

Empleo de las fórmulas basadas en la proteína de soja en la alimentación infantil

Jatinder Bhatia, MD, Frank Greer, MD, y el the Committee on Nutrition

Disponemos de fórmulas basadas en la proteína de soja desde hace casi 100 años. Desde el primer empleo de la fórmula de soja como sustituto de la leche para el lactante incapaz de tolerar una fórmula basada en proteínas de leche de vaca, la formulación ha cambiado hasta el actual aislado de proteínas de soja. Pese a las muy limitadas indicaciones para su empleo, las fórmulas basadas en la proteína de soja en Estados Unidos pueden abarcar casi el 25% del mercado de las fórmulas. Este informe revisa las limitadas indicaciones y contraindicaciones de las fórmulas de soja. También revisa los posibles efectos nocivos de las fórmulas basadas en la proteína de soja y de los fitoestrógenos contenidos en estas fórmulas.

La American Academy of Pediatrics (AAP) está comprometida con el consumo de leche materna como fuente ideal de nutrición para la alimentación infantil. Sin embargo, a los 2 meses de edad, la mayoría de los lactantes de Estados Unidos recibe al menos alguna toma de fórmula. Disponemos de fórmulas infantiles basadas en la soja desde hace casi 100 años¹. Pese a sus limitadas indicaciones, la fórmula basada en la proteína de soja abarca casi el 25% del mercado estadounidense de fórmulas². Como la fórmula infantil ofrece una fuente de nutrición durante un intervalo prolongado, se debe demostrar su idoneidad nutricional y ser bien sustanciadas y conocidas sus indicaciones de empleo. Este informe actualiza la revisión de la AAP de fórmulas basadas en la proteína de soja² de 1998 y aborda la sostenida preocupación por la presencia de fitoestrógenos en las fórmulas de soja.

COMPOSICIÓN

Todas las fórmulas basadas en aislados de proteína de soja actualmente comercializadas carecen de proteína de leche de vaca y de lactosa y aportan 67 kcal/dl. Todas están reforzadas en hierro y cumplen las especificaciones de vitaminas, minerales y electrolitos incluidas en

Todas las declaraciones apoyadas por la American Academy of Pediatrics expiran automáticamente 5 años después de su publicación a menos que sean confirmadas, revisadas o retiradas antes o en este momento.

Las recomendaciones de este informe no indican un curso exclusivo del tratamiento o del procedimiento a seguir. Teniendo en cuenta las circunstancias individuales pueden estar indicadas las variaciones.

las pautas de la AAP de 2004 para la alimentación de los neonatos a término³ e impuestas por la US Food and Drug Administration⁴. La proteína es un aislado de soja con suplementos de L-metionina, L-carnitina y taurina para conseguir un contenido en proteína de 2,45 a 2,8 g/100 kcal o de 1,65 a 1,9 g/dl. El contenido en grasa de las fórmulas basadas en la proteína de soja proviene principalmente de aceites vegetales. La cantidad de las grasas específicas varía según el fabricante y suele ser similar a la de la fórmula basada en leche de vaca del fabricante correspondiente. El contenido en grasa oscila entre 5,02 y 5,46 g/100 kcal o entre 3,4 y 3,6 g/dl. Los aceites utilizados son el de soja, palma, girasol, oleína, azafrán y coco. En la actualidad se añaden rutinariamente los ácidos docosahexanoico y araquidónico.

Las fuentes de hidratos de carbono de las fórmulas son la dextrinomaltosa de maíz, los jarabes sólidos de maíz y la sacarosa, cuyo contenido oscila entre 10,26 y 10,95 g/100 kcal, o entre 6,9 y 7,4 g/dl. La absorción mineral de las fórmulas de soja fue errática hasta 1980 a causa de la escasa estabilidad de las suspensiones y de la presencia de un exceso de fitatos de soja⁵. Como las fórmulas de aislado de proteína de soja todavía contienen un 1,5% de fitatos, y hasta el 30% del fósforo total está fijado al fitato, contienen un 20% más de calcio y fósforo que las fórmulas basadas en la leche de vaca y mantienen la proporción entre el calcio y el fósforo disponible entre 1,1 y 2,0:1. Con las actuales formulaciones, la mineralización ósea, las concentraciones séricas de calcio y fósforo y las concentraciones de fosfatasa alcalina de los recién nacidos a término hasta los 12 meses de edad son equivalentes a las observadas en los lactantes alimentados con fórmulas basadas en la leche de vaca⁶⁻⁸. Como los fitatos de la soja y los oligosacáridos de las fibras también fijan el hierro y el zinc⁹, todas las fórmulas basadas en la soja están reforzadas con hierro y zinc^{9,10}.

Fitoestrógenos en las fórmulas basadas en la proteína de soja

De los muchos factores termoestables presentes en las fórmulas de soja, los fitoestrógenos son especialmente interesantes para la salud humana. Los fitoestrógenos consisten en varios grupos de estrógenos no esteroides, incluyendo las isoflavonas. Las isoflavonas se encuentran habitualmente en las legumbres, y la máxima cantidad está en la soja^{1,11}. Las preocupaciones planteadas respecto

a los fitoestrógenos/isoflavonas incluyen sus posibles efectos negativos sobre el desarrollo sexual y la reproducción, el desarrollo del comportamiento neurológico, la función inmunitaria y la función tiroidea. Por otra parte, los estudios epidemiológicos han sugerido un efecto protector de las isoflavonas frente a una serie de enfermedades crónicas del adulto, incluyendo la cardiopatía coronaria y los cánceres de mama, endometrio y próstata^{12,13}.

