

Composición de la leche humana (II)

4

S. Lapeña Maján y M. B. Hernández Rupérez



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los componentes de la leche materna implicados en la respuesta inmunitaria.
- Comprender la función de las principales células identificadas en la leche materna.
- Analizar el papel protector de la lactancia materna en determinadas enfermedades alérgicas.
- Identificar la lactancia materna como el factor más determinante en la colonización intestinal del niño después del nacimiento.
- Describir el origen de la microbiota de la lactancia materna, así como su composición bacteriana, variabilidad y factores que la modifican.
- Relacionar la colonización temprana del intestino del lactante por bacterias de la leche materna y el potencial impacto en la prevención de enfermedades inmunomediadas y en el estado de salud posterior.
- Reconocer los virus que se han identificado en la leche materna, su capacidad replicativa y su potencial transmisión al lactante.

INMUNOLOGÍA DE LA LECHE MATERNA

Durante el período neonatal se produce la exposición del recién nacido, que posee un sistema inmunitario inmaduro, a una gran cantidad de microorganismos. Para compensar esta situación, existen varios mecanismos orientados a proteger al lactante durante este período de vulnerabilidad. Asimismo, el calostro y la leche materna proveen protección extrauterina.

La leche materna protege de forma activa y pasiva al lactante gracias a su riqueza en factores bioactivos que pueden dividirse en:

- Factores con actividad antimicrobiana (como inmunoglobulina [IgA], lisozima, lactoferrina, leucocitos, etcétera).
- Factores con función inmunomoduladora (factor activador de plaquetas, ácidos poliinsaturados, etcétera).
- Factores promotores del desarrollo del sistema gastrointestinal (hormonas, factores de crecimiento o mediadores gastrointestinales).

En relación con la existencia de dichos componentes en la leche materna, la revisión de la literatura médica científica muestra una reducción significativa de la morbilidad infantil en procesos infecciosos gastrointestinales, respiratorios, otitis media e infección urinaria en los niños alimentados con lactancia materna exclusiva durante al menos 6 meses. Por otra parte, estudios recientes señalan la existencia de una relación dinámica entre la composición de la leche materna y el estado de salud del lactante, y se ha detectado un aumento de los anticuerpos en la leche materna ante una infección activa del lactante.



La leche materna contiene altas concentraciones de factores protectores y antimicrobianos, como enzimas (lisozima o lactoferrina), inmunoglobulinas, citocinas, leucocitos, oligosacáridos, nucleótidos, lípidos y hormonas, que proveen inmunidad pasiva, así como estimulan el desarrollo y la maduración del sistema inmunitario del lactante.

Además, diversos receptores de reconocimiento de patrones (como TLR-2 o TLR-4) cruciales en el reconocimiento de ciertos microorganismos en el sistema intestinal y respiratorio están presentes en la leche humana (v. **Fig. 4-1**; **Tabla 4-1**).

Dichos factores antimicrobianos poseen en general varias características:

- La resistencia a la degradación por las enzimas digestivas.
- La protección de la superficie de las mucosas.
- La eliminación de bacterias sin iniciar reacciones inflamatorias.

Aquí se abordarán las características y funciones de los diferentes componentes de la leche materna implicados en la respuesta inmunitaria.

Proteínas

La leche materna contiene aproximadamente 400 diferentes tipos de proteínas, implicadas en funciones de nutrición, protección inmunitaria e inmunomodulación y estímulo de la absorción de nutrientes.

Tema 4: Composición de la leche humana (II)



Figura 4-1. La leche materna tiene un papel importante en el desarrollo intestinal, el establecimiento de la microbiota, la maduración de la mucosa intestinal y el sistema inmunitario.

nitario. Contiene nutrientes bioactivos, entre los que destacan los oligosacáridos de la leche humana (HMO), que actúan como moduladores en estos procesos. De esta forma, los componentes bioactivos favorecen el crecimiento de un determinado tipo de microbiota, la cual inicia una serie de señales que estimulan la maduración de la mucosa y del sistema inmunitario. Además, el sistema inmunitario y la microbiota estimulan el desarrollo intestinal.

Las proteínas de la leche pueden dividirse en tres grupos:

- Caseínas: α , β y κ , presentes en forma de micelas.
- Suero: Contiene α -lactoalbúmina, lactoferrina, inmunoglobulinas secretoras, albúmina sérica y lisozima.
- Mucinas: Presentes en la membrana lipídica del glóbulo lácteo.

Otros componentes se describen a continuación:

- Lisozima: Es una enzima capaz de degradar la pared externa de las bacterias grampositivas. *In vitro* ha demostrado capacidad de destruir las bacterias gramnegativas, actuando sinérgicamente con la lactoferrina. Así, la lactoferrina se uniría a la membrana de lipopolisacáridos de la bacteria, retirándola y permitiendo el acceso a la lisozima, que destruiría la matriz interna de los proteoglicanos.
- Lactoferrina: Tiene una función bacteriostática, uniendo el hierro presente en el sistema digestivo del lactante y, de esta forma, previene el crecimiento de diferentes patógenos. Además del efecto sinérgico junto con la lisozima mencionado previamente, presenta diferentes efectos citotóxicos frente a las bacterias, virus y hongos. Entre las funciones inmunomoduladoras que realiza se encuentra el bloqueo de diferentes citocinas proinflamatorias (interleucina-6 [IL-6], factor de necrosis tumoral α [TNF- α] e IL-8) así como el estímulo de la actividad y desarrollo del sistema inmunitario del lactante. Parte de su actividad se atribuye a la formación de un péptido catiónico, la lactoferrina, que se formaría durante la degradación de la lactoferrina y tendría actividad bactericida.
- Lactoperoxidasa: Cataliza la oxidación del tiocianato presente en la saliva, formando un compuesto capaz de destruir bacterias grampositivas y gramnegativas.

- α -lactoalbúmina: Se ha demostrado actividad antimicrobiana frente a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Candida albicans*.

Existe un gran número de factores proteicos implicados en la respuesta inmunitaria aparte de los mencionados, entre los que se encuentra la haptocorrina, la osteoprotegerina y el factor soluble CD14.

- Inmunoglobulinas: Se encuentran en el suero materno. Están presentes en concentraciones particularmente altas, sobre todo en los primeros días de lactancia (correspondientes a la producción del calostro). La cantidad de inmunoglobulinas va disminuyendo a lo largo de los meses, como respuesta, por una parte, a la adquisición de madurez por parte del sistema inmunitario del recién nacido y, por otra parte, a la incapacidad progresiva de absorber proteínas de gran tamaño en el intestino, debida a una disminución de la permeabilidad de éste.

! Aunque es posible detectar todos los isotipos de inmunoglobulinas, la IgA secretora (IgAs) es considerada la más importante, pues representa aproximadamente un 80-90% de las inmunoglobulinas totales.

La concentración de IgAs en el calostro es de aproximadamente 12 mg/L y disminuye progresivamente hasta 1 mg/dL en la leche madura, lo cual apoya la importancia del papel protector del calostro.

