

La leche humana como un sistema biológico complejo. Más allá de la nutrición y la inmunidad. Interacciones de sus componentes y su microbiota

Human milk as a complex biological system.
Beyond nutrition and immunity.
Interactions of its components and its microbiota

Introducción

La lactancia materna o el uso de leche humana (LH) constituyen el estándar normativo de nutrición del recién nacido y del lactante. Organismos académicos y profesionales recomiendan la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida y luego, junto con la introducción de alimentos apropiados, puede prolongarse

hasta los dos años de edad o más¹⁻³. Similar recomendación, con alto nivel de evidencia, se aplica también para los recién nacidos de muy bajo peso al nacer^{1,4}.

Los beneficios de la LH son ampliamente conocidos, tanto para el lactante como para la madre, y se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Beneficios de la leche humana*

Beneficios para el lactante	Beneficios para la madre
-Crecimiento y desarrollo óptimos -Disminución de la mortalidad infantil en 19% -Disminución de la mortalidad infantil en países en vías de desarrollo en 33-93% -Disminución de la mortalidad neonatal (en niños de 8 a 27 días de vida) en 51% -Disminución de la mortalidad postneonatal en 21% -Disminución de la ocurrencia de enfermedades agudas o crónicas como: <ul style="list-style-type: none"> • otitis media aguda • enfermedad diarreica aguda • infecciones del tracto respiratorio inferior • síndrome de muerte súbita • enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn) • leucemia • diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 • obesidad • asma 	Disminución del riesgo de: <ul style="list-style-type: none"> • diabetes mellitus tipo 2 • diabetes gestacional • cáncer de mama • cáncer de ovario • cáncer de endometrio • cáncer de tiroides • hipertensión arterial

*Modificado de referencias^{1-3,5-8}.



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Publicado: 25-02-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/1/2025/4-13

***Correspondencia autor:** drsantiagocampos@gmail.com

Los beneficios descritos se deben a que la LH constituye un verdadero *biofluido* caracterizado por una gran variabilidad en la composición de sus elementos nutricionales y no nutricionales. En este documento enfatizaremos en los compuestos no nutricionales de la LH y remitimos al lector a otras publicaciones sobre su aspecto estrictamente nutricional^{4,7}.

Para estudios con LH y sus diversos elementos, es importante conocer que la variabilidad de su composición es muy dinámica y depende de factores como la población a la que pertenece la madre (país, región, medio urbano o rural), su carga genética, la alimentación que consume, el índice de masa corporal materno, el tipo de nacimiento (prematuro versus de término; parto vaginal versus cesárea), el tiempo transcurrido después del parto, o el momento del día o de la lactada en el cual se obtiene la muestra^{2,9-14}.

Componentes no nutricionales de la leche humana

Proteínas bioactivas

La lactoferrina es una proteína de fase aguda con actividad antimicrobiana. Se liga al hierro, cuando se encuentra en cantidades excesivas, previniendo su utilización por parte de las bacterias. También modula la función inmune al unirse con su receptor en linfocitos, macrófagos y células dendríticas (CD14), actuando como factor de transcripción intracelular y estimulando la proliferación de células inmunes y producción de citoquinas^{15,16}.

Aminoácidos libres

Los aminoácidos libres no forman parte de las proteínas, están presentes en la LH de madres sanas con bebés nacidos a término y se incrementan durante el periodo de lactancia¹⁷. Se ha demostrado, por publicaciones de nuestro grupo y de otros inves-

tigadores, que los aminoácidos libres más abundantes en el calostro, la leche de transición y la leche madura son la taurina, el glutamato, la glutamina, y la alanina¹⁷. Se ha demostrado, además, que algunos de estos aminoácidos cumplen un papel adicional que va más allá del nutricional para el lactante; por ejemplo, la taurina tiene un efecto trófico intestinal, mientras que la glutamina y el glutamato actúan como fuente de energía para los enterocitos, manteniendo la integridad del epitelio intestinal, mientras que el glutamato es parte del compuesto antiinflamatorio glutatión y estimula el sistema inmune intestinal¹⁸⁻²⁰. Es importante indicar que las concentraciones de glutamato, glicina, cisteína y tirosina son significativamente más altas en la leche para niños en comparación con las concentraciones de estos aminoácidos en la leche para niñas^{17,21}. Además, hemos observado que las concentraciones de glutamato y alanina libres son más altas en lactantes que presentan una ganancia de peso más rápida en comparación con aquellos con un crecimiento más lento¹⁷. Estos resultados demuestran que existen diferencias en las concentraciones de los aminoácidos libres que son dependientes del sexo de los lactantes. Será de mucha importancia además considerar esta evidencia en el contexto del manejo clínico de lactantes sanos y de aquellos con alteraciones nutricionales y de desarrollo. Se hacen necesarios más estudios sobre la LH para determinar los mecanismos moleculares y celulares que modifican su composición de acuerdo con el sexo y a la velocidad de crecimiento de los lactantes. Es posible también que los sistemas de control endócrino, nervioso e inmunológico pudieran modular la producción de leche y su composición de acuerdo con el sexo de los lactantes. Además, estos resultados apoyan la hipótesis de que los aminoácidos libres podrían tener efectos diferentes en los lactantes femeninos y masculinos.