La similitud estructural entre los fitoestrógenos y el 17-estradiol ha llevado a estudiar los posibles efectos de las isoflavonas de soja sobre la función reproductora y el crecimiento. Numerosos estudios de toxicidad en la rata han demostrado ciertos efectos sobre los tejidos relacionados con el estrógeno, pero la función reproductora global materna y el desarrollo fetal no resultaron afectados¹⁴⁻¹⁶. Un reciente estudio de la isoflavona genisteína demostró las consecuencias adversas de la exposición neonatal en el ratón¹⁷; aunque la alimentación con fórmula de soja (y no los componentes individuales) no ha demostrado estos efectos adversos en los animales¹⁸.

Los posibles efectos de las isoflavonas de soja sobre distintos tipos de tumorogénesis inducida por carcinógenos y por estrógenos han sido investigados en los modelos animales, aunque no se puede extraer una conclusión clara^{19,20}. Se publicó que las dietas de soja estimulan el crecimiento de los tumores mamarios dependientes de estrógenos del ratón de forma dependiente de la dosis^{21,22}. Al contrario que estos resultados, se informó que los fitoestrógenos, a cantidades dietéticas típicas, carecían de actividad estrogenoide en hembras de macaco sometidas a ooforectomía pero antagonizaron la proliferación celular inducida por estrógenos en la mama²³.

Actualmente los muy escasos datos sobre personas sugieren la escasa afinidad de los fitoestrógenos de soja por los receptores de estrógenos postnatales humanos y su baja potencia en las determinaciones biológicas²⁴. La absorción, distribución, metabolismo y excreción de las isoflavonas de soja varían según la edad y el sexo y entre los grupos culturales; varios estudios han demostrado la variabilidad interindividual^{25,26}. No obstante, las diferencias de sexo no han sido concluyentes²⁷⁻²⁹. El análisis del plasma materno y de cordón y el del líquido amniótico indica la transferencia placentaria de estos compuestos tras el consumo de soja; no se encontraron efectos nocivos en los fetos de mujeres japonesas con un consumo relativamente elevado de soja³⁰.

Las isoflavonas se excretan por la leche materna, aunque la concentración es muy escasa. La concentración de las isoflavonas en la leche materna refleja la dieta de la madre, y las omnívoras muestran unas concentraciones de isoflavona considerablemente menores que las vegetarianas^{31,32}. Setchell et al estimaron que la cantidad de isoflavonas por kilogramo de peso ingeridas por los lactantes alimentados con fórmula basada en la soja supera a las que aumentan la duración del ciclo menstrual en la mujer adulta³³. Sin embargo, no se ha observado un aumento de la incidencia de la feminización en los niños³⁴ ni de la incidencia de hipospadias en las poblaciones con gran consumo de soja³⁵. Los conjugados sulfato y glucurónido de los fitoestrógenos se identifican en el plasma de los lactantes alimentados exclusivamente con fórmulas basadas en la soja, aunque ambos se excretan con rapidez²⁸. Los datos de la salud reproductiva de adultos jóvenes de 20 a 34 años de edad que habían

participado en un estudio controlado de alimentación con fórmula de soja cuando eran lactantes demostraron una mayor duración del sangrado menstrual y mayores molestias en las mujeres expuestas a la soja cuando eran lactantes³⁶. No obstante, los autores aconsejaron precaución en la interpretación de sus datos porque no hubo aumento del flujo sanguíneo menstrual en las mujeres expuestas a la fórmula de soja cuando eran lactantes y no hubo diferencias estadísticamente significativas en las más de 30 variables determinadas³⁶.

El consumo de productos de soja por los lactantes con hipotiroidismo congénito complica su tratamiento, como evidencia el prolongado aumento de la hormona tiroestimulante en comparación con los lactantes no alimentados con fórmula de soja; los autores de 2 estudios sugirieron una monitorización más estrecha y la posible necesidad de un aumento de la dosis de levotiroxina^{37,38}. En los lactantes que reciben sustitución hormonal, los fitatos pueden interferir con la captación de hormona tiroidea exógena al fijar la tiroxina en la luz, aumentar la pérdida fecal y disminuir la eficacia de la hormona tiroidea oral^{37,39}. En una exhaustiva revisión de los efectos de la proteína y las isoflavonas de soja, se encontraron pocas pruebas de que los alimentos o isoflavonas de soja afecten negativamente a la función tiroidea en individuos eutiroideos con buenos depósitos de yodo⁴⁰. Esta revisión encontró también que, igual que los lactantes, los adultos con hipotiroidismo pueden necesitar dosis adicionales de hormona tiroidea con el empleo concomitante de alimentos de soja a causa de sus efectos sobre la absorción. Los ensayos con isoflavonas dietéticas de soja no han informado de efectos adversos sobre la función tiroidea en la rata⁴¹. Estos datos indican que no hay suficientes pruebas que indiquen efectos adversos a corto o largo plazo del consumo de soja sobre la función endocrina.

En resumen, aunque numerosos investigadores han estudiado diversas especies, no hay pruebas concluyentes en las poblaciones de animales, lactantes o adultos humanos de que las isoflavonas de soja dietéticas puedan afectar negativamente al desarrollo, la reproducción o la función endocrina humana.