Un recién nacido a término alimentado con lactancia exclusiva ingerirá aproximadamente 0,3 g/kg/día de dicha proteína, de la que sólo llegará al torrente sanguíneo tras su absorción aproximadamente un 10%. Es decir, su papel es fundamentalmente local, en las mucosas, y constituye la primera línea de defensa frente a los antígenos externos. Así, las moléculas de IgAs permanecen activas a lo largo del sistema gastrointestinal e impiden la unión de microorganismos patógenos, toxinas y virus, evitando la adherencia y penetración en el epitelio y la reacción inflamatoria subsiguiente (este mecanismo se denomina *exclusión inmune*). En los individuos con déficit de IgA, las inmunoglobulinas M adquieren un papel relevante en la protección frente a los patógenos. La producción de los anticuerpos se produce en respuesta al estímulo del sistema linfóide asociado a mucosas y del árbol bronquial a través del eje enteromamario materno. De esta forma, se generan anticuerpos orientados a proteger frente a los patógenos a los que se ha expuesto la madre en el período perinatal, que serán a los que, con mayor probabilidad, se expondrá el recién nacido. La leche materna contiene IgAs específica frente a diferentes patógenos de origen respiratorio y entérico, como *Vibrio cholerae*, *Campylobacter* o *Shigella*. Asimismo, se ha detectado que varias

Tabla 4-1. Componentes bioactivos presentes en la leche materna

Componentes solubles	Células
<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos • Lisozima • Lactoferrina • Lactoperoxidasa • K-caseína • α-lactoglobulina • Haptocorrina • Hormonas • Osteoprotegerina • sCD14 • Lípidos • Citocinas • Oligosacáridos • Ácidos nucleicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrófilos • Macrófagos • Células T CD4+ • Células T CD8+ • Células B • Células <i>natural killer</i> • Células epiteliales

Tema 4: Composición de la leche humana (II)

subclases de inmunoglobulinas presentes en la leche humana parecen proteger frente al estreptococo del grupo B.

La vacunación durante el embarazo produce un aumento de los anticuerpos maternos específicos IgG, que se transfieren mayoritariamente a través de la placenta, mientras que la IgA se secreta en la leche materna. En una revisión reciente, únicamente los estudios en los que se analizó el efecto de la vacuna antigripal demostraron un potencial efecto beneficioso en los lactantes, por lo que se necesita más investigación en este campo para poder determinar los potenciales beneficios de la vacunación materna en la producción de IgAs.

- **Citocinas:** Según los estudios realizados, las citocinas presentes en la leche materna tienen un efecto inmunoestimulante e inmunomodulador en las células fagocíticas y en los linfocitos involucrados en el desarrollo de la respuesta inmunitaria específica del niño. Determinadas citocinas, como la IL-6 y el TNF- α , están asociadas con la regulación y el desarrollo de la glándula mamaria. Otras, como la IL-1, influyen en la producción de IgAs. Por otra parte, IL-10 y TGF- β tienen importantes funciones inmunomoduladoras, como la estimulación de la maduración intestinal, la producción de inmunoglobulinas en la glándula mamaria y la inducción de tolerancia oral.

Nitrógeno no proteico

Se encuentra en grandes cantidades en la leche humana y su concentración depende de la dieta materna y del tiempo de lactancia.

Está compuesto por moléculas como la urea (el componente principal), la creatinina o los nucleótidos. Estos constituyen en torno al 10-20 % del nitrógeno no proteico y, aunque su función no es del todo conocida, se sabe que participan en la inmunidad humoral, celular y en el desarrollo del sistema gastrointestinal.

Lípidos

Son la principal fuente de energía y contribuyen con un 40-55 % al total de la energía de la leche materna. La gran mayoría son triacilglicéridos (98 % de la fracción lipídica). El resto consiste en una mezcla de diacilglicéridos, monoacilglicéridos, ácidos grasos libres, fosfolípidos y colesterol. Aparte de sus beneficios

nutricionales, las grasas presentes en la leche materna contribuyen a la actividad antimicrobiana en el intestino de los lactantes. Los ácidos grasos libres y los monoglicéridos han demostrado un efecto lítico sobre diferentes virus, además de antiprotozoario, particularmente frente a *Giardia lamblia*.

Hidratos de carbono

La lactosa, un disacárido de glucosa unida a galactosa, es el glúcido más abundante en la leche materna.

! Los oligosacáridos de la leche humana también constituyen una fracción importante de los hidratos de carbono. Debido a su baja digestibilidad, su función principal es la nutrición de la microbiota presente en el sistema gastrointestinal (Fig. 4-2).

Microbiota

Determinadas bacterias (bifidobacterias, *Lactobacillus* o *Bacteroides*) tienen un papel crucial en el desarrollo inmune, condicionando un cambio de los linfocitos TH2 a una respuesta balanceada TH1/TH2, así como la activación de linfocitos T reguladores. Este tema se abordará con más profundidad en el siguiente apartado.

Células

A finales de la década de 1960 comenzó el estudio de las células presentes en el calostro y se detectó una gran concentración de leucocitos. Sin embargo, las técnicas actuales basadas en la citometría de flujo multicolor han permitido una identificación más precisa de las células y se ha mostrado que los leucocitos representan < 2 % del contenido celular.

! Los leucocitos proveen inmunidad activa y promueven el desarrollo de inmunocompetencia en el lactante.

Por otra parte, es probable que también protejan la glándula mamaria frente a la infección. La leche materna contiene

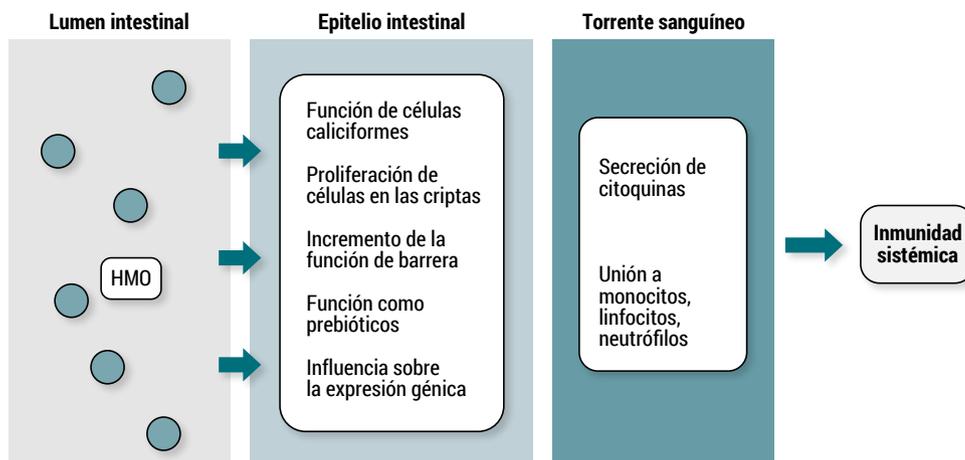


Figura 4-2. Vesículas extracelulares. Efectos intestinales de los oligosacáridos de la leche materna. HMO: oligosacáridos de la leche humana.

