## 4. Evaluación de la evidencia

Los PEL se han introducido tanto en países

de altos como de medianos y bajos ingresos. Sin embargo, hay gran heterogeneidad en cuanto a la prestación del servicio y su financiamiento y

esto depende en gran medida de cada país, en cuanto a su contexto social, sistema educativo y de quienes estén a cargo de estas intervenciones. Del mismo modo, cómo se implementa la intervención y el tipo de diseño para evaluar el impacto de los PEL en salud, nutrición y educación pueden afectar los resultados, sobre todo si no se incluyen indicadores de proceso como lo son la adherencia que tienen los beneficiarios, la palatabilidad y cómo se adecuan a la ingesta energética y de nutrientes. Por tanto, los resultados encontrados deben interpretarse con precaución. En los países de altos ingresos, se han comenzado a implementar directrices y estándares que intentan combatir el aumento de las tasas de sobrepeso y obesidad, así como modificar los hábitos alimentarios para que estos sean más saludables, a través de la sustitución de las leches saborizadas u optar por leches semidescremadas o descremadas, mientras que en los países de medianos y bajos ingresos no están tan claramente definidas las directrices.

## 5. Conclusión

En general, la evidencia señala que este tipo de programas tienen efectos en salud, nutrición y educación, que si se implementan de forma temprana podrían contribuir al bienestar no solo durante la infancia sino también en la vida adulta, modificando los hábitos alimentarios de los beneficiarios y de sus familias. Sin embargo, aún queda pendiente realizar evaluaciones más rigurosas sobre cómo los PEL podrían mejorar los ingresos de la comunidad productora de lácteos y el acceso al mercado, lo que se puede traducir en mayor inversión a la economía rural y contribuir a la seguridad alimentaria de los países en los que se ha implementado este tipo de programas.

## Referencias

1. Jomaa, L.H. y cols. School feeding programs in developing countries: impacts on children's health and educational outcomes. *Nutr. Rev.* 2011;69:83–98.
2. Programa Mundial de Alimentos (PMA). El estado de la alimentación escolar a nivel mundial 2013. Roma: PMA. Disponible en: <https://documents.wfp.org/stellent/groups/public/documents/communications/wfp262185.pdf>
3. Alderman, H. y cols. School feeding programs and development: are we framing the question correctly? *World Bank Res. Obs.* 2012;27:204–21.
4. Soares, P. y cols. . The effect of new purchase criteria on food procurement for the Brazilian school feeding program. *Appetite.* 2017;108:288–94.
5. Drake, L. y cols . School Feeding Programs in Middle Childhood and Adolescence. In: Bundy DAP, Silva N de, Horton S, Jamison DT, Patton GC, editors. *Child and Adolescent Health and Development.* 3rd edition. Washington (DC); 2017.
6. Henry, C. y cols. Impact of the removal of chocolate milk from school milk programs for children in Saskatoon, Canada. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2015;40:245–50.
7. Gates, M. y cols. Assessing the impact of pilot school snack programs on milk and alternatives intake in 2 remote First Nation communities in northern Ontario, Canada. *J. Sch. Health.* 2013;83:69–76.
8. Black, R.E. y cols. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;76:675–80.
9. Haug, A. y cols. Bovine milk in human nutrition—a review. *Lipids Health Dis.* 2007;6:1-16.
10. Lu, L. y cols. Long-term association between dairy consumption and risk of childhood obesity: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016;70:414–23.
11. Thorning, T.K. y cols. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food Nutr. Res.* 2016;60:32527.
12. Griffin, M. Overview of worldwide school milk programmes. In: *FAO 3rd International School Milk Conference, Kunming, China.* FAO. 2005. Disponible en: [http://www.fao.org/fileadmin/templates/est/COMM\\_MARKETS\\_MONITORING/Dairy/Documents/Overview\\_of\\_worldwide\\_school\\_milk\\_programmes.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/est/COMM_MARKETS_MONITORING/Dairy/Documents/Overview_of_worldwide_school_milk_programmes.pdf)
13. Marsh, S. y cols. Evaluation of a Free Milk in Schools Program in New Zealand: Effects on Children's Milk Consumption and Anthropometrics. *J. Sch. Health.* 2018;88:596–604.
14. Hocking, E. y cols. The Contribution of School Milk Programmes to the Nutrition of Children Worldwide. Analysis of the 2013 FAO/IDF Survey

- on School Milk Programmes. *Bull. Int. Dairy Fed.* 2015;480:1–216.
15. The contribution of school milk programmes to the nutrition of children worldwide. *Bull. Int. Dairy Fed.* 2020; 505.
  16. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390:2627–42.
  17. Barrios, L. y cols. National School Food Program: calories provided and consumed by preschool children for breakfast and lunch. *Rev. Chil. Nutr.* 2013;40:330–5.
  18. Ransome, K. y cols. A School Milk Promotion Program Increases Milk Consumption and Improves the Calcium and Vitamin D Intakes of Elementary School Students. *Can. J. Diet. Pract. Res.* 1998;59:70–5.
  19. Kohri, T. y cols. . Effects of the National School Lunch Program on Bone Growth in Japanese Elementary School Children. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2016;62:303–9.
  20. Effects of switching from whole to low-fat/fat-free milk in public schools - New York city, 2004-2009. *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.* 2010;59:70–3.
  21. Chutani, AM. School lunch program in India: background, objectives and components. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2012;21:151–4.
  22. Yon, B.A. and Johnson RK. New School Meal Regulations and Consumption of Flavored Milk in Ten US Elementary Schools, 2010 and 2013. *Prev. Chronic Dis.* 2015;12:E166.
  23. Li, X.E. and Drake, M. Sensory perception, nutritional role, and challenges of flavored milk for children and adults. *J. Food Sci.* 2015;80:R665–70.
  24. Székely, M. y cols. A review of worldwide milk fluoridation programs used in caries Prevention. *Oral Heal. Dent. Manag.* 2007;6:9–17.
  25. Fayet-Moore, F. Effect of flavored milk vs plain milk on total milk intake and nutrient provision in children. *Nutr. Rev.* 2016;74:1–17.
  26. Blondin, S.A, y cols. Nutritional, Economic, and Environmental Costs of Milk Waste in a Classroom School Breakfast Program. *Am. J. Public Health.* 2017;107:590–2.
  27. Hanks, A.S. y cols. Chocolate milk consequences: a pilot study evaluating the consequences of banning chocolate milk in school cafeterias. *PLoS One.* 2014;9:e91022.
  28. Café, A.C.C. y cols. Intake of Sugar-Sweetened Beverages, Milk and Its Association with Body Mass Index in Adolescence: A Systematic Review. *Rev. Paul Pediatr.* 2018;36:91–9.
  29. A.F.C Consulting Group AG. Evaluation of the European School Milk Scheme. Final Report. Bonn; 2013: European Commission.
  30. Weible, D. y cols. . How do political, individual and contextual factors affect school milk demand? Empirical evidence from primary schools in Germany. *Food Policy.* 2013;43:148–58.
  31. Christoph, I.B. y cols. Driving factors for school milk demand in Germany. Working paper at the 113th EAAE Seminar “A resilient European food industry and food chain in a challenging world”, Chania, Crete, Greece 2009. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Driving-factors-for-school-milk-demand-in-Germany-Christoph-Gonz%C3%A1lez-Mellado/9f1ee47ee57007d31cb5679cfb45a5514f0b74f2>
  32. Weible, D. Gender-driven food choice: Explaining school milk consumption of boys and girls. *J. Consum Policy.* 2013;36:403–23.
  33. Dror, D.K. y cols. Dairy product intake in children and adolescents in developed countries: trends, nutritional contribution, and a review of association with health outcomes. *Nutr. Rev.* 2014;72:68–81.
  34. Lancet. WHO’s war on sugar. *Lancet.* 2016;388:1956.
  35. Singh, G.M. y cols. Correction: Global, Regional, and National Consumption of Sugar-Sweetened Beverages, Fruit Juices, and Milk: A Systematic Assessment of Beverage Intake in 187 Countries. *Vol. 14, PLoS ONE.* 2019; p. e0214344.
  36. Mutagwaba, C.M.D. Sustainability of School Milk Programmes. *Dairy farmer. FAO* 2005;6:10. Disponible en: [http://www.fao.org/fileadmin/templates/est/COMM\\_MARKETS\\_MONITORING/Dairy/Documents/Sustainability\\_of\\_School\\_Milk\\_Programmes.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/est/COMM_MARKETS_MONITORING/Dairy/Documents/Sustainability_of_School_Milk_Programmes.pdf)
  37. Mariño, R. y cols. Cost-effectiveness analysis of a school-based dental caries prevention program using fluoridated milk in Bangkok, Thailand. *BMC Oral Health.* 2018;18:24.
  38. Arsenaull, J.E. y cols. Provision of a school snack is associated with vitamin B-12 status, linear growth, and morbidity in children from Bogota, Colombia. *J. Nutr.* 2009;139:1744–50.
  39. Neumann, C.G. y cols. . School snacks decrease morbidity in Kenyan schoolchildren: a cluster randomized, controlled feeding intervention trial. *Public Health Nutr.* 2013;16:1593–604.
  40. Cox, B. y cols. School milk and risk of colorectal cancer: a national case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 2011;173:394–403.
  41. Greenhalgh, T. y cols Realist review to understand the efficacy of school feeding programmes. *BMJ.* 2007;335:858–61.
  42. Cook, J. y cols. The influence of availability of free school milk on the height of children in England and Scotland. *J Epidemiol. Community Health.* 1979;33:171–6.
  43. Baker, I.A. y cols. A randomised controlled trial of the effect of the provision of free school milk on the growth of children. *J. Epidemiol. Community Health.* 1980;34:31–4.
  44. Rona, R.J. y cols. School meals, school milk and height of primary school children in England and Scotland in the eighties. *J. Epidemiol. Community*

- Health. 1989;43:66–71.
45. Iannotti, L. y cols. Review of milk and dairy programmes affecting nutrition. *J. Dev. Eff.* 2013;5:82–115.
  46. Grillenberger, M. y cols. Food supplements have a positive impact on weight gain and the addition of animal source foods increases lean body mass of Kenyan schoolchildren. *J. Nutr.* 2003;133:3957S-3964S.
  47. Neumann, C.G. y cols. Animal source foods improve dietary quality, micronutrient status, growth and cognitive function in Kenyan school children: background, study design and baseline findings. *J. Nutr.* 2003;133:3941S-3949S.
  48. Murphy, S.P. Y cols. School snacks containing animal source foods improve dietary quality for children in rural Kenya. *J. Nutr.* 2003;133:3950S-3956S.
  49. Nnanyelugo, DO. Evaluation of milk and nutrient intakes of school children in Nigeria. *Appetite.* 1984;5:175–85.
  50. Gates, M. y cols. A pilot comprehensive school nutrition program improves knowledge and intentions for intake of milk and milk alternatives among youth in a remote first nation. *J. Nutr. Educ. Behav.* 2013;45:455–9.
  51. Lee, J.H. y cols. Participation in the School Milk Program Contributes to Increased Milk Consumption and Dietary Nutrient Intake by Middle School Students in South Korea. *Nutrients.* 2019;11.
  52. Du, X. y cols. School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10-12 years in Beijing. *Br. J. Nutr.* 2004;92:159–68.
  53. Zhu, K. y cols. Growth, bone mass, and vitamin D status of Chinese adolescent girls 3 y after withdrawal of milk supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;83:714–21.
  54. Aliyar, R. y cols. A Review of Nutritional Guidelines and Menu Compositions for School Feeding Programs in 12 Countries. *Front Public Health.* 2015;3:148.
  55. Chen, S.T. Impact of a school milk programme on the nutritional status of school children. *Asia Pac. J. Public Health.* 1989;3:19–25.
  56. Rahmani, K. y cols. Effects of daily milk supplementation on improving the physical and mental function as well as school performance among children: results from a school feeding program. *J. Res. Med. Sci.* 2011;16:469–76.
  57. Hulett, J.L. y cols. Animal source foods have a positive impact on the primary school test scores of Kenyan schoolchildren in a cluster-randomised, controlled feeding intervention trial. *Br. J. Nutr.* 2014;111:875–86.

## LÁCTEOS Y SU IMPORTANCIA PARA COMBATIR LA DESNUTRICIÓN INFANTIL

Lorena Iglesias V.<sup>1</sup> y María Fernanda González T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

### Resumen

La desnutrición infantil sigue siendo un problema de nivel mundial y hasta el presente se han tomado medidas importantes para combatirla, destacando especialmente el papel de los lácteos. El aporte nutricional de los lácteos los hace un excelente alimento para mejorar la nutrición de los niños: son ricos en calcio, magnesio, selenio, riboflavina, vitamina B12 y ácido pantoténico. También destaca su aporte de proteínas y energía, lo que favorece el crecimiento y el desarrollo normal del individuo desde el periodo gestacional, mujer en edad fértil y hasta la vejez. Estas son las razones por las que diferentes programas alimentarios se han centrado en la leche y sus derivados para construir estrategias de intervención que establezcan programas de prevención de la desnutrición infantil. Las estrategias usadas por los diferentes países responden a 4 pilares fundamentales: el aumento de producción de leche y sus derivados; la fortificación de la leche y los productos lácteos; la entrega de leche y lácteos en las escuelas; y, la adición de leche en polvo a alimentos de consumo masivo. Todo esto con el fin de erradicar la desnutrición y sus consecuencias, que no solo son a corto plazo sino también pueden tener consecuencias de por vida.

### Palabras claves:

Desnutrición infantil, malnutrición por déficit, lácteos, leche, crecimiento, desarrollo cognitivo.