Albúmina en las fórmulas basadas en la proteína de soja

En 1996, la AAP editó un informe (luego retirado) sobre la toxicidad por aluminio en los lactantes y los niños y analizó el contenido, relativamente elevado, de aluminio en las fórmulas basadas en la soja⁴². Aunque el contenido en aluminio de la leche materna es de 4 a 65 ng/ml, el de la fórmula basada en proteína de soja es de 600 a 1.300 ng/ml^{43,44}. Las sales minerales utilizadas en la producción de la fórmula son el origen del aluminio. El aluminio, que constituye hasta el 8% de la corteza de la tierra y es el tercer elemento más abundante, carece de función biológica conocida en las personas⁴⁴. La toxicidad del aluminio obedece al aumento de su deposición en el hueso y en el sistema nervioso central, especialmente en presencia de una función renal disminuida en los neonatos pretérmino y en los niños con insuficiencia renal. Como el aluminio compite con el calcio por la absorción, grandes cantidades de aluminio dietético provenientes de una fórmula basada en aislado de proteína de

soja pueden contribuir a la menor mineralización esquelética (osteopenia) observada en los neonatos pretérmino y en los recién nacidos con retraso del crecimiento intrauterino⁴⁵. Los neonatos a término con función renal normal no parecen correr un riesgo sustancial de desarrollar toxicidad por aluminio por las fórmulas basadas en la proteína de soja⁴³.

EMPLEO EN LOS NEONATOS A TÉRMINO Y PRETÉRMINO

Numerosos estudios han demostrado un crecimiento y desarrollo normal de los neonatos a término alimentados con fórmulas basadas en aislado de proteína de soja con suplemento de metionina^{43,46-49}. La ingestión energética media de los lactantes que recibieron fórmulas basadas en la proteína de soja es equivalente a la conseguida con fórmulas de leche de vaca⁴³. En los lactantes alimentados con fórmulas basadas en la proteína de soja, la concentración sérica de albúmina, como marcador de la idoneidad nutricional, es normal^{47,50-52}, y la mineralización ósea es equivalente a la documentada con fórmulas basadas en la leche de vaca en los neonatos a término⁶⁻⁸. Las revisiones bibliográficas y los estudios clínicos de los lactantes alimentados con fórmulas basadas en la proteína de soja no plantean preocupaciones clínicas con respecto a la idoneidad nutricional, el desarrollo sexual, la enfermedad tiroidea, la función inmunitaria o el desarrollo neurológico¹. Los estudios adicionales confirman que las fórmulas basadas en la proteína de soja no interfieren con las respuestas inmunitarias locales a la vacunación oral contra la poliomielitis^{53,54}. La US Food and Drug Administration ha aprobado estas fórmulas como seguras para su empleo en los lactantes.

Por otra parte, no se recomienda administrar fórmulas basadas en la proteína de la soja a los neonatos pretérmino. En los neonatos pretérmino alimentados con fórmula basada en la proteína de soja las concentraciones séricas de fósforo son menores, y las concentraciones de fosfatases alcalinas mayores, que en los neonatos pretérmino alimentados con fórmula basada en la leche de vaca^{55,56}. Como se desprende de estas observaciones, el grado de osteopenia aumenta en los neonatos de bajo peso al nacimiento que reciben fórmulas basadas en la proteína de la soja^{51,57}. Incluso con suplementos de calcio y vitamina D, hubo pruebas radiológicas de osteopenia importante en el 32% de los 125 neonatos pretérmino alimentados con fórmula basada en la proteína de la soja⁵⁷. Las fórmulas basadas en la proteína de la leche de vaca diseñadas para los neonatos pretérmino son claramente superiores a la fórmula basada en la proteína de la soja en los neonatos pretérmino.

EMPLEO EN LOS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Cuando es necesaria una estricta eliminación de la lactosa en la dieta en el tratamiento de neonatos con galactosemia o con deficiencia primaria de lactasa (sumamente rara), las fórmulas basadas en la proteína de la soja son seguras y rentables. Además, las fórmulas basadas en la proteína de la soja pueden constituir una alternativa dietética para las familias que deseen evitar

alimentar a sus hijos con fórmulas que contengan productos animales. Las fórmulas basadas en la proteína de la soja con sacarosa como hidrato de carbono están contraindicadas en la deficiencia de sacarosa/isomaltasa y en la intolerancia hereditaria a la fructosa.

EMPLEO EN LA DIARREA AGUDA Y EN LA DEFICIENCIA SECUNDARIA DE LACTASA

Una serie de estudios ha abordado el papel de estas fórmulas en la recuperación de una diarrea infantil aguda complicada por una deficiencia secundaria o transitoria de lactasa. Sin embargo, tras la rehidratación inmediata, la mayoría de los neonatos pueden ser tratados con éxito mediante la reanudación de la lactancia materna o el empleo de una fórmula de soja o de leche de vaca estándar^{58,59}. En una exhaustiva revisión, Brown⁵⁸ observó que la tasa de fracaso dietético de las fórmulas que contienen lactosa fue del 22%, mientras que la de las fórmulas sin lactosa fue del 12%. En un estudio que comparó la leche materna, la fórmula basada en la leche de vaca y la fórmula basada en proteína de soja, no hubo diferencia en la tasa de recuperación de la diarrea, por rotavirus o no, según el tratamiento nutricional⁵⁰. Sin embargo, se ha informado que la duración de la diarrea es menor en los lactantes que recibieron una fórmula basada en la proteína de soja^{52,60}, y la duración de las deposiciones líquidas también se pudo disminuir mediante la adición de fibra con polisacáridos de soja⁶¹ o la reanudación de una dieta alimentaria básica mixta⁶².

En la actualidad disponemos de fórmulas de leche de vaca sin o con poca lactosa, que pueden ser utilizadas en circunstancias en que es necesaria la eliminación o la disminución de lactosa en la dieta, respectivamente. Como la deficiencia primaria o congénita de lactasa es rara, muy pocos individuos necesitarán de una restricción total de la lactosa. Es muy probable que la intolerancia a la lactosa dependa de la dosis. Así pues, se debe restringir el empleo de fórmulas sin lactosa basadas en la proteína de soja con esta indicación.