Tema 4: Composición de la leche humana (II)

una gran variedad y complejidad de subtipos leucocitarios, entre los que se encuentran con mayor frecuencia los precursores mieloides (9-20%), neutrófilos (12-27%), granulocitos inmaduros (8-17%) y células T no citotóxicas (6-7%). La frecuencia relativa de neutrófilos y granulocitos inmaduros se incrementa progresivamente en la leche madura.

La transferencia de los factores inmunitarios de la madre al recién nacido comienza intraútero y continúa de forma posnatal mediante la lactancia materna. Diferentes estudios basados en modelos animales postulan la existencia de una translocación leucocitaria desde el sistema gastrointestinal del lactante al torrente sanguíneo. Los leucocitos presentes en la leche materna han demostrado ser móviles, pudiendo ser transferidos desde el sistema circulatorio a tejidos a distancia.

La fase de la lactancia se asocia con cambios notables en la composición leucocitaria: en el calostro se encuentran aproximadamente 146.000 células/mL, decreciendo progresivamente hasta valores en torno a 23.000 células/mL en la leche madura.

Varios estudios han demostrado la modificación del número de leucocitos en la leche materna en respuesta a infección, tanto materna como del recién nacido. Esta respuesta dinámica de los leucocitos de la leche en respuesta a infecciones indica la existencia de una regulación estrecha del proceso, orientada a conferir un soporte inmunitario extra al lactante.



La lactancia materna contiene una gran cantidad de componentes bioactivos que tienen influencia en la protección del lactante y en su desarrollo inmune. La concentración de dichos componentes es diferente en función del tipo de leche materna, siendo mayor en el calostro.

ALERGIA ALIMENTARIA Y LACTANCIA MATERNA

La incidencia de enfermedades alérgicas se ha incrementado de forma notable en los últimos años. Aunque constan de una clara base genética, factores medioambientales, como la introducción de los alimentos, tienen influencia en su desarrollo. De esta forma, existe un gran interés en el desarrollo de estrategias nutricionales que ayuden a prevenir estas patologías.

Además de los beneficios a nivel nutricional, gastrointestinal, de protección frente a enfermedades infecciosas y de bienestar psicológico, numerosos estudios epidemiológicos sugieren que la lactancia materna contribuye a la protección del niño frente a enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias y neoplasias. Sin embargo, hasta la fecha no existen datos suficientes para establecer conclusiones claras sobre el efecto de la lactancia materna en la prevención de este tipo de enfermedades, debido en gran parte a la heterogeneidad de los estudios y a su carácter observacional, que implica la existencia de diferentes tipos de sesgos (las madres que deciden amamantar suelen tener hábitos más saludables de vida, las que piensan que sus hijos tienen más riesgo de alergia suelen ser proclives a amamantar, la duración de la lactancia es variable, el cese del amamantamiento suele ser gradual, lo que hace difícil el cálculo de la dosis a la que se expone el lactante, etcétera).

Sin embargo, pese a las dificultades en el estudio de los efectos a medio-largo plazo de la lactancia materna, es posible detectar tendencias en la literatura médica.

A continuación, se abordará la evidencia existente en el momento actual en diferentes enfermedades de etiología alérgica.

Dermatitis atópica

Recientemente se han publicado dos metaanálisis que abordan el tema. En el metaanálisis publicado por Yang et al., no se encontró un efecto protector de la lactancia materna mantenida ≥ 3 meses en comparación con menores duraciones del amamantamiento o alimentación con fórmula de inicio. Un segundo metaanálisis no encontró un efecto protector de la duración de la alimentación con lactancia materna. Sin embargo, un segundo análisis realizado en este mismo estudio en el que se comparó la lactancia materna exclusiva durante 3-4 meses frente a una duración inferior de ésta mostró una reducción significativa de la dermatitis atópica hasta los 2 años, que no se mantenía más allá de esta edad. Estos hallazgos fueron similares en niños con antecedentes familiares de enfermedad atópica.

En resumen, la evidencia actual señala que existe un efecto protector de la lactancia materna exclusiva durante 3-4 meses sobre la incidencia de dermatitis atópica hasta los 2 años. Sin embargo, no existe evidencia de que una prolongación de la lactancia materna más allá de ese período proteja frente al desarrollo de dicha patología.

Asma

Los estudios sobre el asma están determinados por la etapa de la vida (preescolares, infancia y adolescencia) en la que se realizan, pues los síntomas pueden estar causados por diferentes procesos en función del grupo de edad. En el grupo de los preescolares (hasta los 2-3 años), los episodios de sibilancias se suelen asociar a procesos infecciosos de vías respiratorias altas y la tendencia habitual es a disminuir progresivamente y desaparecer con la edad, sin relacionarse necesariamente con un posterior desarrollo de asma. Por el contrario, en la infancia y adolescencia, las sibilancias se asocian más claramente con la existencia de asma de etiología atópica y tienden a ser persistentes. La lactancia materna ha demostrado reducir los episodios de infecciones respiratorias de vías altas en preescolares y, por eso, lo esperable es que a su vez reduzca los episodios de sibilancias relacionados con ellos.

Desde 2008 se han publicado numerosos estudios, sintetizados en tres revisiones sistemáticas, que alertan sobre su gran heterogeneidad, lo cual hace difícil obtener datos concluyentes. En el metaanálisis publicado por Dogaru et al., se obtuvo evidencia que relacionaba la mayor duración de la lactancia materna con una disminución del riesgo de asma en todos los grupos de edad, siendo más marcado durante los 2 primeros años de vida. Estos hallazgos sugieren que la lactancia materna puede tener un efecto protector frente al desarrollo de sibilancias en este grupo de edad mediante la reducción del impacto de las infecciones respiratorias, que son la causa más frecuente de este cuadro en este período.

Tema 4: Composición de la leche humana (II)

Un segundo metaanálisis no encontró diferencias en el efecto de la duración de la lactancia materna sobre la aparición de sibilancias en niños mayores de 5 años, lo que enfatiza la diferencia entre «fenotipos asmáticos» (sibilancias en los primeros años de vida frente a sibilancias en períodos posteriores). Por el contrario, un tercer metaanálisis llevado a cabo por Lodge et al., en el que se realizó un análisis diferente de los artículos publicados (se incluyeron y categorizaron estudios en los que se comparaba la duración mayor o menor del tiempo de lactancia materna), encontró un efecto protector de cualquier duración de lactancia materna sobre la aparición de asma entre los 5-18 años.

Así, en el momento actual, la evidencia sugiere que la lactancia materna durante al menos 3 meses, con independencia de que sea exclusiva, protege frente a la aparición de sibilancias en los 2 primeros años de vida. Además, una mayor duración de la lactancia materna puede actuar como factor protector frente al asma después de los 5 años.

Rinitis alérgica

La relación entre la lactancia materna y el desarrollo de rinitis alérgica sigue siendo controvertida. Una revisión sistemática y un metaanálisis evaluaron la asociación entre la lactancia materna exclusiva por un mínimo de 3 meses y la aparición de rinitis alérgica; se hizo un seguimiento hasta los 2 años y medio de edad. Se encontró una asociación entre la lactancia materna y la disminución del riesgo de rinitis alérgica, sin alcanzarse la significación estadística. Sin embargo, la alta frecuencia de rinitis durante esta edad secundaria a procesos infecciosos, unida a la aparición habitualmente más tardía (normalmente mayores de 3 años), hace difícil distinguir entre las causas de rinitis en este estudio.

