

**IMPACTO DE LA LACTANCIA MATERNA SOBRE LA SALUD.
INFLUENCIA DEL ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA**

***(HEALTH IMPACT OF MATERNAL BREASTFEEDING. INFLUENCE OF
EXTRA VIRGIN OLIVE OIL)***

Vicente G. Villarrubia

Director Dpt° de I + D + i, Bioaveda s.l. Jaén.

Correspondencia:

Vicente García Villarrubia

Bioaveda s.l

C/ Sauce 28, Urb. Azahar

23006 Jaén

Tf: 637747882

E-mail: villarrubia@bioaveda.com

Web: www.bioaveda.com

RESUMEN

La leche materna (LEMA), administrada durante un tiempo superior a 6 meses, disminuye la incidencia infecciosa (respiratoria y diarreica) y alérgica (asma y dermatitis) en el niño, y la incidencia de cáncer de mama en la mujer lactante y en las mujeres que fueron amamantadas. Estos efectos se deben a la armónica y rica composición de la LEMA en sustancias (anticuerpos naturales y específicos, péptidos antimicrobianos, receptores Toll, ILs-7, -10, -12, CSF-GM, IFN γ , TGF β) y células inmunológicas (macrófagos, linfocitos T) que provocan la correcta maduración inmunológica del niño lactante. Los azúcares de la LEMA exhiben potentes acciones antimicrobianas y algunos ácidos grasos muestran efectos antitumorales frente a cáncer de mama. Una dieta moderada de aceite de oliva virgen extra en mujeres embarazadas y lactantes podría suponer una LEMA naturalmente enriquecida con saludables beneficios para el niño lactante, fundamentalmente para aquellos en época de hambruna.

Palabras clave: neonato, lactancia materna, inmunidad, infecciones, cáncer de mama, leche materna, aceite de oliva, hambruna.

ABSTRACT

Breastfeeding for at least 6 months decreases the incidence of infectious (respiratory and diarrhea) and allergic (asthma and atopic dermatitis) diseases in children and diminish the incidence of breast cancer in mothers. These effects are due to the harmonic and rich composition of maternal milk in substances (natural and specific antibodies, antimicrobial peptides, Toll receptors. IIs-7, -10, -12, GM-CSF, IFN γ , TGF β) and immune cells (macrophages, T lymphocytes) that provoke the correct immune maturation in the child. Some maternal milk sugars exhibit potent antimicrobial actions and essential fatty acids show anti-breast cancer activities. A moderate diet with virgin olive oil in women during pregnancy and lactation could promote a natural enriched maternal milk with healthy benefits for children, particularly in areas with hambruna.

Palabras clave: neonate, breastfeeding, immunity, infections, breast cancer, maternal milk, virgin olive oil, hambruna.

Allí me dio su pecho,/ allí me enseñó ciencia muy sabrosa,/y yo le di de hecho/a mí, sin dexar cosa;/ allí le prometí de ser su esposa. (San Juan de la Cruz: Cántico Espiritual).

INTRODUCCIÓN

Según se ha descrito previamente en las partes I y II de este escrito, el fenotipo inmunoneonatal (FINN) está relacionado con alteraciones, más o menos severas, en los mecanismos de inmunidad innata, los cuales repercuten en la correcta puesta en marcha de respuestas inmunológicas adaptativas del tipo linfocitario T y/o B (1,2). Esta depresión, por inmadurez inmunológica, es la principal responsable de la menor resistencia del niño a las infecciones y de la tendencia al desarrollo de procesos alérgicos relacionados con una hiperactividad de las respuestas mediadas por linfocitos T “helper” 2 (Th2) (1,2). Por ello, las acciones preventivas y/o terapéuticas encaminadas a potenciar los mecanismos de inmunidad innata, podrían resultar no solamente en una mayor resistencia antiinfecciosa sino en el establecimiento de un estado inmunológico que le permita una mejor respuesta a las vacunas y un control más eficiente de su tendencia a la atopia.

En este sentido, no cabe duda de que la naturaleza proporciona los suficientes elementos terapéuticos ambientales (antígenos del entorno) mediante los que el sistema inmunológico, a través de un proceso paulatino de aprendizaje, va adquiriendo consciencia de su nuevo estado, desbloqueando la maduración de las respuestas de mediación celular (RMC/Th1), y paliando así la descrita polarización hacia Th2 que caracteriza al neonato. Este supuesto, que es parte esencial de la denominada “hipótesis inmunológica de la higiene” (3-7), es apoyado por otros datos que demuestran que una gran parte de los gérmenes conocidos, o algunas estructuras de su membrana, son capaces de inducir la producción de IL-12 en los macrófagos (8). Pero sin duda alguna, uno de los logros más notables de la naturaleza, y el que más ha contribuido al desarrollo y diferenciación filogenética de algunas especies, es el representado por la aparición de la lactancia materna en los mamíferos.