EMPLEO EN LOS CÓLICOS Y EN LA «INTOLERANCIA A LA FÓRMULA»

La razón más habitual del empleo de las fórmulas de soja por los profesionales de la asistencia a los lactantes es para eliminar lo que se percibe como una intolerancia a la fórmula (escupirla, vómitos, irritabilidad) o síntomas de cólicos. Los padres describen molestias cólicas en el 10% al 20% de los lactantes durante los 3 primeros meses de vida⁶³. Aunque se ha implicado a muchos factores, los padres suelen solicitar su eliminación cambiando la fórmula infantil. Pese a la posibilidad de atribuir un beneficio calmante al contenido en sacarosa^{64,65} y en fibra⁶⁶, los ensayos controlados de fórmulas basadas en la leche de vaca o en la proteína de la soja no han demostrado un beneficio importante de la soja^{67,68}. El valor del asesoramiento a los padres sobre la causa y la duración del cólico parece ser mayor que el de cambio a una fórmula de soja⁶⁹. Como la mayor parte del comportamiento cólico disminuye espontáneamente entre los 4 y los 6 meses de edad, cualquier intervención en ese momento puede recibir crédito anecdotíicamente.

REACCIONES GASTROINTESTINALES INTENSAS A LA FÓRMULA DE SOJA

Como en la fórmula basada en la proteína de la leche de vaca, durante > 40 años se ha descrito las reacciones gastrointestinales intensas a la fórmula basada en la proteína de la soja⁷⁰ que incluyen todo el espectro de la enfermedad: enteropatía, enterocolitis y proctitis. Al menos 4 estudios han observado la lesión del intestino delgado, una lesión reversible de las vellosidades similar a la celíaca que provoca una enteropatía con malabsorción, hipalbuminemia y fracaso del crecimiento⁷¹⁻⁷⁴. En una serie de casos de enterocolitis inducida por las proteínas de la alimentación del lactante causados por la proteína de la leche de vaca, del 30% al 64% de los lactantes tuvo una enterocolitis concomitante inducida por la soja⁷⁵⁻⁷⁸, cuyas manifestaciones fueron una diarrea sanguinolenta, ulceraciones y rasgos histológicos de enteropatía inflamatoria aguda y crónica^{70,76,79-81}. Los lactantes afectados respondieron a la sustitución de la fórmula basada en la proteína de la soja por una fórmula de proteína hidrolizada. Se especula que la mucosa intestinal lesionada por la leche de vaca permite un aumento de la captación y, por ello, un aumento de la respuesta inmunológica al subsiguiente antígeno de la soja. La proctocolitis eosinofílica, una variante más benigna de la enterocolitis, también se ha notificado en los lactantes que reciben una fórmula basada en la proteína de la soja^{82,83}.

Estos síndromes de enteropatía y enterocolitis inducidos por las proteínas dietéticas, aun teniendo un origen claramente inmunológico, no están mediados por la inmunoglobulina E (IgE), sino que reflejan una hipersensibilidad transitoria a la proteína de soja que depende de la edad. Dada la gran frecuencia en los lactantes de la sensibilidad a los antígenos de la leche de vaca y de la soja, las fórmulas basadas en la proteína de soja no están indicadas en el tratamiento de la enteropatía o la enterocolitis documentada inducida por la proteína de la leche de vaca. La mayoría, pero no todos los niños, pueden reanudar el consumo de proteína de soja con seguridad pasados los 5 años de edad.

FÓRMULAS BASADAS EN LA PROTEÍNA DE LA SOJA Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD ATÓPICA

Toda proteína de gran peso molecular ingerida es un posible antígeno al sistema inmunológico intestinal, incluyendo la proteína de la soja. En el aislado de la proteína de soja, el 90% de la proteína derivada de la pulpa reside en 2 grandes globulinas termoestables: la β -conglicina, con un peso molecular de 180.000, y la glicinina, con un peso molecular de 320.000⁸⁴. Tras la digestión entérica, el número de posibles antígenos generados en la superficie mucosa es enorme⁸⁵. En consecuencia, la demostración *in vitro* del anticuerpo específico del antígeno puede ser difícil. Eastham et al demostraron, en 1982, la antigenicidad de la proteína de la soja, sospechada desde 1934⁸⁶, en lactantes de escaso riesgo⁸⁷. Se ha documentado la sensibilización intrauterina con la demostración de anticuerpos específicos en el líquido amniótico humano.

Reconocer que la proteína de soja es antigenica no significa que la proteína de soja sea muy alergénica. En

un estudio prospectivo sobre lactantes sanos alimentados con leche materna, fórmula de leche de vaca o fórmula basada en la proteína de la soja, Halpern et al documentaron verdaderas respuestas alérgicas a la fórmula de soja, y a la fórmula de leche de vaca en el 0,5% y el 1,8% de los lactantes, respectivamente⁸⁹. Esta frecuencia concuerda con el resumen de Fomon⁹⁰ que, en 3 décadas de estudio de proteínas basadas en la proteína de la soja < 1% de los lactantes alimentados con la fórmula de soja tuvo reacciones adversas. En una revisión nacional de alergólogos pediátricos, la aparición de alergia a la leche de vaca se cifró en el 3,4%, mientras que la alergia a la proteína de soja fue del 1,1%⁹¹. Dos grandes estudios de lactantes con dermatitis atópica abordaron en una provocación de doble ocultación, controlada con placebo, la frecuencia de la positividad de la proteína de la soja. Sampson⁹² documentó una alergia positiva a la soja en el 5% de 204 pacientes, mientras que Businco et al⁹³ implicaron a la soja en el 4% de 143 niños.

