

Revista Mexicana de Pediatría

Volumen
Volume **70**

Número
Number **1**

Enero-Febrero
January-February **2003**

Artículo:

La protección de leche materna a los recién nacidos. Una visión actualizada

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Sociedad Mexicana de Pediatría, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

La protección de leche materna a los recién nacidos. Una visión actualizada

(*Breastmilk protection in the infants. An update scoop*)

Ana María Castro,* Mercedes Graciela Porras Villalobos**

RESUMEN

La alimentación al seno materno provee al recién nacido de una eficiente protección contra diferentes tipos de infecciones. Esta protección está mediada tanto por la presencia de anticuerpos y células inmunocompetentes, así como por factores bioactivos, tales como: oligosacáridos, enzimas, hormonas, factores de crecimiento y citocinas, que participan en la maduración de diferentes estirpes celulares. De los anticuerpos, la inmunoglobulina A representa la mayor proporción; esta inmunoglobulina secretora inhibe la traslocación de bacterias productoras de infecciones intestinales, evitando la bacteremia, la eventual septicemia y la enterocolitis necrozoante. La leche materna también posee factores antiinflamatorios, que aunados a otros elementos contribuyen en el control de las infecciones gastrointestinales.

Palabras clave: Leche humana, inmunoprotección, alimentación al seno.

SUMMARY

Breast-feeding provides a substantial degree of protection for infants against infections. This protection is mediated by humoral factors (oligosaccharides, enzymes, hormones, growth factors, and cytokines) they participate in the maturation and differentiation of a variety of cells that provide immunodefense. The immunoglobulin A (IgA) is the antibody in breastmilk with the highest concentration (90%). IgA prevents intestinal infections, septicemia and necrotizing enterocolitis, by abrogating bacterial translocation. The breastmilk also contains anti-inflammatory factors which contribute with local elements in the control of the gastrointestinal infections.

Key words: Human milk, immunoprotection, breast-feeding.

Estudios epidemiológicos realizados en los últimos 30 años apoyan fuertemente el hecho de que la alimentación al seno materno evita infecciones en los infantes, sobre todo aquellas que afectan el tracto gastrointestinal y el respiratorio. Además, en estudios recientes se sugiere que la leche materna y el calostro no sólo proveen protección pasiva, sino que también participan en el desarrollo y maduración del sistema inmunológico del recién nacido mediante factores biológicamente activos.¹ La leche materna contiene una gran variedad de sustancias bioactivas que

actúan como mediadoras entre la madre y su hijo estableciendo una comunicación bioquímica y fisiológica; en este sentido, la leche materna se puede considerar como una extensión parcial y temporal del ambiente intrauterino a la vida extrauterina.² La presente comunicación tiene como propósito hacer mención, en forma especial, sobre los avances en el conocimiento de algunas de las sustancias y compuestos de la leche humana que intervienen en la protección del recién nacido.

PAPEL PROTECTOR DEL INTESTINO

El primer contacto de los agentes patógenos con el hospedero se lleva a cabo en la mucosa de las vías respiratoria y digestiva. En el tracto gastrointestinal, la mucosa epitelial

* Departamento de Salud Pública.

** Departamento de Fisiología.

Unidad de Posgrado. Facultad de Medicina, UNAM.

representa una barrera entre el medio externo y el medio interno. Este sitio es el lugar donde se lleva a cabo la digestión y absorción de los nutrientos, así como el primer contacto con los microorganismos.

Además de que la mucosa intestinal representa una barrera mecánica que evita el paso de agentes patógenos, el tracto gastrointestinal provee al hospedero de otra barrera, la inmunológica, representada por células inmunocompetentes presentes en los diferentes tegumentos que conforman el tejido linfoide asociado a intestino (GALT). El desarrollo y maduración del tracto intestinal posiblemente se deba a la expresión de genes que se activan por factores presentes en la leche materna.³