Alergia alimentaria

Los resultados obtenidos hasta la fecha que relacionen la lactancia materna y el desarrollo de alergia alimentaria son insuficientes.

Se ha propuesto que una introducción precoz de los alimentos más alergénicos, mientras se mantiene la lactancia materna, podría tener un papel protector frente al desarrollo de alergias alimentarias. Sin embargo, no hay ensayos clínicos publicados en los que se compare el momento de introducción de los alimentos alergénicos en niños alimentados con fórmula frente a niños alimentados con lactancia materna. En dos ensayos clínicos recientes en los que se evaluaba el desarrollo de alergia frente a alimentos comunes y cacahuete, el grupo de controles fue insuficiente para poder evaluar el efecto de la lactancia materna sobre los resultados.

De esta forma, en el momento actual no existen datos suficientes que permitan relacionar la lactancia materna con la disminución o el retraso en la aparición de alergias alimentarias.

CÉLULAS MADRE EN LA LACTANCIA MATERNA

La leche materna contiene células madre pluripotenciales (hBCSs), las cuales se detectaron por primera vez en 2012,

demonstrando su capacidad de producir células madre con capacidad de regeneración y potencial para diferenciarse en cualquiera de las tres capas embrionarias (ectodermo, mesodermo y endodermo).

Posteriormente se ha demostrado *in vitro* la capacidad de éstas de diferenciarse en células adiposas, condrocitos, osteoblastos, neuronas, hepatocitos y células beta-pancreáticas, así como en lactocitos y células mioepiteliales.

Sin embargo, en la actualidad se conoce poco acerca del comportamiento de dichas células. Es posible que sean responsables del remodelado de la glándula mamaria necesario para producir leche madura, así como de la proliferación, desarrollo y regulación epigenética de los tejidos del lactante, siendo posible, entre otras funciones, su implicación en el desarrollo del sistema nervioso entérico.

En modelos murinos, dichas células han demostrado la capacidad de atravesar la mucosa gastrointestinal hasta el torrente sanguíneo, llegando a diferentes órganos, donde se integran y diferencian en células funcionales.

MICROBIOLOGÍA. MICROBIOMA DE LA LECHE



La leche materna es una fuente continua de bacterias en simbiosis mutualista y potencialmente probióticas que contribuyen en el proceso de la colonización intestinal del recién nacido.

Se estima que un lactante que ingiera aproximadamente 500-800 mL de leche materna al día recibe entre 10^5 - 10^7 bacterias al día.

Fisiología de la microbiota de la leche materna

Se sugiere que la colonización temprana del intestino del lactante por bacterias de la leche materna puede tener un impacto en la prevención de enfermedades inmunomediadas en la infancia y en el estado de salud posterior.



Asimismo, la microbiota intestinal tiene el potencial de influir en la programación temprana de las funciones intestinales, fundamentalmente en la barrera mucosa, así como en el metabolismo de los nutrientes, contribuye al desarrollo del eje neural intestino-cerebro y, además, desempeña un papel importante en la maduración del sistema inmunitario innato y adaptativo.

Las bacterias comensales contribuyen en la formación de la barrera epitelial intestinal. Parece que éstas estimulan los elementos linfoides, influyen en el desarrollo de las microvellosidades y las uniones celulares epiteliales, así como activan la liberación de mucina de las células caliciformes para formar el glicocáliz como una barrera física y antibacteriana. Además, existe evidencia científica de que podrían estimular las células epiteliales y las células de Paneth, con la liberación de péptidos antibacterianos en el glicocáliz y en el lumen, regulando así la composición de las bacterias intestinales.

Los receptores de reconocimiento de patrones de los enterocitos y las células inmunitarias de la mucosa interactúan

Tema 4: Composición de la leche humana (II)

con ligandos microbianos expresados o secretados en la superficie, para evocar una respuesta inflamatoria innata autolimitada frente a la penetración de patógenos en la mucosa.

En cuanto a la inmunidad adaptativa, las bacterias comensales lumbales interactúan a través de receptores de reconocimiento de patrones y pueden estimular la liberación de citoquinas por las células dendríticas creando un microambiente que permite a las células T colaboradoras (*T-helper*, Th) *naive* madurar hacia una respuesta celular Th1/Th2 equilibrada.

La disbiosis se acompaña habitualmente de sobrecrecimiento bacteriano u hongos patógenos con pérdida significativa de diversidad microbiana y grupos de bacterias clave. Estos cambios se asocian a desregulación inmunitaria, a una susceptibilidad a infecciones y a una respuesta inflamatoria del huésped que puede cronificarse y contribuir al desarrollo de ciertas enfermedades inmunomediadas e inflamatorias como alergia, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, enterocolitis necrosante en prematuros, enfermedad celíaca, diabetes *mellitus* tipo 1, obesidad y también trastornos neurológicos y cognitivos, entre otras patologías.



Factores inmunológicos presentes en la leche materna interactúan con el microbioma intestinal materno y del lactante, y podrían explicar parcialmente los beneficios a largo plazo asociados con la lactancia materna frente a las enfermedades inmunomediadas e inflamatorias crónicas.

Composición microbiota de la leche materna

La leche de cada mujer tiene una composición bacteriana única, distinta de la composición de otras localizaciones cutáneo-mucosas con una gran diversidad bacteriana, la cual podría transferirse al intestino del recién nacido alimentado con lactancia materna, contribuyendo y seleccionando la microbiota futura, que permanecerá en la edad adulta.

Se ha descrito la presencia de unas 700 especies de bacterias en la leche. Los géneros más frecuentes en la leche humana son *Staphylococcus* y *Streptococcus*, seguidos por *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Enterococcus* y algunas bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*. El primer estudio de pirosecuenciación (método enzimático que permite determinar la secuencia de una molécula de ADN) del microbioma de la leche materna demostró una alta variabilidad interindividual en cuanto a número y composición bacteriana, e incluso intraindividual, sin embargo, describieron nueve grupos bacterianos comunes (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Ralstonia*, *Propionibacterium*, *Sphingomonas spp.* y *Bradyrhizobiaceae*). Asimismo, estudios en otras áreas geográficas difieren en algunos de los grupos bacterianos.

En un estudio con tecnología de secuenciación de última generación, en 10 muestras de leche humana se han identificado más de 360 organismos procariotas, siendo *Proteobacteria* (65%) y *Firmicutes* (34%) los filos predominantes, mientras que *Pseudomonas spp.* (61,1%), *Staphylococcus spp.* (33,4%) y *Streptococcus* (0,5%) fueron los géneros más frecuentes.

En la **tabla 4-2**, se muestran especies bacterianas probióticas aisladas en la leche materna de mujeres sanas.