Nitrógeno no-proteico

Fuentes adicionales de nitrógeno de la LH son urea, creatinina, nucleótidos, aminoácidos libres (como glutamato) y péptidos; conforman el 25% del total de nitrógeno de la LH. Los nucleótidos son nutrientes condicionalmente esenciales que actúan como moduladores metabólicos en ciertas reacciones enzimáticas y promueven el desarrollo y maduración del sistema digestivo e inmune^{7,9}.

Oligosacáridos

Los oligosacáridos de la leche humana (OLH) son glucanos complejos polifuncionales dispuestos como una intrincada combinación heterogénea de carbohidratos no digeribles. La composición específica del tipo de oligosacáridos (fucosilados, neutros no-fucosilados, ácidos con predominio de ácido siálico o sialil-fucosil-oligosacáridos) depende de factores genéticos de la madre que codifican enzimas transferasas específicas en los lactocitos. Los niveles de OLH varían ampliamente entre las mujeres o, incluso, en una misma mujer según la duración de la lactancia, genética materna, dieta materna y muchas otras variables. Su concentración oscila entre 20-25 g/L (media 9-22 g/L) en el calostro, a 10-15 g/L (media 8-19 g/L) en la leche madura, y 4-6 g/L después de 6 meses. Un niño de término que consume unos 800 mL/día de LH, ingiere unos 10 gramos diarios de OLH²². La composición de los OLH tiene relevancia ya que hijos de madres sin el gen secretor “no secretoras”, podrían tener más riesgo de enfermedades infecciosas^{7,11}.

Los OLH conforman el tercer elemento sólido más importante de la LH (después de la lactosa y de los lípidos), a pesar de lo cual no cumplen ninguna función nutricional directa en el niño. Por el contrario, cumplen una variedad de funciones como el establecimiento de una microbiota intestinal balanceada en el lactante, el fortalecimiento de

la barrera gastrointestinal, la prevención de infecciones y, potencialmente, el soporte inmunitario y desarrollo cognitivo^(22,23). Los OLH resisten el calor y el frío, por lo que no son afectados por procesos como la pasteurización, congelamiento o liofilización usualmente utilizados en el procesamiento de la LH en los bancos de leche o en los hogares. Por ser no digeribles, los OLH son resistentes a las enzimas pancreáticas o de la mucosa intestinal, así como al pH ácido del estómago.

El contenido de OLH es uno de los determinantes de la composición de la microbiota intestinal del lactante y posiblemente de la microbiota de la LH. Los OLH actúan como prebióticos que estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas de la microbiota intestinal como *Bifidobacterium* y *Bacteroides*; además, modulan diversas funciones de la mucosa intestinal y del sistema inmune en el lactante, tanto a nivel digestivo como sistémico²²⁻³¹. Los OLH cumplen un rol bifidogénico y antipatogénico consistente en la estimulación del crecimiento de especies específicas de *Bifidobacterium*. *Bifidobacterium* representa el 50-90% de la población bacteriana total del intestino del neonato alimentado con LH. *B. bifidum* y *B. longum subsp. Infantis* son consumidores ávidos de OLH y, a diferencia del huésped, tienen la capacidad de digerirlo eficientemente³². Este es un fenómeno significativo porque los productos de la fermentación de OLH suprimen otros organismos del intestino y patógenos oportunistas que no usan OLH, lo que representa una ventaja competitiva que afecta la supervivencia y predominio de especies beneficiosas de *Bifidobacterium* a la vez que controla la presencia de gérmenes patogénicos. Es importante indicar que, en presencia de una población escasa de *Bifidobacterium*, el crecimiento de *Clostridium* y *Enterobacteriaceae* es estimulado²⁹.