El desarrollo de esta barrera mucosa efectiva, es la respuesta de adaptación del recién nacido a la vida extrauterina. Estudios realizados en diferentes modelos animales demuestran que los individuos lactados con la madre presentan un incremento inmediato en la masa de la mucosa intestinal,^{4,5} estos cambios van acompañados por un aumento en las proteínas de la mucosa,^{4,5} así como en el contenido de ADN.⁴ Estudios realizados en niños, muestran que los niños alimentados con leche maternizada en comparación con niños lactados al seno materno presentaron valores elevados de IgA, IgG e IgM en saliva, y se consideró que ciertos factores presentes en leche materna participaban en la oclusión de las mucosas, modulando el paso de antígenos al intestino.⁶ La inmadurez de la barrera mucosa antes mencionada permite el paso tanto de moléculas como de microorganismos, con las consecuentes enfermedades clínicas a las que el recién nacido es susceptible, tales como enterocolitis necrotizante, diarrea toxigénica y alergia intestinal entre otras.⁷ Desde el punto de vista histológico el intestino está constituido por mucosa, submucosa, muscular y serosa. En la mucosa y submucosa se localiza la mayor cantidad de células inmunocompetentes, ya sea formando agregados como son los nódulos linfoides y placas de Peyer (*Figura 1*), o como células no organizadas, como son los linfocitos de lámina propia (*Figura 2*), y los linfocitos intraepiteliales (*Figura 3*). Estas células inmunocompetentes forman parte del tejido linfoide asociado a intestino (GALT), de las cuales el mayor porcentaje pertenece a la subpoblación de linfocitos B.⁸

FACTORES PRESENTES EN CALOSTRO Y LECHE MATERNA

La leche materna además de nutrientes y anticuerpos, contiene una gran variedad de factores de los cuales unos son celulares y otros son moleculares.

Dentro de los primeros unos son fagocitos mononucleares (MN) o polimorfonucleares (PMN) y células

asesinas naturales (NK), que participan en la protección inespecífica. Se estima que un promedio de doce millones de cada una de las subpoblaciones de células de PMN y MN son ingeridas durante los primeros cuatro días de lactancia al seno materno, y que tanto las células como las citocinas que éstas producen pueden tener una función reguladora en el sistema inmunológico.⁹ Los leucocitos de leche materna logran sobrevivir en el tracto gastrointestinal debido a que toleran valores de pH, temperatura y osmolaridad extremos.¹⁰

Los linfocitos B (LB), y linfocitos T (LT) son los responsables de la respuesta inmune específica; entre éstos, unos están en reposo y otros están activados.

Los linfocitos B activados producen anticuerpos específicos, la leche materna contiene todos los isotipos de anticuerpos predominando la IgA en una concentración superior al 90%. La IgA además de proteger mucosas mediante la formación de complejos inmunes, evita la traslocación de bacterias de intestino a ganglios linfáticos mesentéricos.¹¹ Por otro lado los linfocitos B y los linfocitos T, producen polipéptidos (citocinas) con funciones autocrinas/paracrinas, que participan en el desarrollo y en la regulación del sistema inmunológico.¹²

La leche materna también contiene hormonas y factores de crecimiento como son cortisol, insulina, prolactina (PRL), tirosina, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante (TGF), cuya función si bien no es conocida en el campo de la neonatología, es un campo fértil para investigar.¹³ La prolactina (PRL) es un factor endocrino que circula por la sangre para actuar sobre tejidos distantes. Es además una hormona que logra superar el pH del estómago, y está involucrada en la regulación y el desarrollo de los sistemas neuroendocrino, reproductivo e inmunológico del neonato.¹⁴ El factor de crecimiento epidérmico tiene un papel activo en el crecimiento de la mucosa intestinal. El TGF β regula el crecimiento y la diferenciación celular. Estos factores presentes en leche materna pueden jugar un papel en la regulación del crecimiento y diferenciación de varios tejidos neonatales incluyendo los sistemas inmune neuroendocrino.

En el calostro y en la leche materna se han detectado otros factores, unos relacionados con la respuesta inmune específica y otros con la respuesta inmune inespecífica. Dentro de los factores que participan en la protección inespecífica del neonato se incluye a la lactoferrina, la lisozima, el sistema del complemento, oligosacáridos, sales biliares, lipasa, una proteína rica en prolina capaz de activar linfocitos en reposo¹⁵ y aminoácidos como la L-glutamina que representa una fuente importante de energía para los enterocitos.^{16,17}



Figura 1. Células B en placas de Peyer de intestino delgado de rata lactante, tratadas con anticuerpos de conejo anti-IgM biotinilados, y teñidas con hematoxilina-eosina. Amplificación 20X.