Tabla 4-2. Especies de bacterias probióticas aisladas en la leche materna de mujeres sanas

Grupo bacteriano	Principales especies
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Bifidobacterium adolescentis</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus salivarius</i> CECT5713 <i>Lactobacillus gasseri</i> CECT5714 <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>

Otras especies en la lactancia materna identificadas, incluyendo *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus fermentum*, se consideran especies probióticas.

Colonización intestinal del niño alimentado con leche materna



Después del nacimiento, el factor más determinante en la colonización intestinal del niño es la lactancia materna.

Durante las primeras 3 semanas, los niños alimentados con lactancia materna tienen un microbioma intestinal con un llamativo aumento de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, en comparación con los niños alimentados con fórmula artificial, presentando estos últimos una microbiota más diversa y madura con enterobacterias y enterococos, propia del niño mayor. Se ha identificado el alto contenido en oligosacáridos de la lactancia materna como el principal factor que modificaría el medio intestinal y, por consiguiente, estimularía la activación de algunas bifidobacterias.

Múltiples estudios han documentado el intercambio de cepas microbianas específicas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *Staphylococcus* entre la leche materna y las deposiciones del lactante.



Las bacterias de la leche materna se identifican en las deposiciones del lactante al menos durante los primeros 6 meses de vida.

La continuación de la lactancia materna más allá de la introducción de los sólidos suprime la diversificación de bacterias típicamente asociadas con los alimentos sólidos.

Estudios recientes muestran que los recién nacidos alimentados con leche materna poseen en su microbiota intestinal una media de 27,7% bacterias procedentes de la leche materna y un 10,3% de bacterias de la piel materna (areola) durante el primer mes de vida, disminuyendo posteriormente

Tema 4: Composición de la leche humana (II)

con la edad. Así, algunas, como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* o *Propionibacterium*, pueden aislarse en la piel y con frecuencia en la leche humana, y probablemente prevengan de la colonización del huésped por microorganismos más patógenos, como *Staphylococcus aureus*.

La presencia de géneros anaerobios en la leche materna y en las heces del niño, como *Bifidobacterium*, *Clostridium* y algunos *Bacteroides*, que no se encuentran en la microbiota de la piel, sugieren un origen entérico y una posible transferencia de bacterias a través de la lactancia materna.



El establecimiento de la microbiota de la lactancia materna es un proceso dinámico, con cambios a lo largo del día y a lo largo de la lactancia.

En un estudio en leche humana, en muestras de calostro hubo una alta diversidad incluyendo bacteriología propia de la piel y entérica, siendo más frecuentes las bacterias ácido lácticas del orden *Lactobacillales*, así como géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Lactococcus*, mientras que en las muestras de leche de 1 a 6 meses hubo menor diversidad microbiana, con predominio de las bacterias ácido lácticas, pero con un aumento significativo de los microorganismos propios de la cavidad oral (*Veillonella*, *Leptotrichia* y *Prevotella*) y de la piel. Otros estudios por medio de técnicas de biología molecular cuantitativas objetivaron una concentración bacteriana menor en muestras de calostro, en comparación con leche de transición y madura, con un aumento de *Bifidobacterium* y *Enterococcus* a lo largo del período de lactancia.

La diferente composición bacteriana encontrada en otros estudios puede deberse a diferencias en la metodología de las técnicas microbiológicas.

Factores que influyen en la composición de la microbiota de la leche materna



Además, la microbiota de la leche materna puede estar influida por factores genéticos, el estado de salud o inmunológico del hospedador, el tipo de alimentación tanto de la madre como del lactante, la exposición a microorganismos del ambiente, el uso de antibióticos, la prematuridad, así como la localización geográfica.

En la **figura 4-3** se muestran esquemáticamente los factores que podrían influir en la composición de la microbiota de la leche materna, y que se explican a continuación.

Tipo de parto. Por una parte, en unos estudios se ha objetivado que la leche materna tiene perfiles microbiológicos similares independientemente de la edad gestacional o el tipo de parto. Por otra parte, otras investigaciones han hallado notables diferencias cuantitativas y cualitativas en la composición bacteriana de las muestras de leche materna de las madres a las que se les realizó una cesárea electiva en comparación con las que tuvieron un parto vaginal o por cesárea no electiva, sugiriendo que la ausencia de estrés fisiológico o señales hormonales pudieran haber intervenido. Se ha objetivado una alta diversidad microbiana en la leche materna tras un parto, así como un mayor porcentaje de bifidobacterias en comparación con las cesáreas, con cambios detectables al menos hasta los 6 meses tras el nacimiento. Asimismo, se ha comprobado que la diversidad de la microbiota intestinal es menor durante los 2 primeros años de vida en los individuos nacidos por cesárea en comparación con los nacidos por parto vaginal, con diferencias aún detectables hasta los 7 años de edad.

Edad gestacional. Se han encontrado menos *Enterococcus spp.* en calostro y más *Bifidobacterium spp.* en la leche materna de madres de recién nacidos a término.

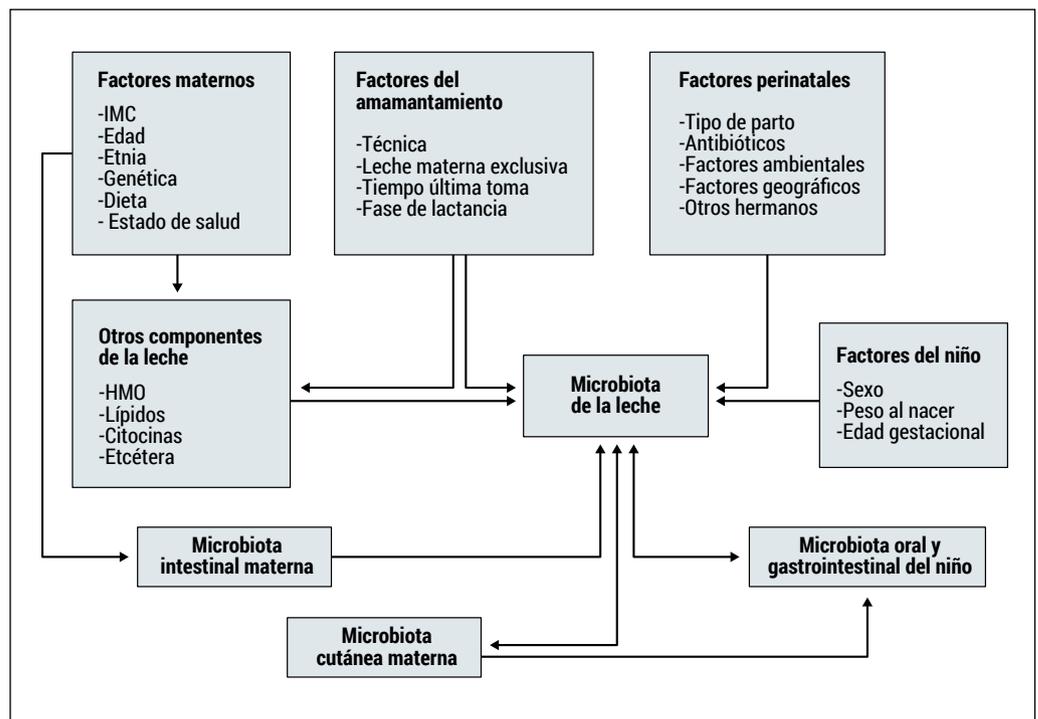


Figura 4-3. Factores que influyen en la composición de la microbiota de la leche materna. HMO: oligosacáridos de la leche humana; IMC: índice de masa corporal.