Adicionalmente, se han descrito complejas interacciones metabólicas entre los componentes de la microbiota que son estimu-

lados por los OLH, incluyendo el uso de productos residuales liberados durante la degradación de los OLH con el potencial de inducir cambios en la composición o función de la microbiota intestinal. Cuando los OLH son fermentados por las bacterias que tienen la capacidad de hacerlo, se producen ácidos grasos de cadena corta, lo cual crea un ambiente con pH ácido en el colon, condicionando el crecimiento de bacterias beneficiosas e inhibición de los patógenos. Además, estos ácidos grasos tienen otros efectos beneficiosos como ser elementos antiinflamatorio, actuar como sustrato energético para las células del epitelio intestinal y promover la motilidad gastrointestinal²². Otra función protectora de los OLH es el estímulo de la formación de glicocálix favoreciendo directamente el crecimiento de varios tipos de células del epitelio intestinal, entre ellas las células caliciformes, que sirven como sitio primario para digestión y absorción de nutrientes. La vitalidad de estas células y su mayor producción de moco protector favorecen una barrera intestinal saludable²³.

Lo anterior, y la cantidad de oligosacáridos presentes en la LH, se correlaciona con una disminución de la prevalencia de diarrea, infecciones respiratorias en algunos reportes, y sepsis tardía en prematuros^{27,28}. El mecanismo de acción antiinfeccioso de los OLH estaría relacionado con la prevención de la adherencia de patógenos (bacterias, virus y parásitos) a la superficie del epitelio, y el establecimiento de la microbiota normal entre otras propiedades²⁶. Diversos estudios han mostrado el papel antiinfeccioso de los OLH frente a *C. jejuni*, *E. coli enteropatógena*, *Salmonella enterica*, toxina de *Vibrio cholerae*, *Streptococcus* del grupo B, neumococo, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Entamoeba histolytica*, virus respiratorio sincitial, virus de la influenza, norovirus y rotavirus. En neonatos, los OLH alteran el crecimiento y morfogénesis de *C. albicans*, dificultando la adherencia e

invasión tisular del patógeno. No se ha podido demostrar el papel de los OLH en la prevención de la enterocolitis necrotizante del recién nacido²².

El establecimiento de una microbiota saludable en el lactante, en conjunto con su actividad metabólica, es un mecanismo importante a través del cual los OLH afectan el desarrollo del sistema inmune. Una microbiota y un microbioma balanceados disminuyen el riesgo de sensibilización alérgica gracias a la síntesis de ácidos grasos de cadena corta como butirato y propionato, compuestos con acción antiinflamatoria y antialérgica. Se ha demostrado el beneficio de la lactancia materna en la reducción del riesgo de alergia alimentaria, dermatitis atópica y asma, por lo menos durante los primeros años de vida^{24,25,33}.

Lípidos bioactivos

Como resultado de la hidrólisis de los lípidos aparecen ácidos grasos libres y monoglicéridos que, evitando la adherencia de patógenos al epitelio intestinal, evitan la infección. Además, en la membrana del glóbulo graso de la LH se encuentra fosfolípidos, colesterol, esfingomielina, fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina, compuestos bioactivos que estimulan el crecimiento neuronal y desarrollo cognitivo².

Elementos celulares en la leche humana

La LH contiene células vivas como macrófagos, linfocitos, neutrófilos y células epiteliales. El calostro contiene gran cantidad de células, en particular neutrófilos, encargados de quimiotaxis, fagocitosis y efectos bactericidas, tanto en el recién nacido como en la glándula mamaria de su madre. En la leche madura, en cambio, hay predominio de mononucleares, que cumplen una variedad de funciones inmunes. También se encuentran células madre pluripotenciales (de origen materno) que cruzan el epitelio

intestinal neonatal para ser incorporadas a tejidos como elementos antiinflamatorios, antiagregantes, inmunológicos y de reparación celular^{2,3,5,6,34}.

Prebióticos y probióticos en la leche humana

Como hemos indicado, además de los componentes nutricionales de la LH, este **biofluido** también contiene varios elementos bioactivos, que incluyen células inmunes, citoquinas, anticuerpos específicos (IgA, IgG), hormonas, defensinas, oligosacáridos, péptidos, aminoácidos libres, entre otros^{35,36}. Adicionalmente, en los últimos años se ha reportado la presencia de microbiota normal en la leche humana en madres lactantes con embarazos a término³⁷. En este contexto, es importante indicar que la glándula mamaria es parte del sistema inmune a nivel de mucosas que incluye al aparato respiratorio, gastrointestinal, y genitourinario. Característicamente, las mucosas están constituidas por una capa de células epiteliales en cuya parte apical está un lumen en el que se encuentran los componentes de la microbiota (hongos, bacterias, arqueas, virus, parásitos) y que actúan de manera simbiótica con el hospedador. Así, la glándula mamaria también alberga una microbiota que habita en la luz de la unidad lobulillar del conducto terminal, que es la unidad estructural de la mama adulta. Además, la microbiota de la glándula mamaria está muy cerca de las células epiteliales mamarias y es posible que la presencia de la microbiota pueda influir en la función del epitelio, como se ha observado en la interacción entre la microbiota y el epitelio en el intestino. Se ha propuesto la presencia de una vía entero-mamaria que implica la translocación bacteriana (y de otros microorganismos) mediada por células inmunitarias desde el tracto gastrointestinal de la madre hacia su glándula mamaria³⁸.