LACTANCIA MATERNA : ALGO MÁS QUE NUTRICIÓN

La lactancia es la característica que mejor define a los mamíferos, y les recuerda la presencia de un ancestro común que ha evolucionado, en parte gracias a ella misma, durante millones de años. El impacto de la lactancia materna es tal, que no solamente

condiciona aspectos anatómicos y fisiológicos, sino caracteres de comportamiento y sociabilidad que han influido e influyen notablemente en la evolución de los mamíferos (9) y, por ende, en el desarrollo ontogénico del niño.

El neonato, tras perder el nicho ecológico proporcionado por la placenta, encuentra en la glándula mamaria otro nicho ecológico (extra-gestante), que va a permitirle su maduración definitiva a través de los nutrientes y otros factores no nutritivos proporcionados por el calostro y la leche materna. En esta idea de prolongación ontogénica de la protección materna, es claro que, al igual que sucede con las membranas placentarias, la membrana de las células glandulares de la mama y del epitelio de absorción intestinal del neonato son complementarios en estructura y función, mostrando procedimientos similares de absorción de glucosa, ácidos grasos, aminoácidos e iones (10). Esta perfecta adaptación orgánica materno-infantil manifiesta ya el especial significado del aparato digestivo del niño sobre su desarrollo ontogénico.

Pero la leche materna, en su concepto actual, no está solamente limitada a proporcionar los nutrientes necesarios que garanticen las necesidades energéticas del hijo. Una de las primeras descripciones sobre la participación de la leche materna en el refuerzo de la protección inmunológica de sus crías, proviene de estudios sobre las secreciones protolácteas de las glándulas sebáceas (apocrinas) de la piel de reptiles ancestrales (therápsidos), que son los probables antecesores –ya extinguidos- de los mamíferos hace 250 millones de años (11,12). En el salto evolutivo que supuso la pérdida del huevo, transición filogenética ovo-vivípara, la madre ha seguido sintiendo la necesidad biológica de proteger a su cría, y ha sustituido la cáscara protectora por un complejo sistema de afectos psicofisiológicos, en los que la leche materna juega un papel primordial. Así, aunque aquí mencionaremos solamente aquellos aspectos relacionados con la inmunidad, no debemos olvidar que la lactancia contribuye al desarrollo de otros sistemas inmersos en el desarrollo evolutivo de las especies, como el lenguaje (13) y el desarrollo intelectual (14).

EFFECTOS PROTECTORES DE LA LECHE MATERNA (LEMA) (15) RELACIONADOS CON LA INMUNIDAD: INFECCIÓN, ALERGIA Y CÁNCER

La leche materna humana es sin duda alguna el alimento mejor adaptado a las necesidades energéticas del niño y el que mejor promueve el completo desarrollo inmunológico del neonato, impidiendo así serios problemas de morbilidad y mortalidad

en la infancia. Sin embargo, las observaciones que llevan a admitir esta conclusión no son todo lo científicas que serían deseables, si bien conforman, en su globalidad, una hipótesis de tremendo impacto que es universalmente aceptada. En este sentido se puede citar una reciente revisión sobre los efectos de la lactancia materna en la atopia infantil, en la que, de 4323 artículos revisados sobre el tema, solamente 132 mostraban datos contundentes merecedores de ser evaluados (16). Por tanto, solamente nos hemos referido a los que hemos considerado esenciales, remitiendo al lector a las numerosas revisiones existentes sobre lactancia y salud infantil.

1. Enfermedades infecciosas y atópicas relacionadas

En los neonatos de muy bajo peso, la lactancia ha demostrado reducir los problemas de intolerancia alimenticia, de infecciones nosocomiales y de enterocolitis necrotizante (17). En el recién nacido a término, la leche materna parece proteger frente a futuras alergias respiratorias y alimentarias (16,18,19), incluida la dermatitis atópica (16,20), así como frente a la incidencia de enfermedades autoinmunes como la diabetes de tipo I y la enfermedad inflamatoria intestinal (21) (Tabla 1). De igual manera, los episodios infecciosos se ven notablemente disminuidos (18,19,22), sobre todo en lo que concierne a las infecciones respiratorias (20,23). En este ámbito, los resultados de la revisión sistemática citada (16) permiten establecer una serie de conclusiones, parte de las cuales se resumen en la Tabla 1, y que relacionan la LEMA con la menor incidencia de asma en la niñez mostrada por estos (16) y otros autores (23-27).