Índice de masa corporal. El índice de masa corporal materno influye en la composición del microbioma de la leche materna y se objetiva una composición bacteriana más homogénea y con recuentos bacterianos más altos en las mujeres con obesidad, mostrando mayor número de *Lactobacillus* en calostro, mayor número de *Staphylococcus* y menor de *Bifidobacterium* en la leche materna a los 6 meses posparto.

Antibióticoterapia en el embarazo y la lactancia. *Lactobacilli* y bifidobacteria son comunes en la microbiota de la leche materna de mujeres que no recibieron antibióticos durante el embarazo o la lactancia, y su presencia puede ser un marcador de la microbiota saludable de la leche materna no alterada por antibióticos. Asimismo, el tratamiento con antibióticos disminuye la diversidad microbiana en la leche materna.

Estado de salud materno. Se ha objetivado que el estado de salud materno altera la composición y la diversidad de la microbiota de la leche materna. Las citocinas inmunomoduladoras secretadas en la leche materna de las mujeres sanas, como por ejemplo TGFβ1 y TGFβ2, se asocian con una mayor riqueza, uniformidad y diversidad microbiana en las primeras etapas de la vida, junto con una mayor abundancia de grupos taxonómicos frente a las enfermedades atópicas.

Funciones de la microbiota de la leche materna

Las bacterias de la leche materna reducen la incidencia y gravedad de las infecciones bacterianas en los niños amamantados a través de varios mecanismos.

Por un lado, las bacterias comensales pueden, de forma competitiva, expresar o no propiedades antimicrobianas frente a las bacterias patógenas. Por ejemplo, los *Lactobacilli* aislados en la leche materna han demostrado inhibir la adhesión y el crecimiento de patógenos gastrointestinales, incluyendo *E. coli*, *Shigella spp.*, *Pseudomonas spp.* y *Salmonella spp.* Por otro lado, cinco cepas de *Lactobacilli* de la leche materna aumentaron la expresión genética de mucina del enterocito en la formación de la barrera antibacteriana. También *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus salivarius* de la leche materna poseen actividad antimicrobiana frente *S. aureus*.

Por otro lado, estudios *in vitro* han demostrado que *L. fermentum* y *L. salivarius* son potentes activadores de las células NK, como moderadores activadores de las células CD4+ y CD8+ junto con las células T reguladoras.

Origen de la microbiota de la leche materna

El microbioma de la leche puede influir las bacterias comensales de la flora oral y gastrointestinal del lactante, así como de la microbiota cutánea.

Las teorías propuestas sobre el origen de la microbiota de la leche materna incluyen la cavidad oral del lactante, la flora cutánea materna y el sistema entérico materno.

Varios estudios sugieren que ciertas bacterias de la microbiota gastrointestinal materna pueden llegar a la glándula mamaria a través de una vía entero-mamaria, facilitada por un

incremento de la permeabilidad intestinal materna, secundaria al efecto hormonal sobre las uniones estrechas de los enterocitos, en las últimas etapas del embarazo y en las primeras de la lactancia. Estas bacterias intestinales migratorias serían engullidas por células dendríticas de la mucosa intestinal, que posteriormente serían transportadas por la circulación sanguínea y linfática hasta el tejido mamario, siendo después secretadas en la lactancia materna, donde se liberarían estas bacterias.



Se sugiere que la translocación bacteriana hacia los tejidos extraintestinales es un acontecimiento fisiológico beneficioso en un huésped sano, y puede estar relacionado con el proceso de colonización intestinal y la maduración del sistema inmunitario neonatal.

VIRUS Y LACTANCIA MATERNA



Aunque la leche materna contiene elementos que pueden inhibir la infección vírica, a través de ella se pueden transferir partículas infecciosas de la madre al lactante.

Como ocurre en el caso de los retrovirus RNA, incluyendo virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus linfotrópico T humano (HTLV) I/II. Otros virus, incluyendo citomegalovirus (CMV) y herpes humanos, se han identificado en la leche materna y pueden producir infección en los lactantes. Además, las células de la leche materna pueden potencialmente transportar partículas víricas al intestino y al tejido linfático asociado al intestino del neonato (Tabla 4-3).

Tabla 4-3. Actitud que seguir en cuanto a la lactancia materna en lactantes de madres con infecciones víricas

Virus en la madre	Actitud en el recién nacido
VIH	Contraindicación LM en países con recursos
HTLV-I y II	Contraindicación LM
VHB	Recomendación LM si correcta inmunoprofilaxis (vacuna VHB y gammaglobulina anti-VHB en el recién nacido)
VHC	Recomendación LM, excepto pérdida de integridad del pezón (grietas)
CMV	Recomendación LM. Pasteurización en prematuros
VHS	Recomendación LM, excepto lesiones activas en pezón
Varicela-zóster	Recomendación LM, excepto lesiones activas en pezón. Si ocurre 5 días antes o 2 días después del parto: extraer leche materna y medidas de aislamiento por contacto + aéreo
Zika	Recomendación LM
Gripe H1N1	Recomendación LM. Precauciones estándar + gotas
Sarampión	Recomendación LM. Aislamiento contacto + aéreo
SARS-CoV-2	Recomendación LM. Aislamiento por gotas + contacto

CMV: citomegalovirus; HTLV: virus linfotrópico T humano; LM: lactancia materna; SARS-CoV-2: coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Virus de la inmunodeficiencia humana y lactancia materna

En países con recursos, se debe aconsejar a las mujeres con VIH no amamantar. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que las mujeres con infección por VIH eviten el amamantamiento si la fórmula de sustitución es asequible, factible, aceptable, sostenible y segura; en caso contrario, se recomienda la lactancia materna.

Virus linfotrópico T humano I/II y lactancia materna

Mujeres con infección por HTLV I o II no deben amamantar ni proporcionar leche materna extraída a sus lactantes.

Virus de la hepatitis B y lactancia materna

Se ha demostrado que la infección materna por virus de la hepatitis B (VHB) es compatible con la lactancia materna si se realiza una adecuada inmunoprofilaxis en el recién nacido con la administración de la vacuna anti-VHB y gammaglobulina anti-VHB en las primeras 12 horas de vida, completando la pauta de vacunación de VHB posterior.

Virus de la hepatitis C y lactancia materna

La transmisión de virus de la hepatitis C a través de la lactancia materna es teóricamente posible, y aumenta el riesgo cuando la madre presenta una coinfección por VIH o se trata de una hepatitis C replicativa, sin embargo, no se ha documentado ningún caso. La evidencia disponible recomienda la lactancia materna en las madres con infección por virus de la hepatitis C, excepto si existen lesiones de pérdida de continuidad en la superficie del pezón (grietas o sangrado).