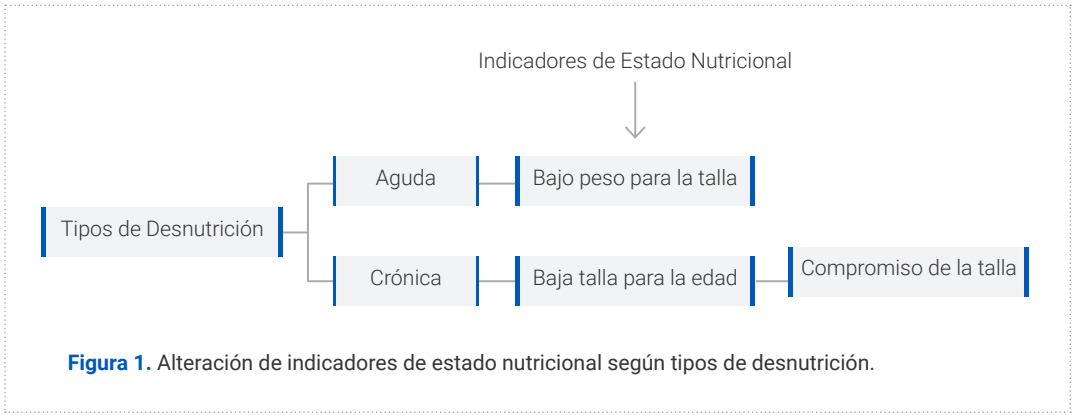
### 1. Introducción

La alimentación y nutrición parecieran ser un derecho fundamental para todas las personas, sin embargo, según cifras de la FAO, cerca de mil millones de personas pasan hambre en el mundo, pudiendo presentar desnutrición aguda o crónica en los primeros años de vida [1]. La desnutrición

infantil es el resultado de la insuficiente ingesta de alimentos o de algún nutriente, pero también puede surgir por una falta de atención en salud adecuada o como consecuencia de alguna enfermedad, siendo las más comunes las de tipo infecciosa [1]. Al respecto, los indicadores más usados para el diagnóstico de desnutrición o malnutrición por déficit son la baja talla para

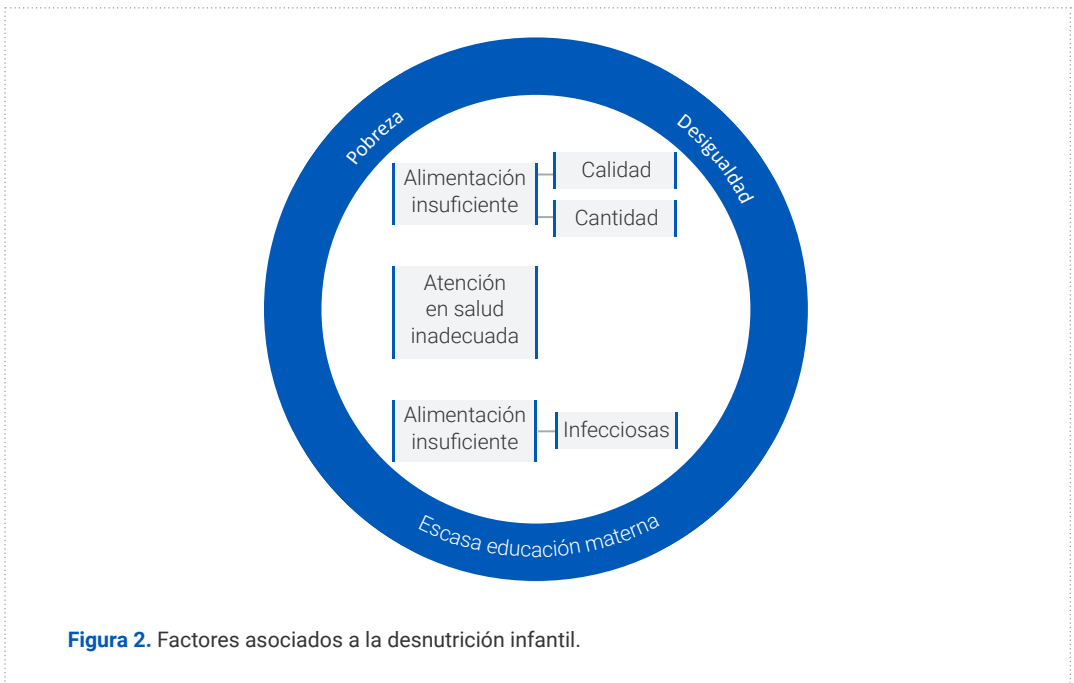
la edad, que evidencia una desnutrición crónica (de larga data) con consecuencias de por vida y también existe el indicador bajo peso para

la talla que muestra una desnutrición aguda que necesita de atención médica urgente [1,2] (**Figura 1**).



El informe de UNICEF sobre el Estado Mundial de la Infancia, 2019, indica que existen 149 millones de niños menores de 5 años con retraso en el crecimiento y 49,5 millones presentan emaciación [3]. En resumidas cuentas, 200 millones de niños en el mundo menores de 5 años presentan desnutrición crónica y un 13% desnutrición aguda. La desnutrición infantil se

concentra en países con altos niveles de pobreza donde la inflación en el precio de los alimentos llega hasta 270% de un año a otro, pero no es solo el acceso a los alimentos lo que perpetúa esta condición, sino más bien las desigualdades económicas, el nivel educacional de la madre y la etnia [1,2,4] (**Figura 2**).



La situación mundial no es muy distinta a la de América Latina y el Caribe (ALC) donde, a lo largo de los años, se han desarrollado objetivos y metas para combatir la desnutrición. Desde 1990 los niveles de desnutrición se han reducido a más de la mitad [2]. En el último informe de “El estado de la seguridad alimentaria y la nutrición en el mundo 2019” (SOFI, por su sigla en inglés) se menciona que en la región de ALC 700.000 niños menores de 5 años presentan desnutrición aguda, lo que representa un 1,3% de los niños de ese rango etario y 4,8% (9 millones) presentan retraso en el crecimiento o desnutrición crónica [3,5]. Otro tipo de desnutrición, que es menos evidente, es la deficiencia de micronutrientes o “hambre oculta” que, aunque no genera un efecto visible, específicamente tiene un efecto negativo en la población pediátrica. Los micronutrientes claves en el desarrollo y crecimiento de niños y niñas son el hierro, vitaminas A, B y D, calcio y zinc, entre otros.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la deficiencia de hierro conduce a una prevalencia de anemia de un 35% en niños de 6 años en ALC. En Bolivia y Haití, la prevalencia alcanza un 60% en población infantil [2]. Las deficiencias de zinc y vitamina A también son de relevancia en salud pública; en el caso del zinc, aunque ha presentado una reducción en la deficiencia a nivel global del 22 a 16% en las últimas décadas [6], países como México y Colombia presentan la mayor prevalencia de déficit de zinc en población infantil [2]. Por otro lado, Colombia y México nuevamente, junto con Haití poseen las mayores prevalencias en déficit de vitamina A, llegando a más de 24% en niños [2]. En los últimos años se ha manifestado una alta prevalencia de hipovitaminosis de vitamina D, con prevalencias entre 50-92% según sea la población estudiada [7]. Con respecto al calcio, a pesar que en las últimas décadas el riesgo global de deficiencia ha disminuido del 76% al 51%, sigue siendo uno de los principales micronutrientes de preocupación, considerando que las regiones de África y Asia concentran la mayor deficiencia a nivel global [6]. El déficit de calcio es la forma principal de evidenciar la

desnutrición crónica, por su papel fundamental en el crecimiento de huesos y dientes [2]. A su vez, una falta de calcio en el organismo gatilla reducción de vitamina D, al estimular la secreción de hormona paratiroidea y secundariamente 1,25-OH-D3, aumentando el catabolismo de 25-OH-D3, agravando el déficit de esta vitamina [7]. Finalmente, la importancia de la nutrición en la salud de la población no solo radica en la cantidad de alimentos que se consumen, sino también en su calidad. De esta forma es posible prevenir la desnutrición y también formar parte de su tratamiento.

A los niños y niñas se les debe entregar alimentos ricos en energía, pero también en proteínas, además de asegurar los micronutrientes claves en el crecimiento y desarrollo. Es posible encontrar todos estos elementos en un alimento: la leche y sus derivados. En este capítulo abordaremos el rol fundamental que han tenido los lácteos en la lucha contra la desnutrición infantil.

## 2. Panorama global y latinoamericano de la desnutrición infantil

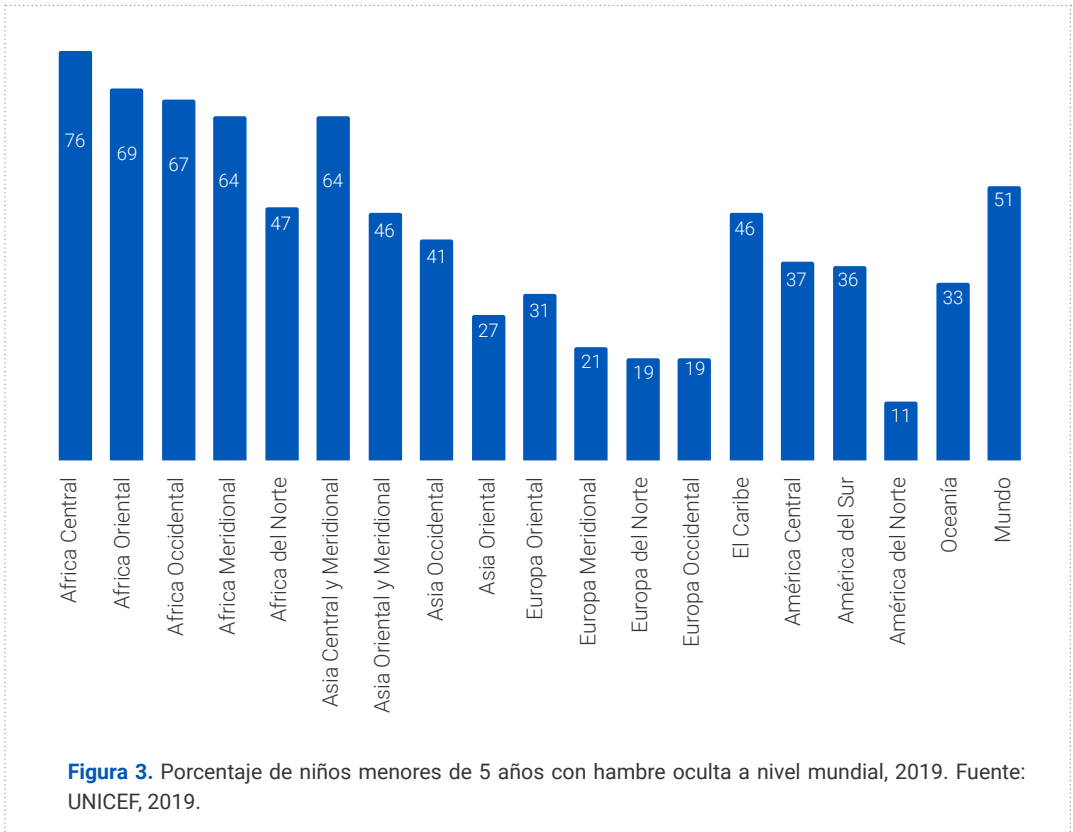
Los esfuerzos y medidas implicadas en la erradicación del hambre a nivel mundial han sido enormes, sin embargo, 149 millones de niños menores de 5 años presentan retraso en el crecimiento producto de la desnutrición y alrededor de 50 millones manifiestan emaciación, que corresponde a pérdida de peso grave por ingesta insuficiente de alimentos [3]. Las regiones de Asia y África concentran la mayor cantidad de niños desnutridos en el mundo (90%). De los 10 países con mayores tasas de desnutrición crónica, 6 están en Asia (Bangladesh, China, Filipinas, India, Indonesia y Pakistán) [1,3]. La región de Asia Meridional es la de mayor porcentaje de niños con emaciación, donde más de 1 de cada 7 niños menores de 5 años sufre de emaciación. Existen países donde más del 50% de los niños menores de 5 años presenta desnutrición crónica, siendo



los principales Afganistán, Yemen, Guatemala, Timor-Leste, Burundi, Madagascar, Malawi, Etiopía y Ruanda [1].

La calidad de la dieta en la población infantil es otro de los temas preocupantes, pues dietas deficientes en nutrientes conllevan a malnutrición en los primeros años de vida. El reporte Estado Mundial de la Infancia del 2019 señala que a nivel global el 44% de los niños entre 6 y 23 meses no consume frutas ni verduras y el 59% no consume huevo, pescados, leche, ni carne [3]. En el caso de América Latina, 30% de los niños entre 6 y 23 meses no tiene una ingesta suficiente de nutrientes de origen animal [8]. Esas dietas

deficientes también se conocen como hambre oculta, aquel trastorno donde existe carencia de micronutrientes. Alrededor de 340 millones de niños menores de 5 años sufren hambre oculta en el mundo, sin embargo, es una cifra estimativa pues solo refleja la carencia de vitamina A y hierro [3]. Por ejemplo, la carencia de vitamina A en el año 2013 fue una de las principales causas de ceguera infantil, afectando a 1 de cada 3 niños menores de 5 años. Las regiones de África y Asia concentran la mayor cantidad de niños con hambre oculta, por ejemplo, en África Central el 76% de niños menores de 5 años de aquella región presentan hambre oculta (**Figura 3**).



Con respecto a América Latina y el Caribe, los países que presentan menos desnutrición infantil son Argentina, Brasil y Chile, con valores por debajo de 2% de su población; por el contrario, los que presentan sobre el 10% son Guatemala, Guyana y Haití. Al comparar con desnutrición

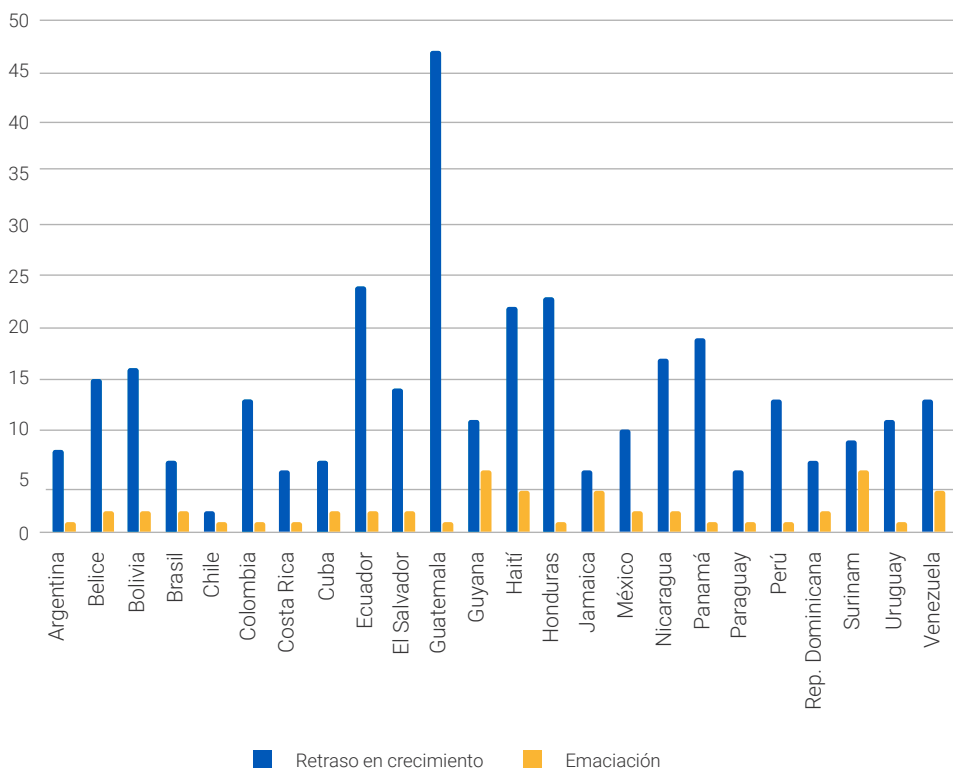
crónica se observa que esta es la más común de la región, pues el 67% de los países presenta una prevalencia mayor al 10%, es decir, en la región habría una población pediátrica total de más de 7 millones con desnutrición crónica [2].