En contra de estos estudios se sitúan otros que refieren que la prolongación de la lactancia por parte de madres con asma incrementa, en un grupo limitado de niños, el riesgo de desarrollar asma infantil (28,29). La misma situación es observada en la atopia de niños lactantes de madres atópicas (30). Estos fenómenos, que están patogénicamente relacionados con la influencia de la polarización materna a Th2 sobre el FINN (1-3,31), tratan de ser explicados por la influencia que ejercen determinados ácidos grasos sobre la alimentación materna y, como consecuencia, sobre la composición de la LEMA (32,33). Sobre este tema volveremos más adelante al hablar del aceite de oliva.

Aparte de estos datos, que exigen más investigación epidemiológica y clínica, no cabe hoy duda sobre los beneficios que la LEMA reporta (Tabla 1). En este sentido, considerando la reducción de la mortalidad proporcionada por la LEMA en los países en desarrollo (34), se estima que un incremento mundial de la misma en un 40% podría

reducir a la mitad las muertes por infección respiratoria en niños menores de 18 meses (26). Sin embargo, es importante destacar que el tiempo mínimo recomendable de lactancia es de 6 meses (16,24-26), ya que las interrupciones de la lactancia completa antes de los 2 meses, o de la lactancia parcial antes de 6 meses, se acompañan de incrementos en la incidencia de infecciones respiratorias (26). Más aún, la lactancia exclusiva durante más de 4 meses es un factor protector para asma y atopia (24), incluidos los niños con herencia atópica (16). Por todo ello, pensamos que la lactancia materna debe de mantenerse durante un tiempo mínimo de 6 meses (Tabla 1).

Una situación parecida a la anteriormente descrita se produce con las infecciones y los procesos alérgicos de la mucosa intestinal. En primer lugar, se sabe que los patógenos de las mucosas intestinal y respiratoria son responsables de la muerte anual de más de 14 millones de niños cada año, sobre todo menores de 5 años, siendo la enfermedad diarreica responsable de 5 millones de casos anuales en los países en vías de desarrollo (Tabla 1). Diversos estudios epidemiológicos señalan que la LEMA podría disminuir el riesgo de muerte por enfermedad diarreica entre 14 y 24 veces (35), y, de hecho, estas notables reducciones se han observado en diversos países como Irán, Filipinas y Colombia, como ejemplos más significativos. En el primer caso (36) la tasa de diarrea en niños de 4 a 6 meses fue del 11% en los que recibieron lactancia exclusiva, frente al 27% en aquellos que recibieron alimentación complementaria, y estos mismos descensos se observaron para las infecciones respiratorias (36). En el estudio de Manila (37), los casos sin diarrea solamente se registraron en los niños que recibieron exclusivamente LEMA bajo recomendación de consejeros sanitarios, lo que demuestra el papel crucial de la Educación Sanitaria en la prevención infecciosa. En el estudio colombiano (38), los efectos de la lactancia materna en niños de 5 a 7 meses se manifestaron por un mejor crecimiento y por disminución de la enfermedad diarreica. Finalmente, un estudio multicéntrico por cohortes en Ghana, India y Perú, que incluyó a 9424 niños, mostró que el riesgo de muerte por cualquier causa (fundamentalmente diarrea) y de hospitalización era significativamente menor en los niños con lactancia materna, completa o parcial, que en aquellos que no recibieron LEMA (39).

En resumen, los resultados expuestos (Tabla 1) demuestran claramente los efectos beneficiosos de la leche materna en la lucha antiinfecciosa, por lo que la recomendación de que la lactancia materna exclusiva debe mantenerse durante al menos los 6 primeros meses de vida (40) sigue siendo válida en la actualidad, sobre todo en los países pobres, con el fin de seguir reduciendo la tremenda mortalidad infantil (41). En

otra situación, en los llamados países desarrollados, hay que tener en cuenta que aunque la diarrea no representa un problema grave, las reacciones alérgicas alimentarias causan otro grave problema de salud infantil, que también puede ser prevenido por la lactancia materna (Tabla 1). Así, se sabe que el 6% de los niños tiene alergia alimentaria y que su prevalencia ha aumentado considerablemente en los últimos años (42,43). Con el fin de atajar el problema diversos comités pediátricos nutricionales europeos (44) y americanos (45) han publicado algunas recomendaciones preventivas, entre las cuales la alimentación con LEMA durante 4 a 6 meses juega un papel fundamental.