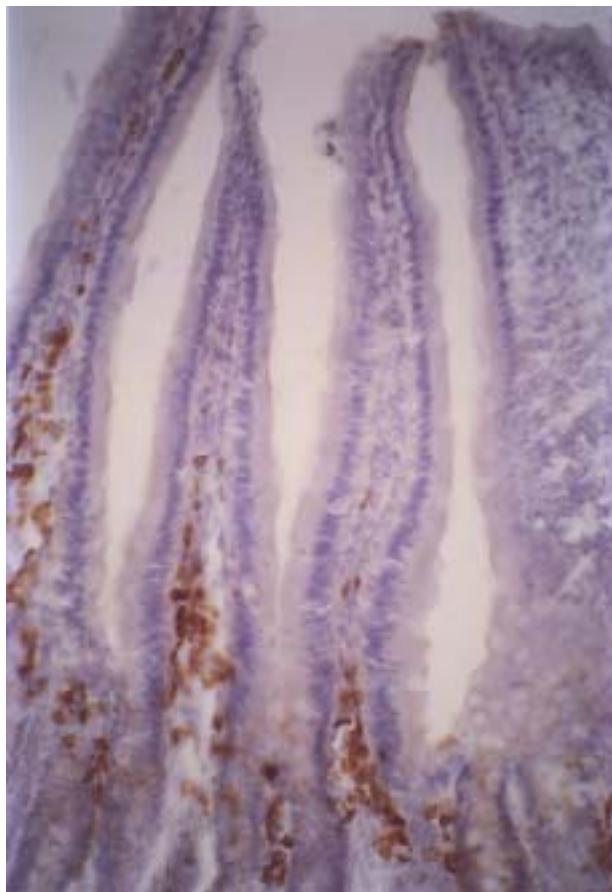


Figura 2. Células B en lámina propia de intestino delgado de rata lactante, tratadas con anticuerpos de conejo anti-IgA biotinilados, y teñidas con hematoxilina-eosina. Amplificación 40X.



Figura 3. Células B intraepiteliales de intestino delgado de rata lactante, tratadas con anticuerpos de conejo anti-CD8 biotinilados, y teñidas con hematoxilina-eosina. Amplificación 100X.

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL CALOSTRO Y LECHE MATERNA

Dentro de los efectos protectores del calostro y la leche materna está el efecto antiinflamatorio, el cual puede estar relacionado con la disminución en la incidencia de desórdenes autoinmunes tales como diabetes mellitus insulino-dependiente, así como una regulación de los procesos inflamatorios gastrointestinales.

En los procesos inflamatorios, la primera línea de defensa está representada por los neutrófilos. Los efectos antiinflamatorios del calostro y LM están relacionados con la inhibición de algunas funciones de estas células, como son disminución en la respuesta de locomoción de células PMN, y reducción en el influjo de PMN.¹⁸ La actividad antioxidante del calostro y LM consiste en disminuir la actividad en neutrófilos de las enzimas mieloperoxidasa y de beta-glucuronidaza. El efecto antiinflamatorio de la leche materna está mediado por diferentes factores como el de

crecimiento epidermal, citoprotectores (prostaglandinas E2 y E2 α), factores de maduración (cortisol), enzimas que degradan mediadores inflamatorios (PAF-antiquimotripsina), moduladores de la función de leucocitos (lisozima e IgA secretora) y antioxidantes (α -tocoferoles, β -carotenos y ascorbato).

Debido al efecto antiinflamatorio del calostro, su eficiencia se ha comparado con la indometacina y aún más con la dexametasona.