Es importante mencionar que los niveles

de prevalencia de desnutrición dependen de la zona territorial dentro del mismo país, etnia, etc. Por ejemplo, comparaciones de la Encuesta de Demografía y Salud Familiar del 2014 y 2016 en Perú, demostraron que la ciudad de Tacna tiene la menor prevalencia de desnutrición crónica (3% y 2,3% respectivamente), así como la ciudad de Huancavelica, que mantiene una alta prevalencia, a pesar de disminuir en la encuesta (54,6% y 33,4% respectivamente) [2]. Por otro lado, los niños y niñas indígenas presentan las mayores prevalencias de desnutrición crónica comparada con población infantil no indígena, según se indica en el Panorama Social 2016 [2].

A pesar de estos casos, el avance desde 1990 a la fecha es indiscutible, con una disminución de un 40% en promedio la prevalencia de desnutrición crónica en la región [2]. Países como

México, Perú y República Dominicana redujeron su prevalencia en más de 60%. En general países como Brasil, Costa Rica, México y República Dominicana son los mejores encaminados en alcanzar las metas establecidas en los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), donde se plantea, por ejemplo, erradicar el hambre [2]. Sin embargo, el camino es largo y aún se requieren esfuerzos para erradicar el hambre y combatir la desnutrición por completo. En la región de América Latina y el Caribe, 1 de cada 5 niños no está creciendo bien [8]. El país que presenta más retraso de crecimiento en los preescolares (de 0 a 4 años) es Guatemala, le sigue Ecuador, Honduras y Haití principalmente. Por otro lado, Guyana y Surinam, ubicados en el Caribe, presentan los mayores valores en emaciación, le siguen Jamaica, Haití y Venezuela (Figura 4) [3].



**Figura 4.** Porcentaje de niños en edad preescolar que presentan retraso en el crecimiento y emaciación (moderado y grave) en América Latina y el Caribe, 2013 - 2018. Fuente: UNICEF, 2019.

### 3. Desnutrición infantil e impacto sobre el crecimiento y desarrollo cognitivo

La desnutrición afecta sustancialmente el crecimiento y desarrollo infantil y es una de las principales amenazas para la supervivencia y desarrollo cognitivo de millones de niños, así como para el progreso de sus naciones [1,3]. La puntuación Z (Z-score) o puntuación de la desviación estándar del crecimiento, es la referencia internacional para determinar alteraciones en crecimiento o bajo peso, respecto a la media de la población de referencia. Si la puntuación Z de longitud/talla para la edad se ubica bajo -2, se considera que el infante tiene un crecimiento lineal inadecuado, es decir, retardo en el crecimiento. Por otro lado, si la puntuación Z de peso para la edad está por debajo de -2 se considera que el niño presenta bajo peso. El indicador que refleja mayor deterioro relaciona peso para talla/longitud, cuando este es inferior a -2 de puntuación Z es considerado como emaciado [9].

Las consecuencias de la desnutrición en niños y niñas dependen de la etapa del ciclo de vida en que se presenten. Por ejemplo, bajo peso al nacer refleja desnutrición en periodo de embarazo y aumenta considerablemente el riesgo de muerte en los primeros meses y años de vida, así como también mayor riesgo de infecciones [2]. A largo plazo, el bajo peso al nacer y desnutrición en niñez se consideran factores de riesgo para desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes y alteraciones cardiovasculares [2]. Estudios plantean que la desnutrición crónica afecta directamente el desarrollo integral de niños y niñas y no solo se expresa en baja estatura en edad adulta, sino también en menor escolaridad y menor desarrollo intelectual [2]. La desnutrición a temprana edad puede causar a corto, mediano o largo plazo retraso en el crecimiento pondoestatural, menor circunferencia craneana, tamaño cerebral,

coeficiente intelectual y rendimiento académico [10].

A mediados del siglo pasado, las tasas de mortalidad infantil en América Latina eran tan altas que se creían normales para la época [11]. Estas se atribuían a enfermedades infecciosas y trastornos digestivos agudos, a la vez era normal que los sobrevivientes fueran de estatura baja y de delgada contextura, atribuyendo a genética y descendencia indígena. En este mismo sentido, la normalidad con respecto a educación era de una alta tasa de deserción escolar. Con los años las investigaciones reflejaron una relación directa entre desnutrición crónica a temprana edad con alteraciones inmunológicas (más frecuencia de enfermedades infecciosas), retraso del crecimiento, enfermedades degenerativas en etapa adulta (como diabetes, hipertensión, etc.) y más gravemente alteraciones de desarrollo cerebral, debido a su plasticidad frente a factores ambientales, lo cual finalmente se traducen en menor rendimiento de sus capacidades [11].

#### 3.1. Crecimiento pondoestatural

La estatura está determinada por múltiples variables articuladas por la acción de factores de crecimiento y hormonas, que tienen distintas acciones según la etapa de desarrollo en la que se encuentren los niños (prenatal o postnatal). Alcanzar el potencial máximo de crecimiento depende de variables ambientales como la alimentación y el entorno afectivo y psicosocial, que son determinantes en la talla [12]. La talla baja puede ser de causa primaria, es decir, alteraciones intrínsecas del cartílago de crecimiento producto de alteraciones genéticas como síndromes, displasias, etc., o también de causa secundaria, que corresponden a alteraciones de la fisiología del cartílago, entre las que se encuentra la desnutrición infantil como principal causa del retraso del crecimiento [12,13]. El retraso en el crecimiento puede comenzar desde la gestación y se ha demostrado

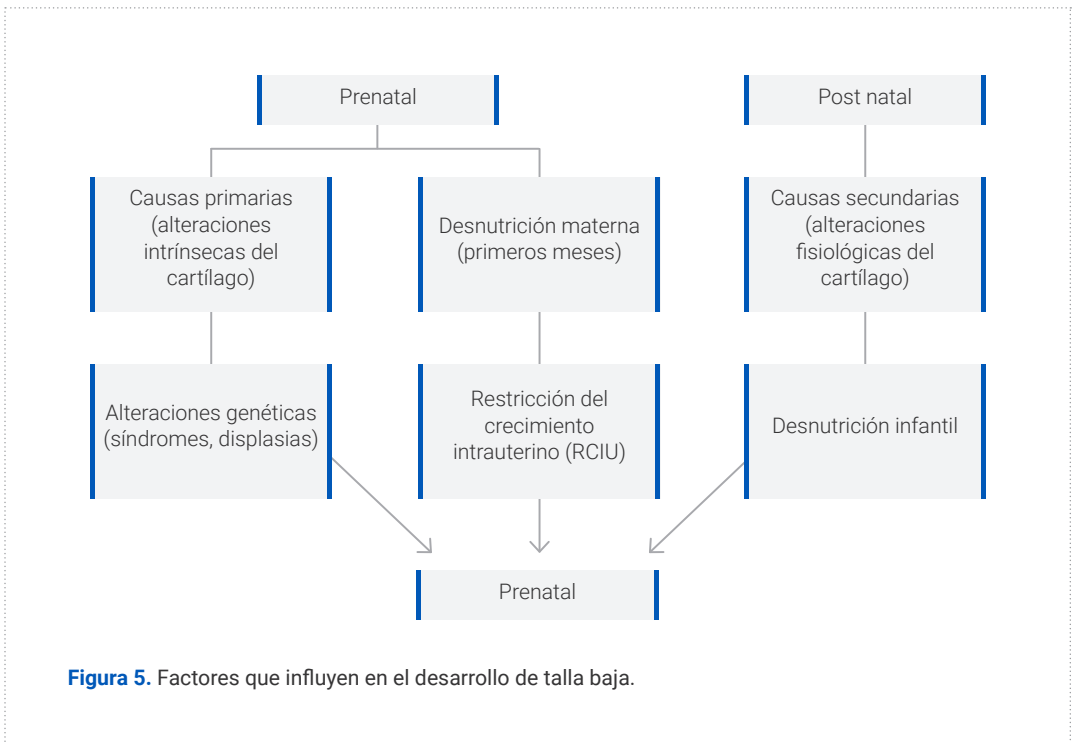
que los primeros 1.000 días (hasta los 2 años) de un niño son la base para su crecimiento y desarrollo. La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) se ve afectada tanto por la desnutrición materna en el periodo de gestación como por el aporte de oxígeno y nutrientes al feto y es determinante en la talla, provocando hasta el 20% de retraso en el crecimiento [14]. Es por esto que, si no existen medidas correctivas durante el embarazo y antes de los 2 años de vida de los niños, las consecuencias podrían ser irreversibles [1,9] (**Figura 5**).

La malnutrición materna preconcepcional y durante el primer trimestre del embarazo causa carencias fetales de gran relevancia, debido a alteraciones a nivel placentario que disminuyen las vellosidades y, consecuentemente, llevan a una carencia de sustratos energéticos y no energéticos, en el periodo de mayor multiplicación celular. Por otro lado, si la malnutrición materna ocurre durante el tercer trimestre, donde el periodo de multiplicación celular es menor, tendrá repercusiones principalmente sobre el depósito de grasa corporal del feto, no necesariamente afectando su talla, sino solo su peso [14]. Entre las medidas preventivas durante el embarazo está mantener un índice de masa corporal normal, asegurar el consumo adecuado de micronutrientes y controlar y tratar infecciones maternas. Estas medidas permiten un crecimiento y una ganancia de peso adecuada del feto [9]. En la etapa postnatal es importante asegurar prácticas adecuadas de alimentación de lactantes e infantes y un buen control de infecciones [9,15]. Entre las medidas que se deben adoptar están la promoción de la lactancia materna o, en su defecto, una correcta suplementación para asegurar la adecuada nutrición en macro y micronutrientes [15].

La deficiencia de micronutrientes que ha sido mayormente asociada a un retraso en el crecimiento es la deficiencia de zinc. Estudios en niños que han sido suplementados

diariamente con este micronutriente han mejorado adecuadamente la curva de crecimiento [9]. Autores plantean que una deficiencia de zinc podría gatillar la patogénesis de la disfunción entérica ambiental o enteropatía ambiental, aquella condición caracterizada por anomalías estructurales del epitelio intestinal, inflamación de la mucosa, alteración en la integridad de la barrera epitelial que fomentan infecciones subclínicas, disminución en la absorción de nutrientes y el apetito, pudiendo alterar el crecimiento, colaborando con su retraso [9]. La suplementación con zinc solo favorece el crecimiento en niños con deficiencia. En niños con depósitos normales de zinc, la suplementación no tiene beneficios [16,17].

En el informe de UNICEF 2019 se plantea que 1 de cada 3 niños a nivel global no crece bien [3] y estas cifras son importantes para estimaciones como la del Banco Mundial, que plantea que la reducción del 1% en la estatura adulta, debido al retraso en el crecimiento en la infancia, se relaciona con una pérdida de productividad económica del 1,4%, ya que las personas con talla baja poseen menores ingresos, situación generada por el contexto de la desnutrición, que son la pobreza y la desigualdad [1,15]. El compromiso multisectorial es muy importante para disminuir las cifras en cuanto al retraso del crecimiento, desarrollar políticas en torno a las medidas preventivas se vuelve fundamental. Fomentar la lactancia materna hasta los 2 años, diversificar y subsidiar la dieta mediante programas alimentarios son algunas de las medidas que toman los gobiernos para combatir la desnutrición y, con eso, la talla baja [15].



**Figura 5.** Factores que influyen en el desarrollo de talla baja.

### 3.2. Desarrollo cognitivo

Uno de los primeros indicadores que relacionan la desnutrición con el deterioro intelectual es la medición del perímetro cefálico en la primera infancia, considerado como el índice antropométrico más sensible de malnutrición y estrechamente asociado a volumen cerebral [18]. Estudios demuestran una correlación positiva entre el tamaño del cerebro y coeficiente intelectual; de la misma manera, varios autores señalan que un muy bajo peso al nacer se relaciona con circunferencia craneana subóptima [18]. El peso al nacer se asocia al coeficiente intelectual del niño y al rendimiento cognitivo a largo plazo [10]. Diversas investigaciones dejan en manifiesto la importancia de la nutrición en la primera infancia y el desarrollo cognitivo. Un estudio en escolares chilenos concluyó que la desnutrición severa durante el primer año de vida, el coeficiente

intelectual de madre y el volumen cerebral, son las variables independientes que más explican la inteligencia de un niño. Otra conclusión de este estudio señala que niños con talla baja presentan mayor tasa de reprobación y promedios más bajos en matemáticas y lenguaje [18]. Otro estudio en México reitera esta conclusión, donde analizaron el estado nutricional, tanto en primera infancia como al momento de evaluar la tasa de reprobación, revelando que escolares con bajo peso al nacer y talla baja para la edad tuvieron mayor probabilidad de haber reprobado algún año escolar [19]. Estudios realizados en otros países como Vietnam y Brasil llegan a la misma conclusión [19]. Los primeros dos años de vida se presencia la mayor velocidad de crecimiento cerebral [19]. Al primer año de vida el tamaño cerebral alcanza un 70% del crecimiento cerebral y desarrollo del sistema nervioso, mientras que a los 6 años este porcentaje aumenta a 90% de la circunferencia craneana del adulto [10].

La desnutrición severa en la primera infancia provoca un menor volumen y peso del cerebro, donde las células de la corteza cerebral son de menor tamaño y presentan menor número de axones mielinizados, menor capacidad de sinapsis y alteraciones en el metabolismo de los neurotransmisores [19,20]. En niños desnutridos graves no solo se detiene el crecimiento cerebral, sino que además existe atrofia del cerebro [21]. Por lo tanto, se explica que aquellos individuos que presentan desnutrición a temprana edad tengan menor capacidad para integrar estímulos sensoriales, procesar información, memorizar, mantener atención y/o resolver problemas, lo que indudablemente repercute negativamente en el desempeño escolar [19].

La falta de alimentos genera principalmente menor concentración de glucosa, principal sustrato de neuronas, pudiendo dar lugar a una menor capacidad de las funciones cognitivas (capacidad de atención y memoria a corto plazo) [19]. Otros estudios mencionan también que la carencia de hierro produce en los niños reducción en la capacidad de aprendizaje [3]. No solo la falta de alimentos o nutrientes conlleva a déficit cognitivo, sino que otros factores ambientales afectan su desarrollo. Las interconexiones neuronales se establecen en los primeros años de vida, modificadas por la expresión genética y medioambiental como estímulos sensoriales, emocionales, verbales y no sensoriales, los que van moldeando la fina red neuronal [20].