Aunque se ha reconocido que la microbiota de la LH varía en las diferentes regiones alrededor del mundo, se han identificado géneros microbianos predominantes entre los que se incluyen *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Bifidobacterium*, *Mesorhizobium*, *Brevundimonas*, *Flavobacterium*, *Rhodococcus*, durante el primer mes de lactancia³⁷. La composición de la microbiota en la LH está determinada por factores genéticos y ambientales de la madre tales como localización geográfica, etnicidad, dieta, estado de salud/enfermedad, tipo de parto, madres con partos a término o prematuros, y estado de lactancia^{39,40}. La mayoría de los estudios sobre la microbiota de la LH se han realizado fuera de América Latina, principalmente en Europa y en Estados Unidos. Así, la microbiota de la LH de madres sanas provenientes de España y Finlandia (Europa), África del Sur (África) y China (Asia) difiere de manera significativa entre los diferentes países⁴¹. Se han reportado 23 filotipos compartidos entre diversos países en la microbiota de la LH; a nivel de familias, la familia *Lactobacillaceae* se ha reportado de manera única en Finlandia y la familia *Bifidobacteriaceae* en muestras de leche de África del Sur, y la familia *Enterococcaceae* se reportó ausente en la leche de madres de China⁴¹. También, entre las mujeres que tuvieron partos vaginales, las madres españolas tuvieron los niveles más altos de *Bacteroides*, mientras que las madres de China tuvieron niveles altos de *Actinobacteria*⁽⁴¹⁾. Entre todas las mujeres estudiadas, las madres de España y de África del Sur presentaron concentraciones significativamente más altas de genes asociados con el metabolismo de carbohidratos, lípidos y aminoácidos⁽⁴¹⁾. En otro estudio multinacional, que incluyó países europeos, de África, Asia y de América del Sur, cuyo objetivo fue identificar específicamente la presencia de *Lactobacillus reuteri*, un probiótico natural de la LH, se demostró que existen diferencias marcadas de la abundancia de este tipo de bacteria entre estos países y solamente el

15% de las muestras de LH tuvieron niveles detectables de *L. reuteri*⁴².

Hay escasez de información sobre la composición de la microbiota de la LH y sus metabolitos en la región andina, incluido Ecuador. Nosotros hemos realizado un estudio piloto con mujeres adultas sanas, lactantes primíparas ecuatorianas, con embarazos normales a término que dieron a luz a niños sanos mediante parto vaginal y lactancia materna exclusiva. En ese estudio observamos que para cada etapa de lactancia (calostro, leche de transición y leche madura), y en orden de frecuencia, la mayoría de las secuencias individuales de ADN bacteriano (ASV por sus siglas en inglés) se asignaron a los géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Cutibacterium*, *Chryseobacterium* y *Flavobacterium*. Los componentes bacterianos de la microbiota en la leche humana de mujeres ecuatorianas fueron similares a reportes anteriores de diferentes partes del mundo, pero presentaban algunas variaciones a nivel del género microbiano. Considerando la composición de la microbiota de la LH, predicciones funcionales sobre la microbiota demostraron la presencia de la súper vía de biosíntesis de poliaminas II, una vía esencial para las bacterias del ácido láctico (BAL). Es importante, por lo tanto, realizar más estudios para caracterizar la microbiota de la LH en diferentes áreas del mundo para determinar un núcleo potencial de constituyentes microbianos en la población local. Esta información será de utilidad para la promoción de lactancia en condiciones de salud y enfermedad.