MECANISMO DE ACCIÓN DE FACTORES BIOACTIVOS

Lactoferrina. La lactoferrina (Lf) es una glicoproteína que se encuentra en las secreciones exocrinas, sangre y leucocitos de varias especies. Esta proteína está presente en la leche de todas las especies de mamíferos estudiados a la fecha, no ha sido detectada en el perro y la rata. La Lf se encuentra en glándulas salivales del neonato, pero aparentemente no atraviesa la placenta. En el humano se han descrito varias isoformas de Lf, tres de ellas presentes en leche humana y en granulocitos, tienen características físicas, químicas y antigenéticas similares, pero funciones diferentes. Dos de estas isoformas (lactoferrina-b y lactoferrina- δ 9) presentan una actividad de ribonucleasa, estas formas no se unen al hierro. Una tercera isoforma, que sí se une al hierro, no tiene actividad de ribonucleasa.¹⁹ La concentración de Lf en leche materna es de 1-2 mg/mL.²⁰

Dentro de las actividades más importantes de la Lf en la defensa del hospedero se incluye actividad bacteriostática, bactericida, fungicida y viricida. Su función más importante en las mucosas es su actividad microbicida, la cual se debe a la interferencia con el metabolismo y crecimiento bacteriano por privar de fierro el medio en donde se encuentran los microorganismos.

Lisozima. La lisozima humana es un polipéptido compuesto por 125 aminoácidos con un peso molecular de 14,000 Da, su actividad consiste en hidrolizar la pared bacteriana al romper la unión β^{1-4} de los proteoglicanos, activar las autolisinás bacterianas y bloquear la adherencia entre otras. Al igual que la lactoferrina, la lisozima se encuentra en los fluidos corporales como son orina, jugo pancreático, lágrimas, saliva, leche materna entre otros. La concentración de lisozima en leche humana es superior a la encontrada en leche de otras especies. La concentración en leche materna varía durante la lactación de 80 μ g/mL durante los primeros días, cae a 25-30 μ g/mL al mes, y se incrementa hasta 245 μ g/mL después de los 6 meses de lactación.¹⁹

Prolactina. La PRL tiene un amplio espectro de actividad: se ha postulado que tiene un papel clave en la ontogenia del sistema inmune,²¹ dado que se han detectado

receptores para esta hormona en linfocitos B, linfocitos T, así como en monocitos.

El papel, en la leche materna, de algunas hormonas, consideradas actualmente factores de crecimiento se ha logrado esclarecer gracias a la aplicación de técnicas de biología molecular. Tal es el caso de la insulina y la PRL, y de moléculas relacionadas estructuralmente con ellas. El receptor humano para PRL (hPRL-R) es un miembro de la familia de receptores hematopoyéticos que también incluye a receptores para factores mediadores del sistema inmune, tales como IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL, IL-7, IL-9, factor estimulador de colonias de granulocitos (GCSF), factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GMCSF). En contraste con el hecho de que la PRL es un factor endocrino presente en circulación y sus efectos se manifiestan sobre tejidos distantes de donde fue liberada, lo antes mencionado sugiere que la PRL es una citocina derivada de células-T la cual tiende a actuar localmente como factor autocrino o paracrino.²²

Eritropoyetina. La leche humana contiene una sustancial concentración de eritropoyetina, (Er) una hormona mejor conocida por su papel en la regulación de la eritropoyesis. Recientes estudios han mostrado que los receptores de Er están ampliamente distribuidos en los tejidos humanos, incluyendo el tubo gastrointestinal, células endoteliales, médula espinal y cerebro, sugiriendo que la Er tiene una función importante en el desarrollo del infante. Las células mamarias epiteliales contribuyen a la producción de Er en la leche humana, y su concentración se eleva lentamente durante los primeros meses de lactación.²³

Referencias

1. Pabst HF. Immunomodulation by breast-feeding. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 991.
2. Bernt KM, Walker WA. Human milk as a carrier of biochemical messages. *Acta Paediatr Supl* 1999; 430: 27-41.
3. Berseth CL, Lichtenger LM, Morris FH. Comparison of the gastrointestinal growth promoting effects of rat colostrum and mature milk in newborn rats *in vivo*. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 52.
4. Berseth CL. Breastmilk enhanced intestinal and somatic growth in neonatal rats. *Biol Neonate* 1987; 51: 53-59.
5. Widdowson EM, Colomb VE, Artavanis CA. Changes in the organs of pigs in response to feeding for the first 24 h after birth. *Biol Neonate* 1976; 28: 272-281.
6. Glesson M, Crips AW, Clancy RL, Hensley AJD, Firman DW. Breast feeding conditions a differential developmental pattern of mucosal immunity. *Clin Exp Immunol* 1986; 66: 216-222.
7. Wold AE, Adlerberth I. Breast feeding and intestinal microflora of the infant-implications for protection against infectious diseases. *Adv Exp Med Biol* 2000; 478: 77-93.
8. Turesson I. Distribution of immunoglobulin-containing cells in human bone marrow and lymphoid tissues. *Acta Med Scand* 1976; 199: 293-304.
9. Pabst HF. Immunomodulation by breast-feeding. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 991-995.