#### 4. Los lácteos en la prevención y/o tratamiento de la desnutrición infantil

Se ha observado que el trabajo en conjunto con distintos actores, con distintas perspectivas y dimensiones nutricionales, han combatido exitosamente la desnutrición [2]. Proyectos

como The Lancet (2008 y 2013) y aplicación de políticas nacionales de seguridad alimentaria y nutricional han sido unas de las más destacadas. El consenso de “Los primeros 1.000 días” es otra de las medidas implementadas y destaca la importancia de un desarrollo óptimo del niño desde su concepción hasta los 24 meses de edad, pues se considera una etapa clave para la integridad del infante [2]. Intervenciones en este periodo también se conocen como intervenciones directas, pues se concentran en el desarrollo fetal y los primeros años de vida. Por otro lado, las intervenciones que consideran áreas en producción y acceso a los alimentos, inocuidad y calidad de ellos, infraestructura, conocimientos en nutrición etc., se les llama intervenciones sensibles pues abordan causas determinantes para la existencia de desnutrición [2]. Se ha demostrado que proporcionar alimentos de origen animal a niños desnutridos tiene beneficios nutricionales; además, la ingesta de leche o productos lácteos se asocia positivamente con crecimiento infantil [22]. Son varios estudios y autores que mencionan al sector lechero como uno de los actores con mayor potencial para erradicar el hambre, además de proporcionar una fuente adecuada de nutrientes de manera saludable y segura debido a las vías metabólicas que condicionan los lácteos en el organismo [22].

La leche permite entregar una gran cantidad de nutrientes y satisfacer las necesidades de micronutrientes como calcio, magnesio, selenio, riboflavina, vitamina B12 y ácido pantoténico, principalmente (Tabla 1) [23]. En un niño de 5 años, una porción de leche entera (200 ml) al día aporta entre el 21 a 25% de proteínas y el 8% aproximado del requerimiento de energía [23,24]. La leche otorga una cantidad importante de proteínas de alto valor biológico al organismo en crecimiento y desarrollo, asegurando el aporte de aminoácidos esenciales, claves para

el periodo de crecimiento. Por lo tanto, es uno de los alimentos más adecuados para entregar nutrientes a la población, tanto a nivel individual

para su desarrollo y crecimiento y como parte de programas nutricionales a nivel poblacional [24].

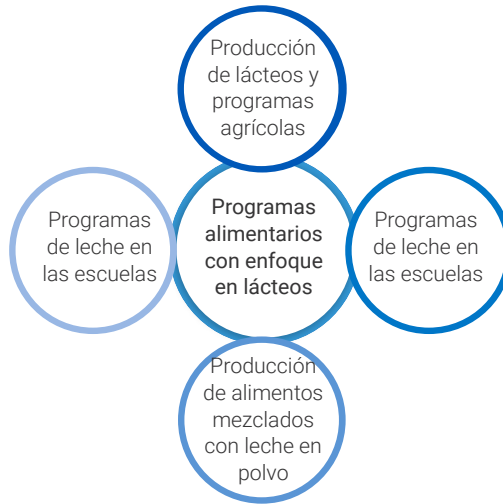
Contribución porcentual de la leche al requerimiento diario		
Nutrientes	De 18 meses a 4 años	De 4 a 18 años
Proteínas	24,0	11,0
Calcio	46,9	28,3
Zinc	25,0	13,0
Fósforo	32,7	16,4
Magnesio	22,2	10,3
Potasio	25,6	13,0
Riboflavina (B2)	37,7	24,8
Vitamina A	30,5	10,9
Vitamina B12	39,7	36,6
Vitamina B6	22,5	9,4
Yodo	39,6	33,7

**Tabla 1.** Contribución porcentual de una porción de leche al aporte diario promedio recomendado de nutrientes, según edad. Fuente: Fernández E., Martínez J., y cols. 2015.

En el último informe de la FAO sobre la ingesta de lácteos en la erradicación del hambre, destaca mediante una revisión sistemática la gran cantidad de estudios, tanto experimentales como observacionales, que se asocian positivamente entre el consumo de leche/productos lácteos y el crecimiento infantil (peso y talla), siendo estadísticamente significativo. Además, otros estudios relacionan dosis-respuesta de suplementación con proteína láctea y crecimiento infantil, así como otros mencionan que la producción de leche en sectores rurales y de bajos recursos aumenta el consumo de leche y mejora el crecimiento lineal infantil en los casos estudiados [22]. A pesar de estos hallazgos,

algunos estudios presentaron confusores o alteraciones en la validez externa, por lo que se recomienda más investigación multidisciplinaria con enfoque en la educación alimentaria.

A nivel global, varios países han implementado programas alimentarios con enfoque en los productos lácteos. Es así como en los últimos años los programas que más destacan son: producción de leche/productos lácteos y programas agrícolas, programas de leche en escuelas, programas de leche fortificada y programas de alimentos mezclados con leche en polvo (**Figura 6**).



**Figura 6.** Tipos de programas alimentarios que presentan un enfoque de promoción en el consumo de lácteos con el fin de mejorar la nutrición infantil.

Existe mayor evidencia de resultados nutricionales positivos en programas de leche fortificada, sin embargo, el alto costo, el bajo acceso en algunas regiones, la calidad, etc., cuestionan y limitan esta clase de programas [24]. En África se han implementado distintos programas a lo largo de los últimos años. En Kenia el Proyecto Nacional de Desarrollo de Productos Lácteos mejoró las prácticas de manejo de ganado, donde aquellos participantes del programa aumentaban el consumo de leche y mejoraron sus niveles de antropometría en niños pequeños (6-59 meses). En Etiopía, mediante el Proyecto de Tecnología Láctea, mejoraron el manejo de producción láctea, lo cual a largo plazo se asoció con mayores ingresos e ingestas de energía. Adicionalmente, en Etiopía se implementó el Proyecto de Desarrollo de Leche de Cabra con el objetivo de aumentar el consumo de leche en niños, mejorando niveles de vitamina A y zinc, y empoderar a mujeres jefas de hogar, educándose sobre el manejo y consumo de leche de cabra [24]. En la región de Asia y el Pacífico varios programas han tenido éxito, como el caso

de India, donde el programa de lácteos “*Operation Flood*” ha sido uno de los más importantes para reducir la inseguridad alimentaria. Este programa tuvo como objetivo la creación de una red de leche que conectaría pequeñas lecherías rurales con productores urbanos, permitiendo mejorar los ingresos y aumentar el consumo de lácteos [24].

En el caso de los programas escolares, destacan países como Argentina, Finlandia, Kenia, Malawi, Moldavia, Portugal, Suecia, Tailandia, Reino Unido y Estados Unidos, los cuales distribuyen leche de manera gratuita para todos los menores de 5 años en guarderías. Un estudio realizado en Kenia menciona que la suplementación con leche en alimentación escolar tiene mayor impacto en el crecimiento ponderal en niños con retraso de crecimiento al comparar con grupos suplementados con alimentos cárnicos [24]. Estudios realizados en Vietnam y Tailandia reflejan similares resultados. En el caso de este último, el Programa Nacional de Leche Escolar en Tailandia ha demostrado que los participantes



del programa consumen más energía, proteínas, calcio y vitamina B12, además han tenido un mayor impacto en la estatura [24].

Otros tipos de programas son la fortificación de la leche. Los casos de Chile y México son los más destacados, al fortificar con hierro y zinc, lo cual ha permitido mejorar marcadores sanguíneos y disminuir la prevalencia de anemia en los grupos intervenidos [24]. En Asia, la fortificación de la leche permite reducir sustancialmente morbilidades como diarrea aguda y crónica, y enfermedades respiratorias agudas. Sin embargo, los desafíos actuales para promover estos programas incluyen limitaciones en el costo y el acceso. Los estudios de programas que incluyen adición de leche en polvo a mezclas de alimentos demuestran que existen tasas más altas de recuperación y mayor ganancia de peso y altura en niños desnutridos, los cuales recibieron mayor dosis de leche en polvo en los alimentos comparados con aquellos que recibieron menos dosis y/o mezclas con harina de soya. La adición de leche en polvo mejora el valor nutricional del producto mezclado y en general se opta por productos de consumo masivo. A nivel global, son varias las estrategias y programas que involucran la ingesta de lácteos, sin embargo, la educación alimentaria sigue siendo uno de los principales factores que influyen a la hora de implementar adecuadamente un programa alimentario.

#### 4.1. Experiencia de América Latina y el Caribe en la prevención y/o tratamiento de la desnutrición infantil

La reducción de la desnutrición infantil en América Latina y el Caribe es uno de los principales objetivos político-sociales de la región. Entre algunos ejemplos de países que lograron disminuir exitosamente la desnutrición se encuentra Chile (país donde la desnutrición disminuyó a menos del 1%) y, más recientemente, Perú, país que en un periodo de 7 años logró reducir la desnutrición crónica a la mitad. El

fuerte compromiso político generó instancias para introducir el combate a la desnutrición en programas gubernamentales como parte de la estrategia nacional CRECER, cuyo objetivo inicial consistía en reducir 9% la incidencia del retraso del crecimiento [15]. Se incluyó la nutrición en el programa JUNTOS, programa de transferencias monetarias, destacando la participación en el Programa de Complementación Alimentaria para grupos de mayor riesgo, niños y niñas de 6 y 2 años [2]. El programa Vaso de Leche en Perú también ha sido otro de los programas exitosos en la reducción de la desnutrición. Este programa distribuye leche, leche en polvo y cereales desde la década de 1980, el cual es un programa de transferencia social que entrega productos lácteos a hogares de bajos recursos con niños desnutridos [24].

Políticas de protección social implementadas en México, Colombia y Brasil han permitido mejorar la seguridad alimentaria y nutricional en los hogares de aquellos países [1]. Así también, los programas de alimentación escolar han sido claves para disminuir la vulnerabilidad, permitiendo que se asegure el derecho a la seguridad alimentaria y nutricional. En México a pesar de la disminución progresiva de la prevalencia en desnutrición, en los últimos estudios mencionan que poblaciones indígenas de localidades rurales se asocian significativamente a un menor consumo de energía, proteínas y retinol [25]. En general, en la región de Latinoamérica los niños de grupos indígenas presentan mayores tasas de desnutrición y menor consumo de alimentos de alto valor biológico. Se estudiaron 19 comunidades indígenas el sur de México, concluyendo que los niños menores de 4 años consumen menos leche, huevo y carne (11% del total de ingesta), además, la desnutrición estuvo asociada a déficit de energía, proteínas y micronutrientes como calcio y hierro [25].

En este sentido los programas de alimentación permiten mejorar disponibilidad y acceso a los alimentos a los grupos más vulnerables, sin

embargo, deben garantizar las recomendaciones internacionales de nutrientes [25]. Por ejemplo, el Programa de Educación, Salud y Alimentación de México (PROGRESA) entrega un suplemento lácteo con adición de vitaminas (vitaminas A, E, C, B2, B12 y ácido fólico) y minerales (hierro, yodo, zinc) para niños menores de 5 años; así como también a mujeres embarazadas y en lactancia [26]. Adicionalmente, se suman estrategias como desayunos escolares, fortificación con hierro de harinas de trigo y maíz, y fortificación de productos en el mercado desde hace unas décadas en el país azteca [26]. En este último punto, investigaciones mencionan que el consumo por 90 días consecutivos, de al menos 500 ml de leche entera adicionada con micronutrientes mejora significativamente los niveles séricos de hierro, hemoglobina, ácido fólico, y vitamina B12; y mejora el estado nutricional. Pese a estas conclusiones se sugiere seguir investigando a largo plazo y con muestras de mayor tamaño [26]. Adicionalmente, en México el programa federal "LICONSA" ofrece leche subsidiada a hogares de bajos recursos con población infantil. En el año 2000, esta leche subsidiada fue fortificada (gluconato ferroso, óxido de zinc y ácido ascórbico) para abordar principalmente anemia y deficiencia de hierro en los grupos más vulnerables, lo cual con el transcurso del tiempo ha demostrado la reducción en la prevalencia de anemia [24].

Brasil ha sido otro de los países que ha implementado estrategias para combatir la desigualdad y falta de accesibilidad a alimentos. En el año 2003 se crea la Bolsa Familiar, un programa nacional de transferencias que une distintos programas de transferencias de ingresos [27]. El objetivo es alcanzar a familias en situación de pobreza y extrema pobreza, mediante 8 componentes de ayuda monetaria, según sea la situación de la familia. Destaca el bono mensual entregado a niños entre 0 y 6 años de familias de situación de extrema pobreza, el cual entrega un ingreso monetario y suplemento nutricional (hierro y vitamina A) a cada familia

[27]. Adicionalmente, en ciertas localidades de Brasil existe un Programa de Adquisición de Alimentos (PAA) donde se incentiva la producción y consumo de leche [28]. Las familias beneficiarias pueden adquirir hasta 7 litros de leche por semana o 14 litros de leche por semana, según sea el número de beneficiarios por familia. De esta manera es posible garantizar la distribución gratuita del producto a familias en situación de inseguridad alimentaria e impulsar la producción agrícola ganadera [28].

En el caso de Colombia mediante el programa Familias en Acción, se ofrece apoyo económico a familias con niños/as y adolescentes menores de 18 años para tener una alimentación saludable, condicionada por controles de salud y permanencia escolar [29]. Este programa cuenta con dos componentes, en el cual uno de ellos está enfocado en nutrición para niños menores de 6 años, mediante una transferencia bimestral [29]. Nutricionalmente, este programa ha tenido un impacto positivo en el aumento de la frecuencia de consumo de alimentos, por ejemplo, leche, pescado y granos [5]. A lo largo de los años ha demostrado reducir la desnutrición global y mejorar en valores de Z score [29,30].

Otros países como Uruguay han empleado programas enfocados en la entrega de leche [31]. El programa "Tarjeta Uruguay Social", con su componente "Leche Más Fortificada con Hierro", entrega leche en polvo a familias con niños menores de 3 años y/o mujeres embarazadas, sumado a la entrega de tarjeta para compra de leche, alimentos y artículos de limpieza [31]. Bolivia cuenta con un programa multisectorial denominado "Desnutrición Cero", el cual integra estrategias en promoción de salud como el fomento de la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses, además de entregar alimentos complementarios enriquecidos para niños entre 6 y 23 meses. En general emplea intervenciones enfocadas a mejorar la seguridad alimentaria y nutricional, al permitir el acceso a agua potable, saneamiento ambiental básico, educación y servicios de nutrición, además de apoyar

la agroganadería familiar, con el objetivo de aumentar el consumo de la misma producción [15].

Uno de los países en la región de ALC con mayores prevalencias de desnutrición es Guatemala [32]. A pesar de que en los últimos 20 años la prevalencia de desnutrición crónica en menores de 5 años ha disminuido, no ha sido suficiente, pues solo se redujo unos 8,7 puntos porcentuales, manteniéndose sobre 40% [32]. Actualmente el programa que aborda la reducción en desnutrición es el Programa Crecer Sano, así también como intervenciones multisectoriales [33]. Una de las experiencias exitosas es el Programa de Acciones Integradas de Seguridad Alimentaria y Nutricional del Occidente (PAISANO), donde fomentan actividades como promoción y producción de hortalizas, con énfasis en plantas nativas; crianza de cabras, conejos, aves; producción de árboles frutales; protección de fuentes de agua, entre otros [33]. Este programa en coordinación con la "Fundación Agros", aportan a la comunidad cabras productoras de leche tanto para consumo familiar como para venta. Sin embargo, esta intervención se realiza en pequeños lugares rurales [33,34]. Diversos gobiernos de Guatemala han implementado programas y estrategias para reducir la desnutrición, sin embargo, el impacto y alcance son insuficientes, debido principalmente a fluctuaciones económicas y a la inseguridad alimentaria que existe aún en el país. Los productos lácteos no se pueden repartir a la población rural por su incapacidad para refrigerarlos y almacenarlos de manera óptima. Entonces, cuando se piensa en estos productos deshidratados, el problema es la red de agua potable para la reconstitución de la leche [32].