Potenciales interacciones entre los componentes de la leche humana la microbiota, desarrollo del lactante y la lactancia

Existen pocos estudios que hayan analizado el papel potencial de los componentes de la leche humana en la estructura y función de su microbiota. Los sistemas biológicos

complejos como la LH son ricos en macro y micronutrientes incluyendo a los aminoácidos libres, que podrían ser utilizados por los microorganismos de la microbiota para su mantenimiento^{43,44}. La abundancia relativa de estos nutrientes podría influir en la composición de la microbiota de la leche humana. Por ejemplo, la abundancia de *Acinetobacter* ha sido asociada positivamente con las concentraciones de grasa; y, las concentraciones de *Bacillus*, *Peptoniphilus* y *Anaerococcus*, con el contenido de proteínas⁴⁴. También, los niveles altos de lactosa están asociados con bajas concentraciones de *Enterobacter* y *Actinomyces*; igualmente, las concentraciones de grasa han sido asociadas negativamente con la presencia de *Staphylococcus* en la LH⁴⁴. De manera importante, en un estudio piloto, los niveles de treonina en la leche humana han sido asociados negativamente con la abundancia de *Gammaproteobacteria* en el intestino de los lactantes, lo que indicaría un potencial papel de protección de este aminoácido libre para las *Enterobacteriaceae* en los lactantes⁴⁵. Estos datos demuestran efectos promotores, así como también efectos antagónicos de los nutrientes de la LH en la composición de su microbiota.

Como se indicó anteriormente, las concentraciones de los aminoácidos libres en la LH cambian con los estados de lactancia en paralelo con los cambios observados en la composición de su microbiota^{17,44}. Uno de los aminoácidos más abundantes, cuyas concentraciones aumentan de manera significativa durante la lactancia, es el glutamato¹⁷. Con estos antecedentes, hemos iniciado estudios para analizar una potencial relación entre las concentraciones de glutamato libre y la estructura y función de microbiota y su papel en la LH para bebés mujeres u hombres. Estos estudios preliminares demuestran un papel potencial del glutamato en la composición de la microbiota de la LH pues, una comparación de métricas cualitativas de β -diversidad de muestras de LH con concentraciones bajas y altas de

glutamato ha encontrado diferencias significativas en la composición de su microbiota. Se hacen necesarios más estudios para evaluar la dinámica del glutamato libre en la LH considerando la producción materna de glutamato y el metabolismo bacteriano de este importante aminoácido. De manera similar, sería importante analizar otros componentes en la LH que podrían ser utilizados por los componentes de la microbiota para su metabolismo; el análisis sistemático de los metabolitos derivados del metabolismo microbiano de la LH y su potencial efecto en la mujer lactante podrían contribuir a entender mejor la función del eje-mama-cerebro.

Otros componentes de la LH como los oligosacáridos, ácidos grasos de la leche, hormonas, células inmunes y anticuerpos, pueden modificar la composición del microbioma de la LH. Se ha demostrado que los oligosacáridos promueven el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Bacteroides* en el intestino del lactante y de *Staphylococcus* spp. en la glándula mamaria de la madre³⁰.

Cuando no está disponible la leche de la madre, la LH de donador es la mejor alternativa de nutrición para el niño^{12,46}. Sin embargo, la pasteurización, requerida para garantizar los estándares de seguridad microbiana, inevitablemente inactiva muchas de las propiedades nutricionales y biológicas de la LH, incluyendo la mayoría de las bacterias de la microbiota con excepción de especies de *Bacillus*⁴⁷. Es posible que la viabilidad de la microbiota no sea esencial dado que las células del huésped reconocen componentes o productos específicos de las bacterias, lo cual es suficiente para activar el sistema inmune. Entonces, las células microbianas no viables inactivadas por la pasteurización (intactas o rotas) o extractos de células (ácidos nucleicos, componentes de la pared celular) son conocidos como para-probióticos o probióticos fantasma^{31,48-50}. Por otro lado, es posible que los metabolitos benéficos microbianos presentes en la LH resistan el proceso de pasteu-

rización manteniendo los efectos benéficos derivados de la microbiota.

Además de las propiedades conocidas de prebióticos y probióticos presentes en la leche humana, recientes estudios genómicos y metabolómicos de su microbiota han añadido otra dimensión al efecto benéfico de la lactancia. Futuros estudios de la dinámica entre la microbiota de la LH, el lactante, y la mujer lactante podrían contribuir a entender mejor la fisiología de la lactancia y los efectos positivos de la LH no solamente para el desarrollo lactante, sino también para la fisiología materna. Nuestro estudio sobre la relación entre las concentraciones de glutamato y la composición de la microbiota de la LH demuestra que en la leche con altas concentraciones de glutamato estaría activa la súper vía de biosíntesis de poliaminas II, que es una vía esencial para las bacterias del ácido láctico (lactic acid bacteria - LAB). Las poliaminas están relacionadas con la proliferación y la diferenciación celular, la síntesis de proteínas, la adipogénesis, la apoptosis, la maduración intestinal, la estabilización de las cargas negativas del ADN, la transcripción del ARN, la regulación de los canales de potasio y el desarrollo del sistema inmunológico que podría afectar el crecimiento de los lactantes^{46, 47,51,52}. Además, las características que tienen las LAB hacen que este grupo bacteriano pueda sobrevivir y colonizar entornos mucosos, a nivel local (las mucosas del lactante) y con el hospedador (madre lactante) modulando las funciones del músculo liso y del sistema nervioso central^{53,54}. Es posible que además de las hormonas que regulan la producción de leche, como la oxitocina que se liberan durante el proceso de succión, existan otras señales, incluidos los metabolitos de la microbiota de la LH, que puedan también influir en la lactancia. Estos datos respaldan la afirmación de que la microbiota de la LH podría tener un papel importante en el desarrollo infantil y en la lactancia.