En un reciente metaanálisis de 5 estudios aleatorizados o casi aleatorizados, los autores concluyeron que no se debe recomendar la alimentación con fórmula de soja para la prevención de la atopía en los lactantes en grave riesgo de desarrollar alergia⁹⁴. Además, el empleo de la fórmula basada en la proteína de la soja durante los 3 primeros meses de edad no disminuye la frecuencia de respuestas positivas de anticuerpo a la leche de vaca introducida más adelantada la lactancia⁹⁴. Cuando la alimentación con leche materna se suplementa con fórmula de soja en los lactantes en alto riesgo, la frecuencia prevista de eczema a los 2 años de edad no disminuye significativamente^{95,96}. Las numerosas alteraciones de la dieta materna y los estímulos ambientales oscurecen la interpretación de estos datos. Sin embargo, la fórmula basada en la proteína de la soja aislada carece de ventajas sobre la basada en la leche de vaca como suplemento de la dieta de un lactante con lactancia materna.

Respecto a las proteínas de soja y otras alergias alimentarias, en un estudio parcialmente prospectivo y parcialmente retrospectivo de los factores de riesgo del desarrollo de la alergia al cacahuete, la alimentación con leche de soja o con fórmula basada en la proteína de la soja se asoció con el desarrollo de alergia al cacahuete⁹⁷ (razón de posibilidades, 2,6; intervalo de confianza del 95%, 1,3-5,2). Sin embargo, en un ensayo aleatorizado de la alimentación con fórmula de soja en lactantes con alergia a la leche de vaca no hubo asociación entre la ingestión de la fórmula de soja y el desarrollo de alergia al cacahuete⁹⁸. Así pues, la prueba de que la alimentación con fórmula de soja aumenta el riesgo de desarrollar alergia al cacahuete es contradictoria, y se debe realizar más estudios.

Se ha informado de la sensibilización a la soja en el 10% a 14% de los lactantes con alergia a la leche de vaca^{99,100}. Un estudio demostró reacciones adversas similares a la soja en la alergia a la leche de vaca asociada y no asociada a la IgE¹⁰⁰ (11% frente a 9%). Otro estudio evaluó a los lactantes y niños con alergia a la leche de vaca asociada a la IgE (de 3 a 41 años de edad), y determinó que el 14% (intervalo de confianza del 95%, 7,7-22,7) tenía alergia a la soja⁹⁹. Así pues, aunque la mayoría de los lactantes con alergia a la le-

che de vaca mediada por IgE tolerará la fórmula de soja, dada la tasa cruzada del 10% al 14%, en los lactantes alérgicos a la fórmula de leche de vaca se puede considerar el empleo de una fórmula con proteína ampliamente hidrolizada en lugar de una fórmula de soja. Aunque se haya publicado, la anafilaxia intensa tras la exposición a la proteína de soja es poco frecuente, especialmente en los lactantes^{101,102}.

RESUMEN

1. En los recién nacidos a término, aunque se puede utilizar fórmulas basadas en proteína de soja aislada para ofrecer la nutrición que consiga un crecimiento y desarrollo normal, hay pocas indicaciones de su empleo en lugar de la fórmula basada en la leche de vaca. Estas indicaciones son: 1) lactantes con galactosemia y deficiencia hereditaria de lactasa (rara), y 2) situaciones en las que se prefiere una dieta vegetariana.

2. En los lactantes con alergia demostrada a la proteína de la leche de vaca se debe considerar una fórmula con proteína ampliamente hidrolizada, porque del 10% al 14% de estos lactantes también tendrá alergia a la proteína de la soja.

3. La mayoría de los lactantes previamente sanos con gastroenteritis aguda puede ser tratada tras la rehidratación con el empleo sostenido de leche materna o diluciones estándar de fórmulas basadas en la leche de vaca. Las fórmulas basadas en la proteína de soja aislada pueden estar indicadas cuando se presenta una intolerancia secundaria a la lactosa.

4. La fórmula basada en la proteína de soja aislada carece de ventaja sobre la fórmula basada en la proteína de la leche de vaca como suplemento del lactante con lactancia materna, a menos que el lactante presente una de las indicaciones citadas con anterioridad.

5. Las fórmulas basadas en la proteína de la soja no están diseñadas ni son recomendables para los neonatos pretérmino.

6. El empleo rutinario de la fórmula basada en la proteína de soja aislada no ha demostrado su valor en la prevención o el tratamiento de los cólicos o la irritabilidad del lactante.

7. Los lactantes con enteropatía o enterocolitis demostrada inducida por la proteína de la leche de vaca suelen ser igualmente sensibles a la proteína de la soja y no deben recibir una fórmula basada en la proteína de soja aislada. Se les debe ofrecer fórmula derivada de proteína hidrolizada o de aminoácidos sintéticos.

8. El empleo rutinario de fórmula basada en proteína de soja aislada no ha demostrado su utilidad en la prevención de la enfermedad atópica en los lactantes sanos o de alto riesgo.