En los últimos estudios sobre el consumo de lácteos en Latinoamérica se señala que, a pesar de incrementar en los últimos 50 años su consumo, aún no se cubren las recomendaciones internacionales [35]. Los mayores productores de leche a nivel mundial se encuentran en las regiones de India, Unión Europea y Estados

Unidos [35]. En la región de Latinoamérica, Brasil y Argentina son los principales productores, sin embargo, la brecha con los mayores productores es considerable. La disponibilidad per cápita de leche ha aumentado significativamente en los últimos años, especialmente en los países como Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia y Paraguay. Por el contrario, Ecuador, Uruguay y Venezuela han disminuido la disponibilidad per cápita de este producto [35]. A pesar de que el 60% de los países sudamericanos incrementaron la disponibilidad per cápita en los últimos años, es insuficiente para cubrir los requerimientos nutricionales de calcio en todas las edades [35].

En la última Encuesta Nacional de Consumo Alimentario de Chile (ENCA), realizada en el periodo 2010-2011 revela que a nivel nacional el promedio de consumo de lácteos es de 330 ml/día, es decir, una y media porción de lo recomendado internacionalmente [36]. A pesar de que no se encuentran datos nacionales del consumo en pediatría, estudios locales muestran que la gran mayoría consume alimentos lácteos, sin embargo, en dos o menos porciones por día [37]. Según la FAO existen alrededor de 150 millones de familias que se dedican a la producción de leche en todo el mundo, siendo estos una importante fuente de energía alimentaria, proteínas y nutrientes. En el libro "Leche y productos lácteos en nutrición humana" publicado en 2013, se menciona que los lácteos tienen una gran capacidad para mejorar la nutrición de millones de personas pobres en todo el mundo, haciendo un llamado a los gobiernos a invertir más en programas que permitan mejorar el acceso y disponibilidad a leche y productos lácteos [24].

#### 4.2. Experiencia de Chile en la prevención y/o tratamiento de la desnutrición infantil

Antes de la década de los 60, Chile poseía una alta tasa de mortalidad infantil y preescolar en la región de Latinoamérica, principalmente atribuida a la desnutrición infantil, la cual en 1960

alcanzaba una prevalencia de 37% [38]. Desde comienzos del siglo XX, la desnutrición infantil era uno de los principales problemas a nivel nacional, por lo que se implementaron distintas medidas enfocadas principalmente en el binomio madre-hijo, donde el rol de la leche como proveedor de nutrientes y energía estaba muy arraigado en la creencia popular [38]. Las primeras medidas que incorporan lácteos datan de inicios de 1900 donde en algunos barrios populares se instalaron dispensadores de leche o "Gotas de leche" en atención policlínica, distribuidas a madres que no pudieran amamantar a sus hijos por motivos de salud (tuberculosis, desnutrición materna, etc.) [39]. En la década de los 20 comienzan los primeros programas de distribución de leche con el objetivo de promover el crecimiento y desarrollo adecuado en los niños [24].

Desde 1952, año en que se creó el Servicio Nacional de Salud (SNS), se implementó el "Programa de Intervención Nutricional" que incluía la distribución de leche en polvo para cada niño menor de 2 años, además, alimentos proteicos infantiles para niños entre 2 y 5 años. También se incluye en el programa la distribución de leche en polvo para embarazadas y nodrizas. Este programa comenzó paulatinamente con la distribución en 1953, hasta alcanzar a la totalidad de la población en 1974 [38]. El programa mejoró la adherencia a los centros de salud del país, lo que permitió educar a la población, fomentar lactancia materna, implementar exitosamente el programa de vacunación, y así llegar con las distintas prestaciones de salud no solo a la población infantil [38].

Años más tarde, en 1970, se sumó el "Programa Medio litro de Leche", que entregaba a cada niño menor de 15 años medio litro de leche y también para mujeres embarazadas o nodrizas [39]. Aquellos niños menores de 7 años, embarazadas y nodrizas recibían el producto mediante el SNS, en sus centros de salud respectivos, mientras que los escolares hasta 15 años mediante el sistema de la junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB)

[11]. A pesar de los avances en la disminución de desnutrición, esta alcanzaba el 16% en niños menores de 6 años en 1974 [38]. Por lo tanto, se desarrolló una nueva estrategia, se creó un organismo interministerial para la "Coordinación de una Política Nutricional para la Alimentación y Nutrición" (CONPAN). Este organismo desarrolló un programa de almuerzos y desayunos como apoyo al sistema escolar [38]. Estas medidas permitieron mejorar las mediciones de talla al término de la etapa escolar [38]. En este mismo año se desarrolló un programa piloto, el cual consistía en estimulación psico-afectiva y entrega de alimentación exclusiva para 50 pacientes pediátricos hospitalarios. El alimento entregado era leche (70%), adicionada de aceite vegetal y glucosa, para reducir el aporte proteico e incrementar el aporte calórico. Los resultados fueron positivos pues en un periodo de 120 días se pudo recuperar peso para talla, con una mortalidad de 1,2% [38].

Cabe destacar el nivel de impacto positivo que han tenido distintos programas enfocados en la alimentación y nutrición de la población pediátrica [19]. La Corporación para la Nutrición Infantil (CONIN) fue creada en 1975 basada en el programa piloto mencionado anteriormente, con el objetivo de revertir la desnutrición primaria (no se reciben los alimentos y nutrientes necesarios) o secundaria (producto de una patología) en niños menores y obtuvo un gran éxito, lo que permitió ser referencia para otras zonas, como Mendoza (Argentina), Paraguay y Perú [21]. En esta época se desarrollaron diversas intervenciones para prevenir y tratar la desnutrición. Aquellas intervenciones contemplaban a población de recién nacidos hasta los 6 años y madres embarazadas. Una de ellas fue la distribución de leche de vaca en polvo modificada. Su entrega se realizaba en los centros de atención primaria de salud (aproximadamente 3.660 centros a lo largo del país) [40].

La entrega y distribución se condicionó con los controles periódicos de madres y de hijos beneficiarios. Además, se educó a la población

sobre la importancia del consumo del producto, pues existía a la fecha un bajo consumo de lácteos. Se distribuían 3 productos dependiendo de la edad de los beneficiarios; para los menores de 2 años se entregó leche de vaca modificada llamada "Leche Purita"; y, para los niños entre 2 y 6 años otros productos en base a leche de vaca y harina de soya extruida, "Fortesan" y "Lechealim". En un plazo de 30 años, diversas intervenciones del programa lograron erradicar la desnutrición de madres y niños [40]. Con los años, los productos se han mejorado a través de tecnologías adicionales, fortificando principalmente con hierro, zinc, cobre y vitamina C [24]. La composición de la Leche Purita

Fortificada (LPF) es muy similar a la leche materna y leche de vaca en energía, sin embargo, en proteínas la LPF tiene el doble en relación al patrón, la leche materna. El tipo de ácidos grasos presenta gran diferencia. En calcio, fósforo y sodio la LPF también contiene valores altos, por el contrario, es adecuada en vitamina C, hierro, zinc y cobre, ya que se encuentra fortificada con micronutrientes (**Tabla 2**) [41,42]. Actualmente, Chile tiene una prevalencia de desnutrición crónica menor al 2%, siendo uno de los países de la región con menores prevalencias, lo que demuestra que las políticas implementadas, modificadas y mejoradas con los años, han tenido un impacto positivo en la población [2].

Comparación nutricional entre leche materna, leche de vaca y Leche Purita Fortificada

Nutrientes	Leche materna	Leche de vaca	Leche Purita Fortificada*
Energía kcal/100 ml	70	69	66
Proteínas totales g/100 ml	0,9	3,3	2,3
Grasas totales g/100 ml	4,20	3,80	3,95
Hidratos de Carbono g/100 ml	7,20	4,80	5,34-5,45
Ácido linoleico (% de la grasa total)	8,3%	1,6%	0,3**
Calcio mg/100 ml	28,0	125,0	67,9
Fósforo mg/100 ml	15,0	96,0	57,8
Hierro mg/100 ml	0,040	0,045	0,800
Cobre mg/100 ml	0,025	0,01	0,038
Zinc mg/100 ml	0,120	0,328	0,380
Vitamina C mg/100 ml	4,00	2,00	5,25

**Tabla 2.** Composición de leche materna, leche de vaca y LPF en 100 ml. \*Reconstituida al 7,5% con agregado de 2,5% de maltosa dextrina o

azúcar y 2% de aceite vegetal. \*\*Valor en gramos/100 ml (Rebolledo, M. 2009).

## 5. Conclusión

La nutrición a lo largo de la vida incorpora productos lácteos. En la primera infancia nos

alimentamos de leche materna y, cuando no está presente, la mejor opción son los productos a base de leche de vaca modificada. Gracias a la versatilidad que presenta la leche de vaca, que

permite la adición de nutrientes y el cambio de concentración de algunos macronutrientes, como lo son las proteínas, es posible utilizarla para reemplazar la leche materna. Este producto será fundamental para el crecimiento y el buen desarrollo de los lactantes. Más adelante, con la maduración de los distintos sistemas orgánicos ya no será necesario realizar modificaciones a la leche, pero siempre es posible mejorarla con la adición de vitaminas. Los lácteos destacan por ser un alimento rico en calcio, lo que es fundamental para el crecimiento. Por esta razón vemos a los lácteos presentes en las diferentes guías de alimentación, en especial aquellas dirigidas a la población infantil donde, aunque las recomendaciones no se cumplan en la totalidad de las porciones, el colectivo popular de las personas tiene presente que los lácteos son el mejor alimento para los niños, y la evidencia de cómo se ha combatido la desnutrición infantil en Latinoamérica así lo avala. Finalmente, la educación, estrategias y políticas públicas que tienen como eje central la entrega y fomento del consumo de productos lácteos en población infantil han logrado disminuir de manera considerable la desnutrición en sus países sin necesariamente mejorar las inequidades económicas existentes.

## Referencias

1. Wisbaum W. La desnutrición infantil: causas, consecuencias y estrategias para su prevención y tratamiento. UNICEF España, 2011 <https://www.unicef.es/sites/unicef.es/files/Dossierdesnutricion.pdf>
2. Palma A. Malnutrición en niños y niñas en América Latina y el Caribe. CEPAL. 2018. <https://www.cepal.org/es/enfoques/malnutricion-ninos-ninas-america-latina-caribe>
3. UNICEF. Estado Mundial de la Infancia 2019. Niños, alimentos y nutrición: crecer bien en un mundo en transformación. 2019. <https://www.unicef.org/media/62486/file/Estado-mundial-de-la-infancia-2019.pdf>
4. FAO, FIDA, OMS, PMA y UNICEF. El estado de la seguridad alimentaria y la nutrición en el mundo 2019. Protegerse frente a la desaceleración y el debilitamiento de la economía. 2019. <http://www.fao.org/3/ca5162es/ca5162es.pdf>
5. Webb P. NUTRITION and the Post-2015 Sustainable Development Goals. UNSCN. 2014. [https://www.unscn.org/files/Publications/Nutrition\\_The\\_New\\_Post\\_2015\\_Sustainable\\_development\\_Goals.pdf](https://www.unscn.org/files/Publications/Nutrition_The_New_Post_2015_Sustainable_development_Goals.pdf)
6. Kumssa D. y cols. Dietary calcium and zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. *Sci. Rep.* 2015;5:10974.
7. Gallego-González D. y cols. Hipovitaminosis D: una visión desde la clínica y la biología molecular. *MÉD.UIS.* 2017; 30.:45-56.
8. UNICEF. State of the World's Children 2019. Children, food and nutrition: Growing well in a changing world. Latin America and the Caribbean. 2019. <https://www.unicef.org/media/60836/file/SOWC-2019-LAC.pdf>
9. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC). Control de las micotoxinas en los países de ingresos bajos y medios. Informes de grupos de trabajo No. 9. 2015. [http://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/4299/7950865e254a08ccea5f618e-74ecd0b1d3f2c135.pdf](http://publications.iarc.fr/_publications/media/download/4299/7950865e254a08ccea5f618e-74ecd0b1d3f2c135.pdf)
10. Villegas S. y cols. Peso de nacimiento y posterior estado nutricional, desarrollo cognitivo y actividad ocupacional: una revisión crítica. *ALAN.* 2009;59.4.
11. Corvalán L. El Gobierno de Salvador Allende. LOM ediciones. 2003. [https://www.bcn.cl/obtienarchivo?id=documentos/10221.1/14867/1/El\\_gobierno\\_de\\_Salvador\\_Allende.pdf](https://www.bcn.cl/obtienarchivo?id=documentos/10221.1/14867/1/El_gobierno_de_Salvador_Allende.pdf)
12. Mericq V. y cols. Talla baja: enfoque diagnóstico y bases terapéuticas. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2013;24:847-856.
13. Abeyá E. y cols. Evaluación del estado nutricional de niñas, niños y embarazadas mediante antropometría. 2009. <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000256cnt-a07-manual-evaluacion-nutricional.pdf>
14. Carrascosa A. Crecimiento intrauterino: factores reguladores. Retraso de crecimiento intrauterino. *An. Pediatr.* 2003;58: 55-73.
15. WHO/NMH/NHD/. Metas mundiales de nutrición 2025. Documento normativo sobre retraso del crecimiento. 2017. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255735/WHO\\_NMH\\_NHD\\_14.3\\_spa.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255735/WHO_NMH_NHD_14.3_spa.pdf?ua=1)
16. Imdad A. y Bhutta Z.A. Effect of preventive zinc supplementation on linear growth in children under 5 years of age in developing countries: a meta-analysis of studies for input to the lives saved tool. *BioMed Central Public Health.* 2011;11(Suppl 3):S22.
17. Brown K.H. y cols. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;75:1062-1071.
18. Ivanovic D. y cols. Nutritional status, brain devel-