Citomegalovirus y lactancia materna

Las madres seropositivas para CMV pueden excretar CMV en la leche materna y se ha documentado la transmisión a través de ésta. La infección adquirida a través de la lactancia materna no produce síntomas en los recién nacidos a término, por lo que se recomienda la lactancia materna; sin embargo, se han descrito manifestaciones clínicas variables en recién nacidos pretérmino.

El riesgo de transmisión de CMV a través de la lactancia materna es variable en recién nacidos pretérmino y es muy frecuente en recién nacidos extremadamente prematuros, independientemente de los niveles de anticuerpos neutralizantes adquiridos por la madre, y puede estar influido por factores inmunológicos locales de la glándula mamaria. En estos niños, la pasteurización de la leche (30 minutos a 62,5 °C) o la alta pasteurización a corto plazo (5 minutos a 72 °C) parecen inactivar el CMV, disminuyendo la transmisión de CMV a través de la leche materna.

Virus del herpes simple y lactancia materna

Las mujeres con lesiones herpéticas mamarias no deben amamantar del seno mamario afecto hasta que las lesiones se

resuelvan, debido a que el contacto directo con las lesiones puede transmitir el virus del herpes simple al niño. Se recomienda higiene de manos, así como cubrir cualquier lesión con la que el lactante pueda entrar en contacto. Es posible la extracción de leche materna para su administración posterior al lactante.

Varicela y lactancia materna

No hay evidencia de transmisión del virus tipo salvaje ni del virus varicela-zóster en la leche humana. Las mujeres que presentan infección por varicela desde 5 días antes a 2 días después del parto deben separarse de sus recién nacidos. Sin embargo, la leche materna extraída se les puede administrar. Se debe considerar la inmunización pasiva y vacunación frente a varicela en las mujeres susceptibles en contacto con individuos en período de contagio.

Zika y lactancia materna

El virus de Zika puede detectarse en la leche humana, pero no se ha documentado transmisión a través de la lactancia materna, por lo que ésta se recomienda a los hijos de madre con sospecha de infección por Zika probable o confirmada.

Gripe H1N1 y lactancia materna

Las mujeres con infección por gripe H1N1 deben separarse de sus hijos hasta que se encuentren afebriles, y si no es posible, se deben tomar medidas de higiene estándar y de gotas. La leche materna puede ser extraída y administrada por otro cuidador sano o posteriormente.

Sarampión y lactancia materna

En caso de madre susceptible expuesta a sarampión inmediatamente antes del parto, se aconseja separar al niño de su madre hasta que transcurran 72 horas del inicio del exantema. Durante ese período se puede dar leche materna obtenida mediante extracción.

Si la madre contrae el sarampión durante la lactancia, no está indicado separarla de su hijo, además, los anticuerpos frente al virus del sarampión aparecen en la leche materna a las 48 horas de las manifestaciones clínicas, y si el niño contrae la enfermedad, contribuirán a mejorar su evolución.

Fiebre amarilla y lactancia materna

En general, la vacuna de la fiebre amarilla debería evitarse en mujeres que están administrando lactancia materna, excepto en áreas con brotes de fiebre amarilla.

Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 y lactancia materna

Actualmente, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) no se ha cultivado en muestras de leche materna, y aunque se han detectado partículas del RNA de SARS-CoV-2 en algunas mues-

Tema 4: Composición de la leche humana (II)

tras de leche materna analizadas, no significa que sean infectivas, siendo los datos limitados, con algún estudio que demuestra que no tienen capacidad de replicación; se concluye que el riesgo de transmisión secundario a la lactancia materna no está claro.



Hasta la fecha actual, no se han documentado casos de transmisión de SARS-CoV-2 a través de la lactancia materna, por lo tanto, la transmisión al recién nacido parece ser más bien vía respiratoria (gotas) o contacto, y podría ocurrir en el contacto cercano durante el amamantamiento.

Aunque no hay suficiente evidencia científica sobre el amamantamiento en el caso de mujeres con infección por SARS-CoV-2, se ha consensado que se debe recomendar la lactancia materna desde el nacimiento por sus numerosos beneficios tanto en la madre como en el niño, siempre que las condiciones clínicas del neonato y su madre así lo permitan.

En caso de infección materna por SARS-CoV-2, el niño amamantado recibirá pasivamente anticuerpos específicos protectores frente al virus junto con otros factores antiinfecciosos, existiendo además una baja probabilidad de transmisión de la infección materna al recién nacido si se cumplen las medidas de higiene, y siendo ésta de características leves o sin sintomatología en la mayoría de los casos.



La OMS, UNICEF, la Academia Americana de Pediatría, la Academia de Medicina de la Lactancia Materna, la Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia y la Sociedad Española de Neonatología, entre otros, recomiendan mantener la lactancia materna tanto para casos de madres positivas para SARS-CoV-2 como en investigación, siempre que se realice el lavado de manos previo y se lleve mascarilla facial durante el amamantamiento y el estado clínico de madre e hijo lo permita.

En el caso de la separación de la madre del recién nacido, sería deseable que éste se alimentara con leche materna extraída, administrada por un cuidador sano hasta que la madre se recupere o se compruebe que no esté infectada. Si no es posible la alimentación por un cuidador sano, las madres con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2 deben tomar precauciones para evitar la transmisión de la infección al niño durante la alimentación, llevando mascarilla facial, con higiene de manos y pecho y con la desinfección de superficies en contacto con la madre.

La leche extraída puede ser administrada al bebé y no necesita esterilizarse, sin embargo, en los bancos de leche materna la pasteurización se realiza habitualmente y parece eliminar SARS-CoV-2 con capacidad de replicación. También puede congelarse para ser administrada más adelante cuando la situación clínica lo permita.