Conclusiones

Gracias al progreso tecnológico de los últimos años, el estudio de sistemas biológicos complejos como la LH ha permitido conocer la intrincada composición y el potencial rol de cada uno de sus componentes en la fisiología de la diana madre-niño en la lactancia. La identificación de la microbiota en la LH, su potencial papel en la lactancia y en el desarrollo del lactante han abierto un área de investigación nueva con aplicaciones importantes en el cuidado de la salud. Además de los reconocidos beneficios de la LH en la nutrición y en la respuesta inmunológica, ahora el estudio de su microbiota y sus metabolitos abre una nueva dimensión de conocimiento que debe estudiarse de manera individual y colectiva durante la lactancia. Estos estudios permitirán identificar potenciales disbiosis presentes en condiciones patológicas obstétricas comunes como la diabetes gestacional o la preeclampsia e identificar probióticos nuevos y su función (metabolitos) en la LH de las distintas regiones del mundo que pudieran ser utilizados en el cuidado de la madre y del lactante. Por otro lado, se hacen necesarios más estudios sobre la microbiota de la LH y su efecto en el eje intestino-cerebro y sus implicaciones en el desarrollo del lactante.

Bibliografía

1. **Meek JY, Noble L.** Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2022 Jul 1;150(1).
2. **Geddes DT, Gridneva Z, Perrella SL, Mitoulas LR, Kent JC, Stinson LF, et al.** 25 years of research in human lactation: From discovery to translation. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021.
3. **Vargas AJ.** Human Milk Composition: An Atlas for Child Health Recommendations. Vol. 15, *Advances in Nutrition*. Elsevier B.V.; 2024.
4. **Gates A, Marin T, Leo G De, Stansfield BK.** Review of Preterm Human-Milk Nutrient Composition. Vol. 36, *Nutrition in Clinical Practice*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 1163–72.
5. **Yi DY, Kim SY.** Human breast milk composition and function in human health: From nutritional components to microbiome and micrnas. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI; 2021.
6. **Verduci E, Gianni ML, Vizzari G, Vizzuso S, Cerasani J, Mosca F, et al.** The triad mother-breast milk-infant as predictor of future health: A narrative review. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021. p. 1–15.
7. **Mosca F, Gianni ML.** Human milk: composition and health benefits. *Pediatrica Medica e Chirurgica*. 2017 Jun 23;39(2).
8. **Perrella S, Gridneva Z, Lai CT, Stinson L, George A, Bilston-John S, et al.** Human milk composition promotes optimal infant growth, development and health. *Semin Perinatol*. 2021 Mar 1;45(2).
9. **Nielsen SD, Beverly RL, Dallas DC.** Peptides Released from Foremilk and Hindmilk Proteins by Breast Milk Proteases Are Highly Similar. *Front Nutr*. 2017 Nov 2;4.
10. **Gómez-Gallego C, Morales JM, Monleón D, du Toit E, Kumar H, Linderborg KM, et al.** Human breast milk NMR metabolomic profile across specific geographical locations and its association with the milk microbiota. *Nutrients*. 2018 Oct 1;10(10).
11. **Soyyilmaz B, Mikš MH, Röhrig CH, Matwiejuk M, Meszaros-matwiejuk A, Vigsnaes LK.** The mean of milk: A review of human milk oligosaccharide concentrations throughout lactation. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021.
12. **Mantziari A, Rautava S.** Factors influencing the microbial composition of human milk. *Semin Perinatol*. 2021 Dec 1;45(8).
13. **Karcz K, Królak-Olejnik B.** Vegan or vegetarian diet and breast milk composition—a systematic review. Vol. 61, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Bellwether Publishing, Ltd.; 2021. p. 1081–98.
14. **Italianer MF, Naninck EFG, Roelants JA, van der Horst GTJ, Reiss IKM, van Goudoever JB, et al.** Circadian variation in human milk composition, a systematic review. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–16.
15. **Lønnerdal B.** Human Milk: Bioactive Proteins/Peptides and Functional Properties. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2016;86:97–107.
16. **Haschke F, Haiden N, Thakkar SK.** Nutritive and bioactive proteins in breastmilk. *Ann Nutr Metab*. 2017 Jan 1;69(2):17–26.