10. Pierpaoli W, Kopp HG, Bianchi E. Interdependence of thymic and neuroendocrine functions in ontogeny. *Clin Exp Immunol* 1976; 24: 501-505.
11. Dickinson EC, Corga JC, Garret M, Tuncer R, Boyle P, Watkins SC, Alber SM, Parizhskaya M, Trucco M, Rowe MI, Ford HR. Immunoglobulin A supplementation abrogates bacterial translocation and preserves the architecture of the intestinal epithelium. *Surgery* 1998; 124: 284-290.
12. Garofalo RP, Goldman AS. Cytokines, chemokines, and colony-stimulating factors in human milk: the 1997 update. *Biol Neonate* 1978; 74: 134-142.
13. Editorial. Breastmilk endocrinology. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 2-4.
14. Kacsob B, Toth BE, Avery LM, Yamamoto Y, Grosvenor CE. Molecular heterogeneity of prolactin in lactating rats and their pups: biological and immunological activities in the pituitary gland, serum, and milk. *Endocr Regul* 1991; 25: 98-111.
15. Gala RR. Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 198: 513-517.
16. Wu G, Knabe DA, Flynn EN. Synthesis of citrulline from glutamine in pig enterocytes. *J Biochem* 1994; 299: 115-121.
17. Wu G, Knabe DA. Free and protein-bound aminoacids in sow's colostrum and milk. *J Nutr* 1994; 124: 415-424.
18. Grazioso CF, Buescher ES. Inhibition of neutrophil function by human milk. *Cellular Immunology* 1996; 168: 125-132.
19. Pruitt KM, Rahemtulla F, Mansson-Rahemtulla B. *Innate humoral factors*. In: Ogra PI, Mestecky J, Lamm ME, Strober W, McGhee JR, editors. *Handbook of mucosal immunology*. 2nd edition. Academic Press, Inc; 53-70.
20. Ebrahim GJ. Breastmilk immunology. *J Trop Pediatr* 1995; 41: 2-4.
21. Draca S. Prolactin as an immunoreactive agent. *Immunol and Cell Biol* 1995; 73: 481-483.
22. Julius MH, Janusz M, Lisowski J. A colostral protein that induces the growth and differentiation of resting B lymphocytes. *J Immunol* 1988; 140: 1366-1371.
23. Sembra RD, Juul SE. Erythropoietin in human milk: physiology and role in infant health. *J Hum Lact* 2002; 18: 252-261.

Correspondencia:

DC Ana María Castro.
Departamento de Salud Pública,
Unidad de Posgrado,
Facultad de Medicina UNAM.
Avenida Universidad 3000,
C.P. 4510, México, D.F.

Probióticos en pediatría. En una revisión de terapia mediante *Lactobacillus* para la diarrea pediátrica, los investigadores realizaron una búsqueda bibliográfica con el fin de identificar todos los estudios de asignación aleatoria en los cuales se utilizó *Lactobacillus* en el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda en niños. En total, identificaron nueve ensayos que cumplían con sus planteamientos, efectuando un metaanálisis de dichos ensayos. Los datos recogidos apoyaban el beneficio atribuible al *Lactobacillus*, si bien los detalles del tratamiento variaban en los diversos estudios. Los autores concluyen que "los resultados de este metaanálisis sugieren que el *Lactobacillus* es seguro y eficaz como tratamiento para los niños con diarrea infecciosa aguda". (C.W. van Niel y cols., *Pediatrics* 2002; 109: 678-684). Tomado de: *MTA-Pediatria*, Vol. XXIII, Nº 8, 2002.