★ CONCLUSIONES

- La leche materna tiene un microbioma complejo, diverso y único con gran variabilidad interindividual e incluso intra-individual.
- Las principales bacterias en la leche humana son *Staphylococcus*, *Streptococcus* y bacterias ácido lácticas, sin embargo, se precisa la utilización de metodología estandarizada para su análisis.
- Se necesitan más estudios acerca del origen de las bacterias de la leche materna (colonización de la piel materna, cavidad oral del lactante durante el amamantamiento o intestino materno).
- La colonización temprana del intestino del lactante por bacterias de la leche materna puede tener un impacto en la prevención de enfermedades en la infancia, en el estado de salud posterior en la edad adulta, así como en el adecuado desarrollo gastrointestinal, metabólico y en la maduración del sistema inmunitario.
- El microbioma intestinal del niño alimentado con lactancia materna tienen similitudes al de su propia madre.
- Tras el nacimiento, la inmunidad sólo está completa con la leche materna.
- La importancia de la lactancia materna para la protección y el desarrollo de la inmunidad en los primeros meses y años de vida, manteniéndola durante el mayor tiempo posible y en exclusiva, si es posible, durante los primeros 6 meses de vida.
- La leche materna contiene elementos que pueden inhibir la infección vírica, sin embargo, a través de ella se pueden transferir partículas infecciosas de la madre al lactante.
- Las mujeres con infección VIH en países con recursos y con infección HTLV-I/II no deben amamantar ni proporcionar leche materna extraída a sus lactantes.
- La evidencia actual no apoya de forma concluyente la transmisión a través de la lactancia materna de SARS-CoV-2, y los casos neonatales descritos parecen más bien adquiridos posnatalmente vía respiratoria o por contacto.
- Las distintas sociedades científicas recomiendan la lactancia materna en madres con infección por SARS-CoV-2 como en investigación, siempre que la madre lleve mascarilla facial y realice el lavado de manos antes de un contacto cercano con el bebé y si el estado clínico de madre e hijo lo permite.
- La lactancia materna tiene una importante función protectora e inmunomoduladora.
- Existe evidencia de la función protectora del papel de la lactancia materna exclusiva frente a diferentes infecciones del periodo perinatal (gastrointestinales, respiratorias, otitis media aguda e infecciones urinarias).
- El anticuerpo predominante en la leche materna es la IgA, encargada principalmente de la protección a nivel de las mucosas.
- Los leucocitos presentes en la leche materna tienen un papel relevante en el desarrollo de la inmunocompetencia y en la inmunidad activa.
- Los oligosacáridos presentes en la leche intervienen en el mantenimiento de la microbiota.
- La evidencia existente hasta la fecha sobre el papel protector de la lactancia materna en la prevención de enfermedades alérgicas es débil, debido a que la mayoría de los estudios son de tipo observacional y contienen diversos tipos de sesgos. No obstante, los efectos inmunomoduladores de la lactancia materna hacen prever probables efectos beneficiosos en determinados pacientes, por lo que nuevos estudios son necesarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar MJ, Baena L, Sánchez AM, Guisado R, Hermoso E, Mur N. Beneficios inmunológicos de la leche humana para la madre y el niño: revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2016; 33(2): 482-493.
- Ajetunmobi OM, Whyte B, Chalmers J, Tappin DM, Wolfson L, Fleming M, et al. Breastfeeding is associated with reduced childhood hospitalization: evidence from a Scottish Birth Cohort (1997-2009). *J Pediatr*. 2015; 166(3): 620-5.
- APILAM. Infección materna por Coronavirus 2019-nCoV [Internet]. En: e-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna; 2002, actualizado 27 ago 2020. Disponible en <http://e-lactancia.org/breastfeeding/maternal-coronavirus-2019-ncov-infection/product/>
- Berghella V, Hughes B. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues [Internet]. UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues-and-an-tenatal-care>
- Boix-Amorós A, Collado MC, Mira A. Relationship between Milk Microbiota, Bacterial Load, Macronutrients, and Human Cells during Lactation. *Front Microbiol*. 2016; 7: 492.
- Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96: 544-51.
- Dieterich CM, Felice JP, O'Sullivan E, Rasmussen KM. Breastfeeding and health outcomes for the mother-infant dyad. *Pediatr Clin N Am*. 2013; 60: 31-48.
- Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014; 179(10): 1153-67.
- Frank NM, Lynch KF, Uusitalo U, Yang J, Lönnrot M, Virtanen SM, et al. The relationship between breastfeeding and reported respiratory and gastrointestinal infection rates in young children. *BMC Pediatr*. 2019; 19: 339.
- Gómez-Gallego C, García I, Salminen S, Collado MC. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; 21(6): 400-405.
- Hanson, L. Human milk and host defense: immediate and long-term effects. *Acta Paediatr*. 1999; 88: 42-46.
- Hassiotou F, Geddes DT. Immune cell-mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding. *Adv Nutr*. 2015; 6(3): 267-75.
- Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia. Lactancia materna ante la pandemia de coronavirus COVID-19. Información para los profesionales que atienden familias con niños y niñas pequeños [Internet]. IHAN. Marzo 2020. Disponible en: <https://www.ihan.es/wp-content/uploads/CORONAVIRUS-POSICION-IHAN-v6.pdf>
- Jelding-Dannemand E, Malby AM, Bisgaard H. Breast-feeding does not protect against allergic sensitization in early childhood and allergy-associated disease at age 7 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 1302.
- Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ*. 2007; 335(7624): 815.
- LaTuga MS, Stuebe A, Seed P. A Review of the Source and Function of Microbiota in Breast Milk. *Semin Reprod Med*. 2014; 32: 68-73.
- Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol*. 2018; 9: 361.
- Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015; 104:38-53.
- Maertens K, De Schutter S, Braeckman T, Baerts L, Van Damme P, De Meester I, et al. Breastfeeding after maternal immunisation during pregnancy: providing immunological protection to the newborn: a review. *Vaccine*. 2014; 32(16): 1786-92.
- Marín MA, Cuadrado I, Álvarez B, González E, Alonso C, Llana I, et al. Multicentre Spanish study found no incidences of viral transmission in infants born to mothers with COVID-19. *Acta Paediatr*. 2020; 00: 1-7.
- Martins-Celini FP, Yamamoto AY, Passos DM, Do Nascimento SD, Lima EV, Di Giovanni CM, et al. Incidence, Risk Factors, and Morbidity of Acquired Postnatal Cytomegalovirus Infection Among Preterm Infants Fed Maternal Milk in a Highly Seropositive Population. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(7): 929-936.
- Meek JY. Infant benefits of breastfeeding. UpToDate. 2020; 4: 1-26.
- Moreno JM, Collado MC, Larqué E, Leis-Trabazo MR, Sáez de Pipaon M, Moreno-Aznar LA. Los primeros 1000 días: una oportunidad para reducir la carga de las enfermedades no transmisibles. *Nutr Hosp*. 2019; 36(1): 218-232.
- Munblit D, Peroni DG, Boix-Amorós A, Hsu PS, Van't B, Gay MCL, et al. Human Milk and Allergic Diseases: An Unsolved Puzzle. *Nutrients*. 2017; 9(8): 894.
- Newburg DS, Walker WA. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res*. 2007; 61: 2-8.
- Palmeira P, Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. *Rev Assoc Med Bras*. 2016; 62(6): 584-593.
- Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(7): 647-654.
- Rautava S. Early microbial contact, the breast milk microbiome and child health. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2016; 7(1): 5-14.
- Schanler RJ, Potak DC. Breastfeeding: Parental education and support [Internet]. UpToDate. Disponible en: <https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?20/61/21456>
- Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. Versión 6.2 [Internet]. Sociedad Española de Neonatología. Mayo 2020. Disponible en: https://www.seneo.es/images/site/COVID/Recomendaciones_SENeo_SARS-CoV-2_Version_6.2_27052020_.pdf
- Verhassel V. Is infant immunization by breastfeeding possible? *Phil Trans R Soc*. 2015; 370(1671): 20140139.
- Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res*. 2015; 77(1-2): 220-8.
- Wang J, Ramette A, Jurca M, Goutaki M, Beardsmore CS, Kuehni CE. Breastfeeding and respiratory tract infections during the first 2 years of life. *ERJ Open Research*. 2017; 3(2): 00143-2016.
- Witkowska-Zimny M, Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk. *Cell Mol Biol Lett*. 2017; 22: 11.
- Yang Y, Tsai C, Lu C. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta analysis of prospective cohort studies. *British Journal of Dermatology*. 2009; 161: 373-383.
- Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39: 469-477.