17. **Baldeón ME, Mennella JA, Flores N, Fornasini M, Gabriel AS.** Free amino acid content in breast milk of adolescent and adult mothers in Ecuador [Internet]. 2014. Available from: <http://www.springerplus.com/content/3/1/104>
18. **Blachier F, Boutry C, Bos C, Tomé D.** Metabolism and functions of L-glutamate in the epithelial cells of the small and large intestines. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009.
19. **Jiao N, Wu Z, Ji Y, Wang B, Dai Z, Wu G.** L-Glutamate enhances barrier and antioxidative functions in intestinal porcine epithelial cells^{1,2}. *Journal of Nutrition*. 2015;145(10):2258–64.
20. **Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B, Jahoor F, Wykes L, Henry J, et al.** Enteral glutamate is the preferential source for mucosal glutathione synthesis in fed piglets [Internet]. Available from: www.physiology.org/journal/ajpendo
21. **van Sadelhoff JHJ, van de Heijning BJM, Stahl B, Amodio S, Rings EHHM, Mearin ML, et al.** Longitudinal variation of amino acid levels in human milk and their associations with infant gender. *Nutrients*. 2018 Sep 5;10(9).
22. **Dinleyici M, Barbieur J, Dinleyici EC, Vandenas Y.** Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs). *Gut Microbes*. 2023;15(1).
23. **Lordan C, Roche AK, Delsing D, Nauta A, Groeneveld A, MacSharry J, et al.** Linking human milk oligosaccharide metabolism and early life gut microbiota: bifidobacteria and beyond. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2024 Mar 27;88(1).
24. **Han S, Binia A, Godfrey KM, El-Heis S, Cutfield WS.** Do human milk oligosaccharides protect against infant atopic disorders and food allergy? *Nutrients*. 2020 Oct 1;12(10):1–12.
25. **Siziba LP, Mank M, Stahl B, Kurz D, Gonsalves J, Blijenberg B, et al.** Human milk oligosaccharide profiles and child atopic dermatitis up to 2 years of age: The Ulm SPATZ Health Study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2022 Feb 1;33(2).
26. **Singh RP, Niharika J, Kondepudi KK, Bishnoi M, Tingirikari JMR.** Recent understanding of human milk oligosaccharides in establishing infant gut microbiome and roles in immune system. Vol. 151, *Food Research International*. Elsevier Ltd; 2022.
27. **Torres Roldan VD, Urtecho S M, Gupta J, Yonemitsu C, Cárcamo CP, Bode L, et al.** Human milk oligosaccharides and their association with late-onset neonatal sepsis in Peruvian very-low-birth-weight infants. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2020 Jul 1;112(1):106–12.
28. **Barton SJ, Murray R, Lillycrop KA, Inskip HM, Harvey NC, Cooper C, et al.** FUT2 genetic variants and reported respiratory and gastrointestinal illnesses during infancy. In: *Journal of Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2019. p. 836–43.
29. **Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT, Popovic M, Parker E, Lemay DG, et al.** Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome*. 2015 Apr 10;3(1).
30. **Hunt KM, Preuss J, Nissan C, Davlin CA, Williams JE, Shafii B, et al.** Human milk oligosaccharides promote the growth of staphylococci. *Appl Environ Microbiol*. 2012 Jul;78(14):4763–70.
31. **Okburan G, Kıziler S.** **Human milk oligosaccharides as prebiotics.** Vol. 64, *Pediatrics and Neonatology*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2023. p. 231–8.
32. **Lin C, Lin Y, Zhang H, Wang G, Zhao J, Zhang H, et al.** Intestinal 'Infant-Type' Bifidobacteria Mediate Immune System Development in the First 1000 Days of Life. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
33. **Zimmermann P, Messina N, Mohn WW, Finlay BB, Curtis N.** Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Feb 1;143(2):467–85.
34. **Nonnutritive components.**
35. **BM summary 220815 NJA.**
36. **Flores N, Villegas E, Villacís D, Fornasini M, Cifuentes SG, Narváez L, et al.** Concentrations of immunoglobulin a, interleukin-6, and tumor necrosis factor in breastmilk of adolescent and adult mothers in Quito, Ecuador: A cohort study. Vol. 9, *Breastfeeding Medicine*. 2014. p. 107–8.
37. **Edwards CA, Van Loo-Bouwman CA, Van Diepen JA, Schoemaker MH, Ozanne SE, Venema K, et al.** A systematic review of breast milk microbiota composition and the evidence for transfer to and colonisation of the infant gut. Vol. 13, *Beneficial Microbes*. Wageningen Academic Publishers; 2022. p. 365–81.
38. **Moossavi S, Azad MB.** Origins of human milk microbiota: new evidence and arising questions. *Gut Microbes*. 2020 Nov 9;12(1):1667722.
39. **Lackey KA, Williams JE, Meehan CL, Zachek JA, Benda ED, Price WJ, et al.** What's normal? Microbiomes in human milk and infant feces are related to each other but vary geographically: The inspire study. *Front Nutr*. 2019 Apr 17;6.