- opment and scholastic achievement of Chilean high-school graduates from high and low intellectual quotient and socio-economic status. *Br. J. Nutr.* 2002;87:81-92.
19. García M. y cols. Efecto de la desnutrición sobre el desempeño académico de escolares. *Rev. Mex. Pediatr.* 2005;72:117-125.
  20. Mönckeberg F. Desnutrición infantil y daño del capital humano. *Rev. Chil. Nutr.* 2014;41:173-180.
  21. Ortiz-Andrellucchi A. y cols. Desnutrición infantil, salud y pobreza: intervención desde un programa integral. *Nutr. Hosp.* 2006;21:533-541.
  22. FAO, GDP and IFCN. Dairy's impact on reducing global hungry. 2020. <http://www.fao.org/3/ca7500en/CA7500EN.pdf>
  23. Fernández E. y cols. Documento de Consenso: importancia nutricional y metabólica de la leche. *Nutr. Hosp.* 2015;31:92-101.
  24. FAO. Milk and dairy products in human nutrition. 2013. <http://www.fao.org/3/i3396e/i3396e.pdf>
  25. Galván M. y Atalah E. Variables asociadas a la calidad de la dieta en preescolares de Hidalgo, México. *Rev. Chil. Nutr.* 2008;35:413-420.
  26. Maulen-Radovan I. y cols. Impacto nutricional del consumo de una leche entera adicionada con vitaminas y minerales en niños. *Salud Publica Mex.* 1999;41: 389-396.
  27. Naciones Unidas, CEPAL, División de Desarrollo Social. Base de datos de programas de protección social no contributiva en América Latina y el Caribe. 2003. <https://dds.cepal.org/bpsnc/programa?id=6>
  28. Ministério da Cidadania Secretaria Especial do Desenvolvimento Social. Incentivo à Produção e ao Consumo de Leite PAA Leite. 2015. <http://mds.gov.br/seguranca-alimentar/compras-governamentais/programa-de-aquisicao-de-alimentos/paa-leite/incentivo-a-producao-e-ao-consumo-de-leite-2013-paa-leite>
  29. Naciones Unidas, CEPAL, División de Desarrollo Social. Base de datos de programas de protección social no contributiva en América Latina y el Caribe. 2001. <https://dds.cepal.org/bpsnc/programa?id=12>
  30. Departamento Nacional de Planeación, Dirección de Evaluación de Políticas Públicas. Programa Familias en Acción: Impactos en capital humano y Evaluación beneficio - costo del Programa. 2008. <https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/Prensa/Publicaciones/Evaluacion-politicas-publicas-6.pdf>
  31. Ibáñez-Martín J., Fuentes J. Actas del VIII Congreso Internacional de Filosofía de la Educación. 2017;410-414.
  32. Procurador de los Derechos Humanos. XII Informe del Procurador de los Derechos Humanos al Consejo Nacional de Seguridad Alimentaria y Nutricional. Gestión municipal de la Seguridad Alimentaria y Nutricional. 2019. [http://www.alianmisar.org/userfiles/XII%20Informe%20PDH%20a%20Conasan%202019%20LM%20V\\_2.pdf](http://www.alianmisar.org/userfiles/XII%20Informe%20PDH%20a%20Conasan%202019%20LM%20V_2.pdf)
  33. Instituto Centroamericano de Estudios Fiscales (ICEFI). Desnutrición crónica infantil en Guatemala: una tragedia que el debate político no debe evadir. 2019. [https://icefi.org/sites/default/files/desnutricion\\_icefi\\_1.pdf](https://icefi.org/sites/default/files/desnutricion_icefi_1.pdf)
  34. Evaluación Sociocultural, Proyecto Crecer Sano. Salvaguarda de política operativa de pueblos indígenas en Guatemala Primera fase, Banco Mundial. 2016. <https://www.mspas.gov.gt/images/files/pueblosindigenas/documentos/EvaluacionSocioculturalProyectoCrecerSano.pdf>
  35. Restrepo L. y cols. Disponibilidad de Leche de los Países Sudamericanos en las Últimas Cinco Décadas: Elementos para Análisis y Perspectivas Futuras. *Inf. tecnol.* 2019;30:77-84.
  36. Amigo H. y cols. Encuesta Nacional de Consumo Alimentario. Universidad de Chile. 2014. [https://www.minsal.cl/sites/default/files/ENCA-INFORME\\_FINAL.pdf](https://www.minsal.cl/sites/default/files/ENCA-INFORME_FINAL.pdf)
  37. Consorcio Lechero, Departamento de Nutrición de la Universidad de Chile, Municipalidad de Estación Central. Primer estudio de hábitos de consumo de lácteos en niños. 2018. <https://municipalidadestacioncentral.cl/wp-content/uploads/2018/09/Estudio-de-H%C3%A1bitos-de-Consumo-de-L%C3%A1cteos-en-Ni%C3%B1os-y-Ni%C3%B1as.pdf>
  38. Mönckeberg F. Prevención de la desnutrición en Chile experiencia vivida por un actor y espectador. *Rev. Chil. Nutr.* 2003;30:160-176.
  39. Pemjean I. Una historia con olor a leche: de la desnutrición a la obesidad, políticas públicas e ideologías de género. *Revista Punto Género.* 2011;1:103-124.
  40. Mönckeberg F. La leche de vaca en la alimentación humana. *Creces, Nestlé.* 2016. <http://www.creces.cl/Contenido?art=3200>
  41. Rebolledo M. La mejor pauta de alimentación en el primer año de vida. *Medwave.* 2009;9:4.
  42. UNICEF - MINSAL 1995. La Leche humana, composición, beneficios y comparación con la leche de vaca, Extraído y adaptado de Manual de Lactancia para Profesionales de la Salud. Comisión de Lactancia MINSAL, UNICEF. Editoras C Shellhorn, V Valdés. Ministerio de Salud, UNICEF, Chile 1995. <https://www.unicef.cl/lactancia/docs/mod01/Mod%20beneficios%20manual.pdf>

## CHILE Y LA EXPERIENCIA DE LECHE PURITA

Fernando Pizarro A., Manuel Olivares G. y Miguel Arredondo O.

Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

### Resumen

La anemia por deficiencia de hierro es una de las carencias nutricionales más prevalentes en el mundo. Los lactantes, niños, adolescentes, mujeres en edad fértil y embarazadas son los grupos etarios más vulnerables por los altos requerimientos de hierro que demandan. Una estrategia para combatir la deficiencia de hierro es fortificar alimentos con hierro que tenga alta biodisponibilidad. La leche de vaca es ampliamente utilizada después del destete de los lactantes. En Chile, desde comienzos del siglo pasado se implementaron políticas de entrega de leche a poblaciones vulnerables. Desde el año 1974, el Programa Nacional de Alimentación Complementaria (PNAC) entregó en forma universal y gratuita 2 kg de leche en polvo/mes. Posteriormente, en el año 2000, se cambió por una leche entera, en polvo y fortificada con hierro, zinc, cobre y ácido ascórbico (Leche Purita Fortificada) que ha tenido un impacto significativo en disminuir la prevalencia de anemia por deficiencia de hierro en los lactantes. Este hecho ocurrió por la evidencia que demostró el efecto deletéreo de la deficiencia de hierro en los niños y que la deficiencia de hierro se erradicaba cuando esos lactantes eran alimentados con leche fortificada con hierro altamente biodisponible. Además, la ingesta de Leche Purita Fortificada no influyó en el comportamiento de la madre respecto de la lactancia materna.

### Palabras claves:

Leche Purita Fortificada, desnutrición infantil, anemia, hierro, ácido ascórbico, prevención de anemia

### 1. Introducción

La deficiencia de hierro es la carencia nutricional más prevalente en el mundo y afecta principalmente a lactantes, niños, adolescentes y mujeres en edad fértil [1]. Como consecuencia de la deficiencia de hierro, se produce una anemia que se caracteriza por una reducción de la masa de glóbulos rojos circulantes y, por lo tanto, una disminución del transporte de oxígeno

por la hemoglobina. Hay evidencia que la anemia retrasa el desarrollo motor y cognitivo en la niñez [2], disminuye la capacidad física de trabajo [3], causa disminución en el crecimiento y aumenta la morbilidad y, en casos graves, aumenta el riesgo de mortalidad, especialmente durante el período perinatal [4-5].

En América Latina, los países de bajo PIB/cápita como Haití, Honduras, Bolivia y Guatemala presentan porcentajes de anemia en mujeres en edad fértil considerados como problema de salud



pública de moderado a severo [6-7]. A su vez, los lactantes son uno de los grupos más susceptibles de sufrir deficiencia de hierro debido al bajo aporte de este mineral desde la dieta. Se estima que entre 14 y 61% de los niños latinoamericanos menores de 6 años tienen anemia [6]. Los recién nacidos disponen de reservas de hierro que sólo duran hasta los 4 meses de edad en lactantes de término y hasta 6 meses, si son alimentados con leche materna [8]. Está demostrado que más del 30% de los lactantes de término y destetados espontáneamente antes de los 3 meses de edad y alimentados con leche de vaca presentan anemia a los 9 meses de edad [9]. Las altas prevalencias de anemia en lactantes se producen por el agotamiento de las reservas de hierro y el bajo aporte de hierro desde la leche y la alimentación sólida complementaria consumida habitualmente. El contenido de hierro en la leche materna varía de zona en zona y por tiempo de lactancia desde 0,22 a 0,60 mg/L (promedio 0,34 mg/L) [10-11] y es similar al 0,3 mg de hierro/L de leche de vaca entera [12]. Sin embargo, la biodisponibilidad del hierro absorbido es distinta, la leche materna se absorbe en un 50% en contraste con la leche de vaca, cuya absorción es solo un 10% [13]. Además, hay que considerar que existen otras causas que se podrían estar sumando a la prevalencia de anemia como es el bajo peso al nacer y/o infestación por parásitos intestinales hematófagos en niños mayores de un año residentes en áreas tropicales [14-15].

Los grupos de expertos recomiendan diversas estrategias para erradicar la anemia por deficiencia de hierro: a) modificar la dieta estimulando el consumo de alimentos ricos en hierro junto a jugos de frutas con alto contenido de vitamina C; aumentar el consumo de carnes; y, disminuir el de los cereales con sales insolubles de hierro; b) fortificar con hierro alimentos consumidos habitualmente por la población; c) suplementar en forma medicamentosa a grupos específicos; y, d) reducir las pérdidas de hierro tratando las infestaciones de parásitos intestinales. Puede utilizarse una o más de estas

medidas como estrategias [16-17].

El método más exitoso para prevenir la anemia ferropriva es la fortificación de alimentos con hierro, debido principalmente a que el compuesto de hierro agregado a los alimentos tiene un costo relativamente bajo y que el consumo de estos productos no requiere una conducta activa del individuo ni un cambio de los hábitos alimentarios. Sin embargo, hay aspectos técnicos a considerar entre los que se incluyen la selección de un alimento que sea consumido ampliamente y en cantidades relativamente constantes por el grupo objetivo; y, la utilización de un compuesto de hierro de bajo costo, de buena estabilidad y biodisponibilidad [18-19]. Otra característica a considerar es que la fortificación debe conservar o mejorar las propiedades organolépticas y mantener una vida útil adecuada del alimento. En el lactante se recomienda el consumo de alimentos fortificados con hierro a partir de los 6 meses de edad, utilizándose habitualmente cereales fortificados para los niños alimentados con leche materna y fórmulas lácteas fortificadas para los destetados [20-21]. La leche enriquecida con hierro ha sido bastante efectiva en reducir la anemia por deficiencia de hierro en lactantes, principalmente por la alta biodisponibilidad del hierro de fortificación. Cuando se utilizan compuestos que son poco afectados por los inhibidores de la absorción presentes en la leche, se reduce la concentración de estos inhibidores o bien se añaden compuesto facilitadores de la absorción de este mineral, como es el ácido ascórbico [22]. Sin embargo, la tecnología para producir leches altamente modificadas y su elevado costo limitan su uso por los programas de salud pública en los países en desarrollo. En estos países se prefiere utilizar las leches escasamente modificadas. En este capítulo se presenta la evidencia que demuestra la relevancia de fortificar leche con hierro, zinc, cobre y ácido ascórbico para disminuir la prevalencia de anemia por deficiencia de hierro en los lactantes.

## 2. La leche en la historia

La leche de rumiantes domésticos como bovinos, ovinos y caprinos se utilizó como alimento en humanos desde los primeros tiempos de la civilización. Un bajo relieve de hace 6.000 años de antigüedad, descubierto en Ur, Babilonia, muestra la ordeña de vacas y, por otro lado, hace 3.500 años los griegos ya habían establecido que la leche, mantequilla y queso eran artículos esenciales en la dieta diaria de la población. Como la leche es el único alimento natural cuya finalidad natural es de servir de alimentación a mamíferos recién nacidos y que el hombre, a falta de leche materna, alimenta a sus crías con leche de otras especies, ha sido utilizada como vehículo para enriquecer con nutrientes como minerales, vitaminas y aminoácidos esenciales.

El descubrimiento de la vitamina D juega un rol muy importante en la historia del enriquecimiento de la leche con nutrientes. En 1919, cuando aún no se purificaba ni se sintetizaba la vitamina D, Mellanby describió la propiedad antirraquítica que tenía el aceite de hígado de bacalao, lamentablemente Mellanby atribuyó esta propiedad a la vitamina A [23]. Posteriormente, Mc Collum demostró que el factor antirraquítico era una nueva vitamina, la vitamina D [24] y Cowell demostró que la leche irradiada con una lámpara de vapor de mercurio era mucho más efectiva que la leche no irradiada en estimular la calcificación de los huesos en niños [25]. En 1931 se identificó la estructura de la vitamina D y la leche comenzó a ser fortificada con diversas formas de vitamina D [26-27]. Con esta medida se estableció uno de los grandes logros en salud pública al prevenir el raquitismo en los niños. A partir de esa década se suceden descubrimientos espectaculares en investigación en nutrición, estableciéndose los requerimientos nutricionales mínimos para que un niño pueda crecer en forma óptima. Se suma, además, la producción de vitaminas sintéticas y a bajo costo que permitió enriquecer alimentos, entre ellos la leche, para incrementar el aporte

de micronutrientes a la dieta de la población. En 1959, Marsh demostró en terreno la efectividad de una fórmula láctea fortificada con 12 mg de hierro (como sulfato ferroso) y 55 mg de ácido ascórbico por litro de leche fluida en un grupo pequeño de lactantes de término y prematuros. A los 9 meses de edad, el promedio de concentración de hemoglobina de los lactantes de término fue de 127 g/L, significativamente mayor a 105 g/L de promedio de concentración de hemoglobina de lactantes de similares características, pero alimentados con fórmula láctea no fortificada. En los prematuros, a los 9 meses de edad, la concentración de hemoglobina fue de 125 g/L para los alimentados con fórmula fortificada y de 94 g/L en prematuros alimentados con fórmula láctea no fortificada [28]. Años después, Andelman & Sered 1966 y Saarinem en 1978 probaron el mismo producto en lactantes de muy bajo nivel socioeconómico. Un grupo de 321 niños recibió la fórmula fortificada y 143 lactantes recibieron una leche evaporada no fortificada desde los 6 a los 9 meses de edad. Al año de vida, se les determinó los niveles de hemoglobina: el grupo de 321 lactantes que recibió la fórmula fortificada tuvo un promedio de hemoglobina de 119 g/L versus 104 g/L del grupo control. Un 76% de los lactantes del grupo no fortificado desarrolló anemia versus un 15% en el grupo que recibió la leche fortificada, sugiriendo que entregar un producto fortificado entre 6 y 9 meses es insuficiente para disminuir significativamente la anemia por deficiencia de hierro [29].