COMMITTEE ON NUTRITION, 2007-2008

Frank R. Greer, MD, Presidente
Jatinder J.S. Bhatia, MD
Stephen R. Daniels, MD, PhD
Marcie B. Schneider, MD
Janet Silverstein, MD
Nicolas Stettler, MD, MSCE
Dan W. Thomas, MD

ANTIGUOS MIEMBROS DEL COMITÉ

Robert D. Baker, Jr, MD, PhD
Melvin B. Heyman, MD

COORDINADORES

Donna Blum-Kemelor, MS, RD, US Department of Agriculture
Laurence Grummer-Strawn, PhD, Centers for Disease Control and Prevention
RADM Van S. Hubbard, MD, PhD, National Institutes of Health
Valerie Marchand, MD, Canadian Pediatric Society
Benson M. Silverman, MD, US Food and Drug Administration

PERSONAL

Debra Burrowes, MHA

BIBLIOGRAFÍA

1. Merritt RJ, Jenks BH. Safety of soy-based infant formulas containing isoflavones: the clinical evidence. *J Nutr*. 2004; 134(5):1220S-4S.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Soy-protein formulas: recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics*. 1998;101(1 Pt 1):148-53.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Commentary on breast-feeding and infant formula, including proposed standards for formulas. *Pediatrics*. 1976; 57(2):278-85.
4. Food and Drug Administration. Rules and regulations: nutrient requirements for infant formulas. 21 CFR Part 107. *Fed Regist*. 1985;50:45106-8.
5. Bhatia J, Fomon ST. Formulas for premature infants: fate of the calcium and phosphorus. *Pediatrics*. 1983;72(1):37-40.
6. Hillman LS, Chow W, Salmons SS, Weaver E, Erickson M, Hansen J. Vitamin D metabolism, mineral homeostasis, and bone mineralization in term infants fed human milk, cow milk-based formula, or soy-based formula. *J Pediatr*. 1988;112(6):864-74.
7. Mimouni F, Campagne B, Neylan M, Tsang RC. Bone mineralization in the first year of life in infants fed human milk, cow-milk formula or soy-based formula. *J Pediatr*. 1993;122(3):348-54.
8. Venkataraman PS, Luhar H, Neylan MJ. Bone mineral metabolism in full-term infants fed human milk, cow milk-based, and soy-based formulas. *Am J Dis Child*. 1992; 146(11):1302-5.
9. Erdman JW Jr, Fordyce EJ. Soy products and the human diet. *Am J Clin Nutr*. 1989;49(5):725-37.
10. Sandström B, Cederblad A, Lonnerdal B. Zinc absorption from human milk, cow's milk, and infant formula. *Am J Dis Child*. 1983;137(8):726-9.
11. Erdman JW Jr, Badger TM, Lampe JW, Setchell KD, Messina M. Not all soy products are created equal: caution needed in interpretation of research results. *J Nutr*. 2004; 134(5):1229S-33S.
12. Bhathena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(6):1191-201.
13. Cross HS, Kallay E, Lechner D, Gerdenitsch W, Adlercreutz H, Armbrecht HJ. Phytoestrogens and vitamin D metabolism: a new concept for the prevention and therapy of colorectal, prostate, and mammary carcinomas. *J Nutr*. 2004;134(5):1207S-12S.
14. Lamartiniere CA, Zhang JX, Cotroneo MS. Genistein studies in rats: potential for breast cancer prevention and reproductive and developmental toxicity. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(Suppl 6):1400S-5S.
15. Gallo D, Cantelmo F, Distefano M, et al. Reproductive effects of dietary soy in female Wistar rats. *Food Chem Toxicol*. 1999;37(5):493-502.
16. You L, Casanova M, Bartolucci EJ, et al. Combined effects of dietary phytoestrogen and synthetic endocrine-active compound on reproductive development in Sprague-Dawley Rats: genistein and methoxychlor. *Toxicol Sci*. 2002;66(1):91-104.
17. Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold RR. Studies of the effects of neonatal exposure to genistein on the developing female reproductive system. *J AOAC Int*. 2006;89(4): 1189-96.