40. **Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salmi-nen S, Collado MC.** The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. Vol. 21, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. W.B. Saunders Ltd; 2016. p. 400–5.
41. **Kumar H, du Toit E, Kulkarni A, Aakko J, Linderborg KM, Zhang Y, et al.** Distinct patterns in human milk microbiota and fatty acid profiles across specific geographic locations. *Front Microbiol.* 2016 Oct 13;7(OCT).
42. **Sinkiewicz G, Ljunggren L.** Occurrence of *Lactobacillus reuteri* in human breast milk. *Microb Ecol Health Dis.* 2008;20(3):122–6.
43. **Smilowitz JT, Allen LH, Dallas DC, McManaman J, Raiten DJ, Rozga M, et al.** Ecologies, synergies, and biological systems shaping human milk composition—a report from “Breastmilk Ecology: Genesis of Infant Nutrition (BEGIN)” Working Group 2. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2023 Apr 1;117:S28–42.
44. **Boix-Amorós A, Collado MC, Mira A.** Relationship between milk microbiota, bacterial load, macronutrients, and human cells during lactation. *Front Microbiol.* 2016 Apr 20;7(APR).
45. **Riederer M, Schweighofer N, Trajanoski S, Ste-lyzer C, Zehentner M, Fuchs-Neuhold B, et al.** Free threonine in human breast milk is related to infant intestinal microbiota composition. *Amino Acids.* 2022 Mar 1;54(3):365–83.
46. **Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C.** Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. Vol. 12, *Nutrients.* MDPI AG; 2020.
47. **Escuder-Vieco D, Espinosa-Martos I, Rodríguez JM, Corzo N, Montilla A, Siegfried P, et al.** High-temperature short-time pasteurization system for donor milk in a human milk bank setting. *Front Microbiol.* 2018 May 11;9(MAY).
48. **Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S.** Probiotics for preterm neonates—The next frontier. Vol. 10, *Nutrients.* MDPI AG; 2018.
49. **Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C, Sebastián Domingo Servicio de Aparato Digestivo Hospital Royo Villanova Avda San Gregorio JJ.** De la flora intestinal al microbioma. 2018; Available from: <http://elpaissemanal.elpais.com/documentos/>
50. **Consales A, Cerasani J, Sorrentino G, Morniroli D, Colombo L, Mosca F, et al.** The hidden universe of human milk microbiome: origin, composition, determinants, role, and future perspectives. Vol. 181, *European Journal of Pediatrics.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1811–20.
51. **Muñoz-Esparza NC, Latorre-Moratalla ML, Comas-Basté O, Toro-Funes N, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC.** Polyamines in food. Vol. 6, *Frontiers in Nutrition.* Frontiers Media S.A.; 2019.
52. **Muñoz-Esparza NC, Vásquez-Garibay EM, Guzmán-Mercado E, Larrosa-Haro A, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, et al.** Influence of the Type of Breastfeeding and Human Milk Polyamines on Infant Anthropometric Parameters. *Front Nutr.* 2022 Jan 6;8.
53. **Yunes RA, Poluektova EU, Dyachkova MS, Klimina KM, Kovtun AS, Averina O V., et al.** GABA production and structure of *gadB/gadC* genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota. *Anaerobe.* 2016 Dec 1;42:197–204.
54. **Pessione E.** Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. Vol. 2, *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2012. p. 86.

Manuel E. Baldeón

Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida;
Universidad Internacional del Ecuador;
Unidad de Investigación Clínica;
Hospital Metropolitano;
Quito, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0002-1243-7467>

Santiago Campos-Miño

Editor en Jefe, MetroCiencia;
Unidad de Investigación Clínica;
Hospital Metropolitano;
Quito, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0003-4686-7358>