## 3. La experiencia en Chile

Durante la primera década del siglo XX, la alta tasa de desnutrición y mortalidad infantil motivó a la clase social alta de Santiago a crear el Patronato Nacional de la Infancia, organismo que implementó clínicas llamadas "Gotas de Leche", lugar a la cual acudían las madres de escasos recursos a amamantar a sus hijos ya sea en forma natural o artificial. La primera

“Gotas de leche” fue inaugurada en 1911 en la localidad de San Bernardo, comunidad cercana a Santiago, y debido al éxito de la iniciativa y motivación de los médicos, los antiguos dispensarios comenzaron a convertirse en Gotas de Leche en distintas poblaciones de Santiago. En 1917 se realizó el Primer Congreso Nacional de Gotas de Leche, en donde se definieron políticas y se consensuaron los principios básicos y reglamentos de funcionamiento de estos centros. Entre 1900 y 1930, la tasa de mortalidad descendió de 342 a 234 por cada 1.000 nacidos vivos, cifra que refleja las bajas condiciones socioeconómicas de la población (Figura 1) [30]. En 1938 se promulgó la Ley 6.236 conocida como Madre y Niño que otorgó a trabajadores hombres y mujeres el derecho a recibir alimentación complementaria, beneficio que distribuye leche y que se extiende a todos los menores de dos años. En 1952 se creó el Servicio Nacional de Salud, organismo encargado de la protección de la salud para toda la población y del fomento y recuperación de la salud de los obreros, esposas e hijos hasta los 15 años. En 1954 se implementó el Programa Nacional de

Alimentación Complementaria (PNAC), programa de carácter universal cuyo objetivo es dar apoyo nutricional de tipo preventivo y de recuperación, distribuyendo alimentos destinados a niños y niñas menores de 6 años, gestantes y nodrizas [31]. En 1970 se estableció como política de estado la distribución de medio litro de leche semidescremada para todos los menores de 15 años, y para aquellas mujeres que estuvieran embarazadas o amamantando. En 1974 se modificó el programa reemplazando la leche descremada por una leche entera en polvo a la cual el Servicio Nacional de Salud nombró Leche Purita, y propuso al sector productivo lechero que se comercializara, de esta manera el beneficiario apreció mucho más el producto. En 1987, el PNAC por ley dio este beneficio universal para niños y niñas menores de 6 años y embarazadas. En el año 2000, el PNAC decide entregar la Leche Purita Fortificada con hierro, zinc y cobre más ácido ascórbico para los niños hasta los 18 meses de edad y, a partir de esa edad y hasta los 6 años, se entregó la Leche Purita Cereal que está fortificada con los mismos minerales y vitamina que la anterior.

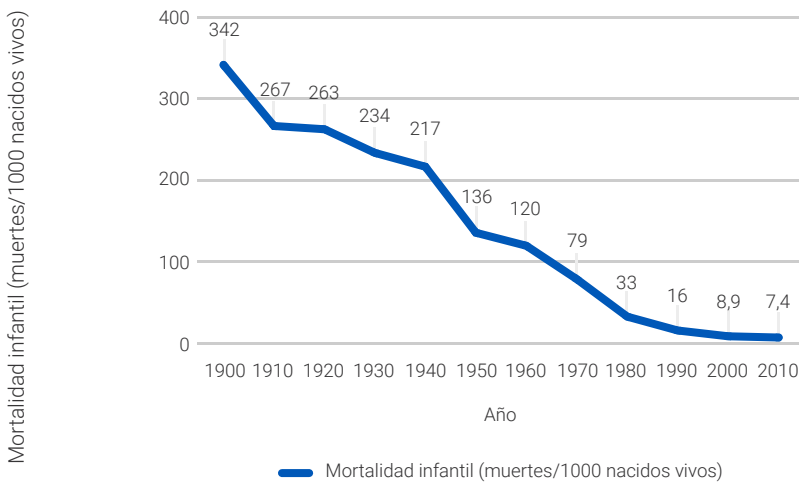
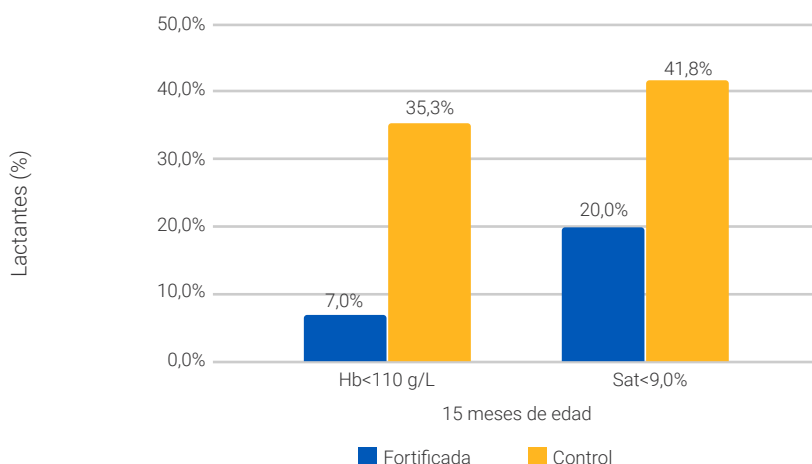


Figura 1. Evolución de la tasa de mortalidad infantil en Chile. Fuente: Ministerio de Salud, Chile.

En Chile, Stekel y cols 1986, realizaron entre 1972 y 1974 el primer estudio de terreno poniendo a prueba una leche descremada (12% materia grasa (MG)) en polvo fortificada con 15 mg de Fe/L de leche reconstituida, en lactantes destetados espontáneamente a los 4 meses de edad. En el estudio ingresaron 278 lactantes al grupo fortificado y 232 lactantes al grupo control que recibió la misma leche, pero sin fortificar. Los lactantes consumieron las fórmulas desde los 3 a los 15 meses de edad. El porcentaje de sujetos

anémicos entre lactantes que consumieron regularmente la leche fortificada fue de 7,0% a los 15 meses de edad, en contraste con el porcentaje del grupo control, que fue 35,3% (Figura 2) [32]. El impacto menor a lo esperado sobre la prevalencia de anemia se debió a que el hierro de la leche fortificada solo tenía un 4% de absorción [33] y un consumo menor de lo esperado, debido a la dilución intrafamiliar de la leche.



**Figura 2.** Efecto de la ingesta durante un año de una leche 12% MG, en polvo, fortificada con 15 mg de Fe/100 g (como sulfato ferroso) sobre el estado de nutrición de hierro de lactantes a los 15 meses de edad. Los porcentajes de hemog-

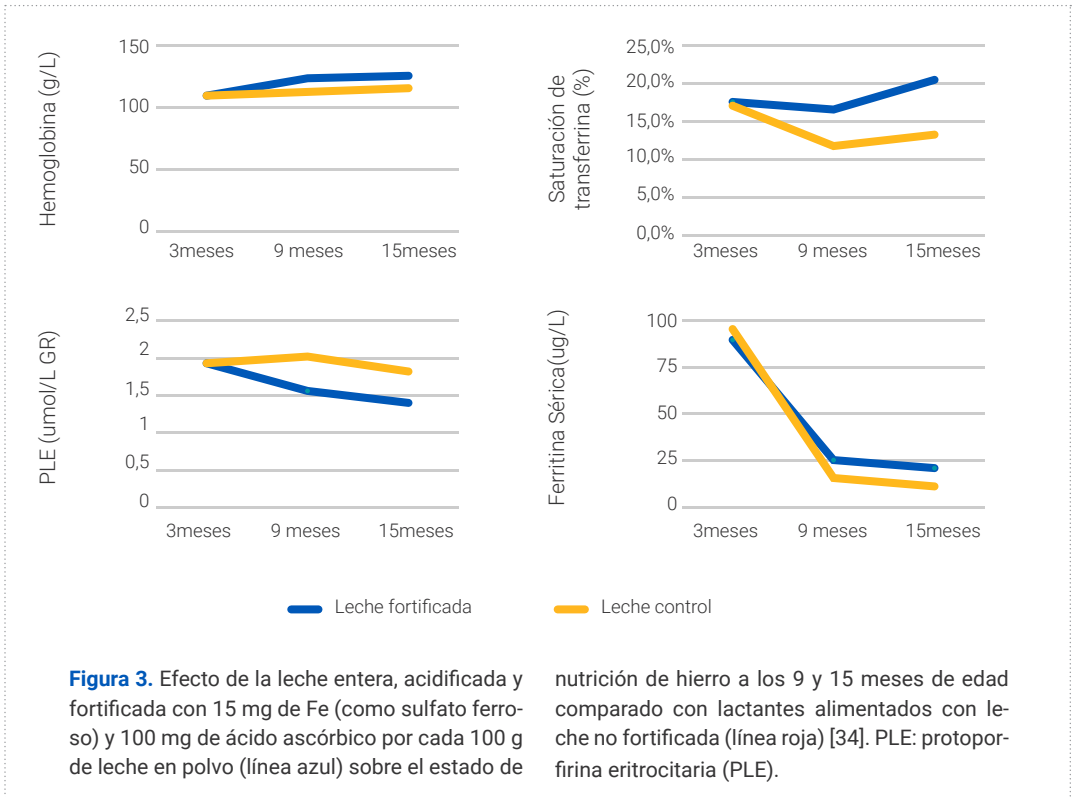
lobina <110 g/L representan anemia y la saturación de la transferrina <9,0% representan una eritropoyesis deficiente en hierro. Columna azul muestra resultados de leche fortificada y columna en amarillo leche no fortificada (control) [32].

Posteriormente, en 1976 se realizó un segundo estudio de eficacia similar al diseño anterior, pero que tuvo como objetivo demostrar la importancia del ácido ascórbico en la biodisponibilidad de hierro. Se diseñó una leche entera (26% MG) en polvo, fortificada con 15 mg de Fe y 100 mg de ácido ascórbico por litro de leche reconstituida. Esta leche fue ligeramente acidificada para evitar su consumo por otros miembros de la familia. La biodisponibilidad del hierro de esta leche fue de 11%, 2,7 veces mayor que la leche sin ácido ascórbico [33]. En este estudio, 554

lactantes que destetaron espontáneamente antes de los 3 meses de edad se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos, 276 lactantes recibieron la leche acidificada y fortificada con hierro y ácido ascórbico y 278 recibieron una leche no acidificada y no fortificada. En ambos grupos, desde los 5 meses se introdujo huevo, carne, frutas y verduras en la alimentación en forma de papillas. La leche fortificada con hierro y ácido ascórbico tuvo un marcado efecto sobre el estado de nutrición de hierro de los lactantes; a los 9 y 15 meses de edad todos

los parámetros hematológicos y bioquímicos que miden nutrición de hierro se diferenciaron significativamente del grupo control (**Figura 3**). A los 9 meses de edad, el 7,5% de los lactantes que recibieron leche fortificada presentaron anemia versus un 34,7% del grupo no fortificado. A los 15 meses de edad, solo un 2,5% de los niños

del grupo fortificado tuvo anemia contra un 25,7% del grupo control [34]. Con este estudio se demostró que la mayor eficacia se debía a la alta biodisponibilidad del hierro provocada por la presencia de ácido ascórbico en una proporción molar ácido ascórbico:hierro de 2:1 [33].

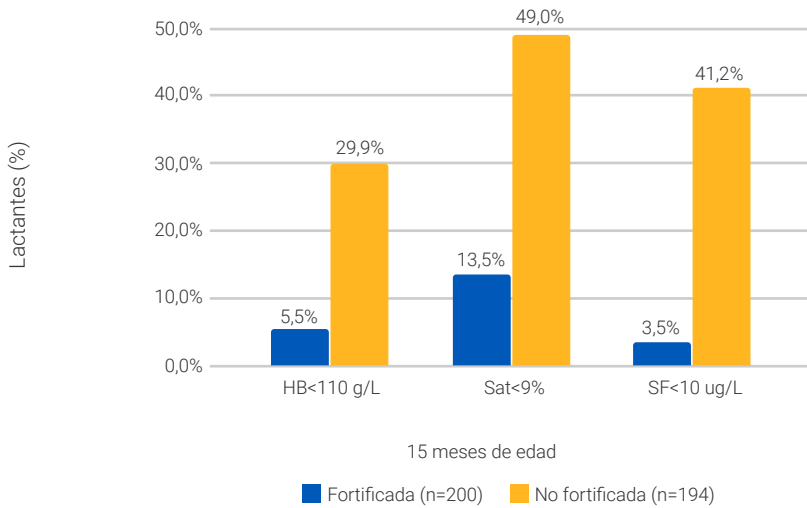


En una etapa siguiente se realizó un estudio de efectividad, en el que se evaluó el impacto de esta leche en condiciones operacionales habituales de distribución del producto por el PNAC, en un área que comprendía el 20% de la ciudad de Santiago y en que la leche se introducía a cualquier momento del destete espontáneo. En 7 grandes consultorios de Santiago, los niños nacidos a partir del 1 de agosto de 1978 empezaron a recibir 2 kg/mes de leche acidificada y fortificada con 15 mg de Fe y 100 mg de ácido ascórbico por litro de leche reconstituida después del destete; los lactantes

nacidos antes de esa fecha siguieron recibiendo los 2 kg/mes de leche entera en polvo no fortificada (Leche Purita). Una muestra aleatoria de 200 lactantes nacidos inmediatamente antes del 1 de agosto y 200 niños nacidos inmediatamente después de esa fecha fueron seleccionados para medir el impacto de la medida. A los 9 meses de edad, un 32,5% de los nacidos en junio-julio presentaban anemia en contraste con el 11,8% de los nacidos en agosto-septiembre; a los 15 meses de edad estas cifras fueron de 29,9% y 5,5% respectivamente (**Figura 4**) [35]. Destaca el hecho de que la

leche acidificada y fortificada por su excelente biodisponibilidad también produjo un incremento de las reservas de hierro reflejadas por la ferritina sérica. A los 15 meses, solo un 3,5% de los niños nacidos en agosto-septiembre presentaban depósitos depletados de hierro versus un 41,2% de los nacidos en junio-julio. El resultado de este estudio de terreno regional confirmó que la leche

fortificada era efectiva en reducir la deficiencia de hierro bajo las condiciones habituales del PNAC. Sin embargo, la acidificación que tenía el propósito de desincentivar el consumo de la leche fortificada por otros miembros del grupo familiar aumentaba significativamente el precio del producto y era rechazada por las madres de los niños en estudio.