18. Rozman KK, Bhatia J, Calafat AM, et al. NTP-CERHR expert panel on the reproductive and developmental toxicity of soy formula. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2006;77(4):280-397.
19. Fritz WA, Coward L, Wang J, Lamartiniere CA. Dietary genistein: perinatal mammary cancer prevention, bioavailability and toxicity testing in the rat. *Carcinogenesis.* 1998;19(12):2151-8.
20. Rao CV, Wang CX, Simi B, et al. Enhancement of experimental colon cancer by genistein. *Cancer Res.* 1997; 57(17): 3717-22.
21. Ju YH, Allred CD, Allred KF, Karko KL, Doerge DR, Helferich WG. Physiological concentrations of dietary genistein dosedependently stimulate growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in athymic nude mice. *J Nutrition.* 2001;131(11):2957-62.
22. Allred CD, Allred KF, Ju YH, Virant SM, Helferich WG. Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose-dependent manner. *Cancer Res.* 2001;61(13):5045-50.
23. Cline JM, Soderqvist G, Register TC, Williams JK, Adams MR, Von Shoultz B. Assessment of hormonally active agents in the reproductive tract of female nonhuman primates. *Toxicol Pathol.* 2001;29(1):84-90.
24. Liener IE. Implications of antinutritional components in soybean foods. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1994;34(1):31-67.
25. Kelly GE, Joannou GE, Reeder AY, Nelson C, Waring MA. The viable metabolic response to dietary isoflavones in humans. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995;208(1):40-3.
26. Xu X, Harris KS, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S. Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. *Hum Clin Nutr.* 1995;125(9):2307-15.
27. Cruz ML, Wong WW, Mimouni F, et al. Effects of infant nutrition on cholesterol synthesis rates. *Pediatr Res.* 1994; 35(2):135-140.
28. Huggett AC, Pridmore S, Malnoe A, Haschke F, Offord EA. Phyto-estrogens in soy-based infant formula. *Lancet.* 1997;350(9080):815-6.
29. National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction. Expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of genistein [consultado 18/9/2007]. Disponible en: <http://cerhr.niehs.nih.gov>
30. Adlercreutz H, Yamada T, Wahala K, Watanabe K. Maternal and neonatal phytoestrogens in Japanese women during birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):737-43.
31. Setchell KD, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE. Exposure of infants to phytoestrogens from soy-based infant formula. *Lancet.* 1997;350(9070):23-7.
32. UK Food Standards Agency. Consultation on the Committee on Toxicology Report on Phytoestrogens and Health. Disponible en: www.food.gov.uk/foodindustry/Consultations/completed_consultations/completeduk/cotphytohealth_2003.
33. Setchell KD, Cassidy A. Dietary Isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr.* 1999;129(3): 758S-67S.
34. Essex C. Phytoestrogens and soy based infant formula. *BMJ.* 1996;313(7056):507-8.
35. Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect.* 1999;107(4): 297-302.
36. Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA.* 2001; 286(7):807-14.
37. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 2004;89(1):37-40.
38. Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA. Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula. *J Am Coll Nutr.* 1997; 16(3):280-2.
39. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. *Pediatrics.* 1995;96(1 Pt 1):148-50.
40. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. *Thyroid.* 2006;16(3):249-58.
41. Son HY, Nishikawa A, Ikeda T, Imazawa T, Kimura S, Hirose M. Lack of effect of soy isoflavone on thyroid hyperplasia in rats receiving an iodine-deficient diet. *Jpn J Cancer Res.* 2001;92(2):103-8.
42. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Aluminum toxicity in infants and children. *Pediatrics.* 1996;97(3):413-6.
43. Fomon SJ, Ziegler EE. Isolated soy protein in infant feeding. En: Steinke FH, Waggle DH, Volgarev MN, editores. *New protein foods in human health: nutrition, prevention, and therapy.* Boca Raton, FL: CRC Press Inc; 1992. p. 75-83.
44. Hawkins NM, Coffey S, Lawson MS, Delves HT. Potential aluminum toxicity in infants fed special infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19(4):377-81.
45. Koo WW, Kaplan LA. Aluminum and bone disorders: with specific reference to aluminum contamination of infant nutrients. *J Am Coll Nutr.* 1988;7(3):199-214.
46. Graham GG, Placko RP, Morales E, Acevedo G, Cordano A. Dietary protein quality in infants and children. VI. Isolated soy protein milk. *Am J Dis Child.* 1970;120(5): 419-23.
47. Fomon SJ, Ziegler EE. Soy protein isolates in infant feeding. En: Wilcke HL, Hopkins DT, Waggle DH, editores. *Soy Protein and Human Nutrition.* Nueva York, NY: Academic Press Inc;1979. p. 79-99.
48. Köhler L, Meeuwisse G, Mortensson W. Food intake and growth of infants between six and twenty-six weeks of age on breast milk, cow's milk formula, or soy formula. *Acta Paediatr Scand.* 1984;73(1):40-8.
49. Garrett HP. Soy-based infant formulas. En: Hill LD, editor. *World Soybean Research. Proceedings of the World Soybean Research Conference.* Danville, IL: Interstate Printers and Publishers Inc; 1976. p. 840-9.
50. Haffejee IE. Cow's milk-based formula, human milk, and soya feeds in acute infantile diarrhea: a therapeutic trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;10(2):193-8.
51. Kulkarni PB, Hall RT, Rhodes PG, et al. Rickets in very-lowbirth-weight infants. *J Pediatr.* 1980;96(2):249-52.
52. Allen UD, McLeod K, Wang EE. Cow's milk versus soy-based formula in mild and moderate diarrhea: a randomized, controlled trial. *Acta Paediatr.* 1994;83(2):183-7.
53. Zoppi G, Gasparini R, Mantovani F, Gobio-Casali L, Astolfi R, Crovari P. Diet and antibody response to vaccinations in healthy infants. *Lancet.* 1983;2(8340):11-4.
54. Businco L, Bruno G, Grandolfo ME, Novello F, Fiore L, Amato C. Response to poliovirus immunization and type of feeding in babies of atopic families. *Pediatr Allergy Immunol.* 1990;1:60-3.
55. Naude' SP, Prinsloo JG, Haupt CE. Comparison between a humanized cow's milk and a soy product for premature infants. *S Afr Med J.* 1979;55(24):982-6.
56. Shenai JP, Jhaveri BM, Reynolds JW, Huston RK, Babson SG. Nutritional balance studies in very-low-birth-weight infants: role of soy formula. *Pediatrics.* 1981;67(5):631-7.
57. Callenbach JC, Sheehan MB, Abramson SJ, Hall RT. Etiologic factors in rickets of very-low-birth-weight infants. *J Pediatr.* 1981;98(5):800-5.
58. Brown KH. Dietary management of acute diarrheal disease: contemporary scientific issues. *J Nutr.* 1994;124(Suppl 8):1455S-60S.
59. Brown KH, Lake A. Appropriate use of human and non-human milk for the dietary management of children with diarrhoea. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1991;9(3):168-85.
60. Santosham M, Goepp J, Burns B, et al. Role of a soy-based lactose-free formula in the outpatient management of diarrhea. *Pediatrics.* 1991;87(5):619-22.
61. Brown KH, Perez F, Pearson JM, et al. Effect of dietary fiber(soy polysaccharide) on the severity, duration, and nutritional outcome of acute, watery diarrhea in children. *Pediatrics.* 1993;92(2):241-7.
62. Maulén-Radován I, Brown KH, Acosta MA, Fernandez-Varela H. Comparison of a rice-based, mixed diet versus