**Figura 4.** Efectividad de leche entera, acidificada, en polvo, fortificada con 15 mg de Fe (como sulfato ferroso) y 100 g de ácido ascórbico por cada 100 g de leche en sobre el estado de nutrición de lactantes a los 15 meses de edad, en condiciones usuales del Programa de Alimentación Complementaria de Chile. Los por-

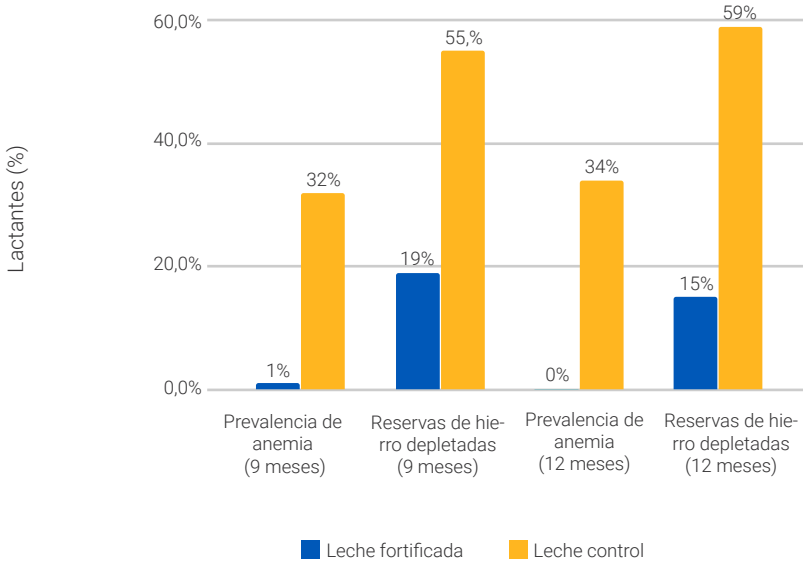
centajes de hemoglobina <110 g/L representan anemia, la saturación de la transferrina <9,0% representan una eritropoyesis deficiente en hierro y la ferritina sérica <10 ug/L representan reservas depletadas. Columna roja muestra resultados de leche fortificada y columna en amarillo leche no fortificada (control).

Para mejorar la aceptabilidad por parte de los padres se procedió a diseñar una leche fortificada, pero sin acidificar. En un estudio prospectivo, 229 lactantes fueron seguidos desde los 3 a los 12 meses de edad. Participaron lactantes parcial o totalmente destetados a los 3 meses de edad, saludables y todos nacidos con peso de nacimiento mayor a 2.500 g. En el estudio, 114 lactantes recibieron mensualmente 2 kg/mes de leche en polvo, 26% MG, fortificada

con 15 mg de hierro (como sulfato ferroso) y 100 mg de ácido ascórbico/100 g de leche en polvo. El grupo control estaba constituido por 115 lactantes de similares características a las del grupo fortificado y recibieron 2 kg/mes de leche sin fortificar (Leche Purita®). A los 9 meses de edad solo un sujeto del grupo fortificado presentó anemia (Hb < 110 g/L), en contraste con el 32% de lactantes en el grupo control. A los 12 meses de edad, ningún lactante presentó anemia en el

grupo fortificado mientras que la prevalencia de anemia fue de 34% en el grupo control; respecto a las reservas de hierro, a los 12 meses el 59% de los lactantes del grupo no fortificado presentó

reservas de hierro depletadas contra un 15% del grupo de lactantes que recibió leche fortificada (**Figura 5**) [36].



**Figura 5.** Efecto de la Leche Purita Fortificada sobre prevalencia de anemia (hemoglobina <110 g/L) (A) y porcentaje de niños con depósitos de

hierro depletados (ferritina sérica <10 µg/L) (B) comparado con prevalencias de lactantes alimentados con leche control (36).

Durante los años 1995 y 1996 se desarrollaron dos productos lácteos. Una leche entera de vaca, en polvo e instantánea con 26% de materia grasa (Leche Purita Fortificada), fortificada por cada 100 g con 10 mg de Fe, como sulfato ferroso, 5 mg de Zn, como acetato de zinc, 0,5 mg de Cu, como sulfato de cobre y 70 mg de ácido ascórbico, la que se utiliza en una dilución entre 7,5 y 10%. El otro es un producto en polvo, instantáneo (Leche Purita Fortificada), con base en leche semidescremada (18% materia grasa), con agregado de cereales, fortificada por cada 100 g con 6,2 mg de Fe, como sulfato ferroso, 6 mg de zinc, como acetato de zinc, 0,3 mg de Cu, como sulfato de cobre y 50 mg de ácido

ascórbico y cuya dilución recomendada es 10%. La aceptabilidad de ambos resultó ser muy buena y su absorción de hierro varió entre un 12 y 15% [37].

A fines del año 1999 el Ministerio de Salud de Chile decidió reemplazar la leche no fortificada entregada gratuitamente a través del PNAC por la Leche Purita Fortificada para los niños menores de 18 meses de edad y la Leche Purita Cereal para los niños entre 18 y 72 meses de edad. Para medir el impacto de la Leche Purita Fortificada, sobre la prevalencia de anemia, se realizaron dos estudios transversales, en los años 1999 (previo a la introducción de Leche Purita Fortificada) y 2000 (un año después de su introducción),

los lactantes elegidos estaban sanos y tenían entre 12 y 18 meses de edad. Las muestras se eligieron por conveniencia en un consultorio del área sur de Santiago, a los lactantes se les midió hemoglobina por método HemoCue. En este estudio, 128 lactantes fueron evaluados en 1999 y 125 en el año 2000. Se pudo apreciar una reducción de la prevalencia de anemia de un 27% a un 9% post introducción del programa de fortificación de la leche [38]. En el año 2009, nueve años después de la introducción de Leche Purita Fortificada al PNAC, se hizo un estudio en una muestra transversal y representativa de niños entre 11 y 72 meses de edad beneficiarios del PNAC y residentes en la Región Metropolitana de Santiago y Región de Valparaíso, que representaban un 60% de la población de esa edad en el país. La prevalencia total de anemia y de anemia por deficiencia de hierro, en niños entre 11 y 18 meses de edad fue de 14% y 12%, respectivamente [38]. En niños entre 19 a 72 meses de edad se observó una prevalencia de anemia de 3,7% en el grupo total. Sin embargo, solo un 2,6% era en aquellos niños que estaban consumiendo la Leche Purita Cereal y de 7,1% en los niños que no estaban consumiendo el producto fortificado [39,40]. En ese mismo año se hizo un estudio de aceptabilidad y valoración social de estos productos lácteos fortificados que demostró su muy buena aceptabilidad y alto porcentaje de consumo por el grupo objetivo. Sin embargo, este estudio detectó que la educación e información recibida sobre Leche Purita Fortificada en establecimientos de atención primaria era insuficiente en relación a las características nutricionales y calidad del producto. También quedó de manifiesto que la cantidad mensual entregada por el PNAC no alcanzaba para todo el mes y no era infrecuente que, para suplir esta necesidad, debieran comprar estos productos eligiendo muchas veces similares no fortificados por su menor costo. Por otra parte, el consumo podría ser aun mejor si se impartiera mayor educación en los establecimientos de salud respecto a

los beneficios de consumir estos productos fortificados [41].

#### 4. Conclusión

Las leches enteras o semidescremadas, fortificadas con hierro y ácido ascórbico, son altamente efectivas en la prevención de la deficiencia de hierro. Además, este tipo de alimentos son de menor costo, requieren de menores capacidades y tecnología de producción para su desarrollo y elaboración y tienen una adecuada aceptabilidad por parte de los eventuales consumidores. Los diversos estudios de leches enriquecidas con hierro realizados en Chile no han tenido como consecuencia un acortamiento de la duración de la lactancia materna [42] ni se han asociado a un incremento de las infecciones gastrointestinales [43]. La introducción de la Leche Purita Fortificada y la Leche Cereal Fortificada han contribuido significativamente a mejorar el estado de nutrición de hierro de los niños chilenos posibilitando un desarrollo psicomotor favorable que les permite una vida más saludable y, por tanto, más productiva.

#### Referencias

1. de Benoist, B. y cols. editors. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization; 2008.
2. Sachdev, H. y cols. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public. Health. Nutr.* 2005;8:117-32.
3. Haas, J.D. and Brownlie, T 4th. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J. Nutr.* 2001;131:676S-88S.
4. Olivares, M. and Walter, T. consecuencias de la deficiencia de hierro. *Rev. Chil. Nutr.* 2003; 30: 226-33.
5. WHO/UNICEF/UNU. Iron Deficiency Anemia Assessment, Prevention, and Control. Geneva: WHO; 2001.



6. Mujica-Coopman, M.F. y cols. Prevalence of Anemia in Latin America and the Caribbean. *Food Nutr. Bull.* 2015;36:S119-28.
7. Banco Mundial 2019, <https://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.PCAP.CD?locations=ZJ-CL>
8. Dallman, P.R. Iron deficiency and related nutritional anemias. En D.G. Nathan y F.A. Oski, eds. *Hematology of infancy and childhood*. Filadelfia, USA, W.B. Saunders, 1993.p. 413-50.
9. Pizarro, F. y cols. Iron status with different infant feeding regimens: relevance to screening and prevention of iron deficiency. *J. Pediatr* 1991;118:687-92.
10. Lin, T.H. y col. Longitudinal changes in Ca, Mg, Fe, Cu, and Zn in breast milk of women in Taiwan over a lactation period of one year. *Biol. Trace. Elem. Res.* 1998;62:31-41.
11. Siimes, M.A. y cols. Breast milk iron-a declining concentration during the course of lactation. *Acta Paediatr. Scand.* 1979;68:29-31.
12. Food Data Central, U.S. Department of Agriculture, <https://fdc.nal.usda.gov/>
13. Saarinen, U.M. y col. Iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J. Pediatr.* 1977;91:36-39.
14. Olivares, M. y cols. Iron status in low-birth-weight infants, small and appropriate for gestational age. A follow-up study. *Acta Paediatrica*, 1992;81:824-28.
15. Layrisse, M.y cols. Relationship between iron bioavailability from diets and prevalence of iron deficiency. *Food Nutr. Bull.* 1990; 12:301-09.
16. Walter, T. y col. Fortification. En U. Ramakrishnan, ed. *Nutritional anemias*. CRC Series in Modern Nutrition, Boca Raton, FL, Estados Unidos, CRC Press, 2001. p.153-83.
17. Venkatesh, M.G. y cols. Hurrell. *Food Fortification in a Globalized World*. London UK, Academic Press, 2018,.
18. WHO Guideline: Fortification of Maize Flour and Corn Meal with Vitamins and Minerals. Geneva: World Health Organization; 2016.
19. Pachón, H. y cols. Evidence of the effectiveness of flour fortification programs on iron status and anemia: a systematic review. *Nutr. Rev.* 2015;73:780-95.
20. Walter, T. y cols. Prevention of iron deficiency anemia: comparison of high- and low-iron formulas in term healthy infants after six months of life. *J. Pediatr.* 1998;132: 635-40.
21. Walter, T. y cols. Effectiveness of iron-fortified infant cereal in prevention of iron deficiency anemia. *Pediatrics* 1993;91: 976-82.
22. Hertrampf, E. y cols. High absorption of fortification iron from current infant formula. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 1998; 27:425-30.
23. Mellanby, E. An experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919;1:407-12.
24. McCollum, E.V. y cols. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J. Biol. Chem.* 1922; 53:293-98.
25. Cowell, S.J. Irradiation of milk and the healing of rickets. *Br. Med. J.* 1925;1:594-95.
26. Mitchell, J.M. y cols. Protective Value for Infants of Various Types of Vitamin D Fortified Milk: A Preliminary Report. *Am. J. Public Health Nations Health* 1932;22:1220-29.
27. Drake, T.G. y cols. A study of the relative antirachitic value of cod liver oil, viosterol and irradiated milk. *Can. Med. Assoc. J* 1934;31:368-76.
28. Marsh, A. y cols. Comparative hematologic response to iron fortification of a milk formula for infants. *Pediatrics* 1959;24:404-12.
29. Andelman, M.B. and Sered, B.R. Utilization of dietary iron by term infants. *Am. J. Dis. Child.* 1966;111:45-55.
30. Kaempffer, A, Medina E. Mortalidad infantil reciente en Chile: Éxitos y desafíos. *Rev. Chil. Pediatr.* 2006;77: 492-500.
31. Ministerio de Salud, Programa Nacional de Alimentación Complementaria. 2013. [https://www.dipres.gob.cl/597/articles-141221\\_informe\\_final.pdf](https://www.dipres.gob.cl/597/articles-141221_informe_final.pdf)
32. Stekel, A. y cols. Prevention of iron deficiency in infants by fortified milk. Field study of a low-fat milk. *Arch. Latinoam. Nutr.* 1986;36:654-61.
33. Stekel, A. y cols. Absorption of fortification iron from milk formulas in infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986;43:917-22.
34. Stekel, A. y cols. Prevention of iron deficiency by milk fortification. II. A field trial with a full-fat acidified milk. *Am. J. Clin. Nutr.* 1988;47:265-69.
35. Stekel, A. y cols. Prevention of iron deficiency by milk fortification. III. Effectiveness under the usual operational conditions of a nation-wide food program. *Nutr. Rep. Int.* 1988; 38:1119-28.
36. Hertrampf, E. y cols. Anemia ferropriva en el lactante: erradicación con leche fortificada con hierro. *Rev. Med. Chile* 1990; 118:1330-37.
37. Hertrampf, E. y cols. Iron bioavailability of complementary foods for young children provided by the Chilean National Complementary Food program. *Ann Nutr. Metab.* 2001;45:357.
38. Brito, A. y cols. Chilean Complementary Feeding Program reduces anemia and improves iron status in children aged 11 to 18 months. *Food. Nutr. Bull.* 2013; 34:378-85.
39. Brito, A. y cols. Iron status biomarkers and C-reactive protein in children aged 19 to 72 months in Chile. *Food Nutr. Bull.* 2013;34:11-17.
40. Brito, A. y cols. Low prevalence of anemia in children aged 19 to 72 months in Chile. *Food. Nutr. Bull.* 2012;33:308-11.

41. Mujica, F. y cols. Consumo y valoración social de la leche purita fortificada y cereal del Programa Nacional de Alimentación Complementaria (PNAC) en Chile. *Rev Chil Nutr* 2012;39:173-79.
42. MINSAL. Manual de Lactancia Maternal. 2010 [https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/manual\\_lactancia\\_materna.pdf](https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/manual_lactancia_materna.pdf)
43. Heresi, G. y cols. Effect of supplementation with an iron-fortified milk on incidence of diarrhea and respiratory infection in urban-resident infants. *Scand. J. Infect. Dis.* 1995;27:385-89.



## AGRADECIMIENTOS

---

Corporación Consorcio Lechero agradece a todos y a cada uno de los autores de este libro, quienes colaboraron con la entrega de información actualizada de distintos estudios en el ámbito de nutrición y salud, los cuales fueron aportados gentilmente sin recibir remuneración o retribución alguna.



El Consorcio Lechero, a través de su programa Gracias a la Leche, presenta este libro hecho con la colaboración de 54 autores pertenecientes a distintas universidades de Chile y América Latina.

El objetivo es presentar los resultados de más de 1.500 estudios científicos sobre los beneficios de los lácteos en la salud de las personas en todas las etapas de la vida.

Gracias  
a la  
Leche

Un programa de