- a lactosefree, soy protein isolate formula for young children with acute diarrhea. *J Pediatr.* 1994;125(5 Pt 1): 699-706.
63. Hide DW, Guyer BM. Prevalence of infant colic. *Arch Dis Child.* 1982;57(7):559-60.
 64. Blass EM, Hoffmeyer LB. Sucrose as an analgesic for newborn infants. *Pediatrics.* 1991;87(2):215-8.
 65. Rushforth JA, Levene MI. Effect of sucrose on crying in response to heel stab. *Arch Dis Child.* 1993;69(3):388-9.
 66. Treem WR, Hyams JS, Blankschen E, Etienne N, Paule CL, Borschel MW. Evaluation of the effect of a fiber-enriched formula on infant colic. *J Pediatr.* 1991;119(5):695-701.
 67. Lothe L, Lindberg T, Jakobsson I. Cow's milk formula as a cause of infantile colic: a double-blind study. *Pediatrics.* 1982;70(1):7-10.
 68. Thomas DW, McGilligan K, Eisenberg LD, Lieberman HM, Rissman EM. Infantile colic and type of milk feeding. *Am J Dis Child.* 1987;141(4):451-3.
 69. Taubman B. Parental counseling compared with elimination of cow's milk or soy milk protein for the treatment of infant colic syndrome: a randomized trial. *Pediatrics.* 1988;81(6):756-61.
 70. Cook CD. Probable gastrointestinal reaction to soybean. *N Engl J Med.* 1960;263:1076-1077
 71. Ament ME, Rubin CE. Soy protein: another cause of the flat intestinal lesion. *Gastroenterology.* 1972;62(2):227-34.
 72. Perkiö M, Savilahti E, Kuitunen P. Morphometric and immunohistochemical study of jejunal biopsies from children with intestinal soy allergy. *Eur J Pediatr.* 1981; 137(1): 63-9.
 73. Poley JR, Kein AW. Scanning electron microscopy of soy protein-induced damage of small bowel mucosa in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1983;2(2):271-87.
 74. Iyngkaran N, Yadov M, Looi LM, et al. Effect of soy protein on the small bowel mucosa of young infants recovering from acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7(1):68-75.
 75. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):829-35.
 76. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy: clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr.* 1978;93(4):553-60.
 77. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. 1998; 133:214-9.
 78. Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC, Williams LW, Pumphrey CL. Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; 5(1):40-5.
 79. Halpin TC, Byrne WJ, Ament ME. Colitis, persistent diarrhea, and soy protein intolerance. *J Pediatr.* 1977; 91(3):404-7.
 80. McDonald PJ, Goldblum RM, Van Sickle GJ, Powell GK. Food protein-induced enterocolitis: altered antibody response to ingested antigen. *Pediatr Res.* 1984;18(8): 751-5.
 81. Jenkins HR, Pincott JR, Soothill JF, Milla PJ, Harries JT. Food allergy: the major cause of infantile colitis. *Arch Dis Child.* 1984;59(4):326-9.
 82. Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinical pathologic biopsy study. *Hum Pathol.* 1993;24(6): 668-74.
 83. Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19(1):22-6.
 84. Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC, Williams LW, Connaughton C, Brooks JR. Enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblotting determination of antibody response to major component proteins of soybean in patients with soy protein intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989;8(2):195-203.
 85. Udall JN. Serum antibodies to exogenous proteins: the significance? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989;8(2):145-7.
 86. Duke WW. Soy bean as a possible important source of allergy. *J Allergy.* 1934;5:300-2.
 87. Eastham EJ, Lichauco T, Pang K, Walker WA. Antigenicity of infant formulas and the induction of systemic immunological tolerance by oral feeding: cow's milk versus soy milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1982;1(1):23-8.
 88. Kuroume T, Oguri M, Matsumura T, Iwasaki I, Yuzuru K. Milk sensitivity and soybean sensitivity in the production of eczematous manifestations in breast-fed infants with particular reference to intrauterine sensitization. *Ann Allergy.* 1976;37(1):41-6.
 89. Halpern SR, Sellars WA, Johnson RB, Anderson DW, Saperstein S, Reisch JS. Development of childhood allergy in infants fed breast, soy, or cow milk. *J Allergy Clin Immunol.* 1973;51(3):139-51.
 90. Fomon SJ. Introduction to section IV. En: Hamburger RN, editor. *Food intolerance in infancy: allergology, immunology, and gastroenterology.* Carnation Nutrition Education Series. Vol 1. Nueva York, NY: Raven Press;1989. p. 201.
 91. Johnstone DE, Roghmann KJ. Recommendations for soy infant formula: a review of the literature and a survey of pediatric allergists. *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* 1993;7:77-88.
 92. Sampson HA. Jerome Glaser lectureship. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81(4):635-45.
 93. Businco L, Bruno G, Giampietro PG, Cantani A. Allergenicity and nutritional adequacy of soy protein formulas. *J Pediatr.* 1992;121(5 Pt 2):S21-8.
 94. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD003741.
 95. Bardare M, Vaccari A, Allievi E. Influence of dietary manipulation on incidence of atopic disease in infants at risk. *Ann Allergy.* 1993;71(4):366-71.
 96. Giampietro PG, Ragni V, Daniele S, Ferrara M, Cantari A, Businco L. Soy hypersensitivity in children with food allergy. *Ann Allergy.* 1992;69(2):143-6.
 97. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J, Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med.* 2003;348(11):977-85.
 98. Klemola T, Kalimo K, Poussa T, et al. Feeding a soy formula to child with cow's milk allergy: the development of immunoglobulin E-mediated allergy to soy and peanuts. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(8):641-6.
 99. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, et al. Soy allergy in infant and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr.* 1999;134(5):614-22.
 100. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr.* 2002;140(2):219-24.
 101. Moritmer EZ. Anaphylaxis following ingestion of soybean. *J Pediatr.* 1961;58:90-2.
 102. Foucard T, Malmheden Yman I. A study on severe food reactions in Sweden: is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis? *Allergy.* 1999;54(3):261-5.