Para finalizar este apartado, hay que destacar dos observaciones que amplían los probables efectos beneficiosos de la LEMA, si bien se necesitan más estudios para su confirmación definitiva. La primera se refiere a la mejor respuesta del neonato lactante a las vacunas (19) y la segunda, que veremos a continuación, a la menor incidencia de cáncer en la infancia (21).

2. Lactancia y cáncer en el niño y en la madre

En lo que concierne a la menor incidencia de cáncer en la infancia y su posible relación con la leche materna (Tabla 2), los estudios existentes carecen de la contundencia mostrada para el caso de las infecciones y la atopia. Una revisión sistemática de diferentes trabajos publicados (46) sugiere que la lactancia materna podría proteger frente a la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la enfermedad de Hodgkin y el neuroblastoma, si bien no existen explicaciones causales y, aunque las hubiera, la repercusión de estas asociaciones en la salud pública sería poco relevante (sic). Los autores estiman, sin embargo, que un incremento de la lactancia desde el 50% al 100% podría prevenir aproximadamente el 5% de los cánceres infantiles (46) (Tabla 2). Otros autores argumentan en el mismo sentido, señalando a la LEMA como posible medida preventiva frente al neuroblastoma infantil (47,48), por lo que recomiendan la lactancia durante un período mínimo de 6 meses (48). En lo que concierne a la LLA, un reciente meta-análisis afirma que tanto la lactancia a corto plazo (< 6 meses) como a largo plazo (> 6 meses) se asocian con una menor incidencia de LLA, y extienden las mismas observaciones a la leucemia mieloide aguda (49). Sin embargo, el mismo grupo investigador no confirma esta asociación un año después (50).

Finalmente, un estudio meta-analítico, que analiza la incidencia global de cáncer en adultos, revela una reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas que habían recibido lactancia materna durante su infancia (Tabla 2).

En la población global no se hallaron diferencias en la incidencia de otros cánceres (próstata, colorrectal, gástrico) ni en la incidencia de cáncer de mama en las mujeres que habían recibido lactancia materna (51). En cualquier caso, todos los autores aquí referidos coinciden en resaltar la necesidad de ampliar y perfeccionar los estudios destinados a verificar si existe esta asociación inversa entre cáncer infantil y lactancia materna.

En el caso de la incidencia de cáncer en la madre lactante (Tabla 2), fundamentalmente de mama, los hechos son más contundentes. Así, dos grandes estudios (52,53) demuestran de manera definitiva que el riesgo de cáncer de mama se reduce en mujeres que amamantaron, y que esta reducción es mayor en premenopáusicas que en postmenopáusicas (52). Más aún, en el segundo estudio internacional, que incluyó a 30 países, el riesgo de cáncer se redujo en un 4,3% en las mujeres que amamantaron durante al menos 1 año, y en un 27% en aquellas que lo hicieron durante al menos 55 meses (53).

El análisis de algunos de los factores que influyen esta asociación tiene especial interés. Así, la influencia de la raza parece clara en un estudio, que demuestra que la menor incidencia de cáncer de mama en mujeres sub-saharianas se asocia a rasgos históricos como menarquia tardía, menopausia temprana pero, sobre todo, a la alta paridad y a la lactancia prolongada (54). Estos mismos elementos concurren en mujeres afro-americanas, en las que, además, se señala que el descenso de la paridad y de la lactancia observada actualmente en estas jóvenes se asocia a incrementos notables en las tasas de incidencia de cáncer de mama (Tabla 2), que superan a los observados en mujeres blancas (55).

Otro de los factores relacionados es el de las mutaciones genéticas espontáneas BCRA1 y BCRA2 que, como se sabe, se asocian a un alto riesgo de padecer cáncer de mama (56,57) (Tabla 2). Un estudio demostró en estas mujeres que la mayor duración de la lactancia se asociaba significativamente a un menor riesgo de padecer cáncer de mama. Igualmente, las mujeres con mutaciones BCRA1 que dieron lactancia durante más de 1 año tuvieron menor riesgo de desarrollar la neoplasia; situación que no se produjo en mujeres con mutaciones BCRA2 (58). Esta reducción alcanzó valores del 45% (58), notablemente superiores a los mostrados para la población general (53). Por último, un reciente trabajo muestra que la lactancia podría estar también relacionada con la menor incidencia de cáncer epitelial de ovario en mujeres (59).

En resumen, la lactancia materna durante al menos 6 meses reduce los riesgos de cáncer de mama en las madres, y de infección, alergia y enfermedades autoinmunes en los niños, por lo que es preciso seguir implementando medidas sociales encaminadas a favorecerla. Otras consideraciones, con profundas raíces filogenéticas que no vienen al caso, nos lleva a proponer que el tiempo ideal de lactancia debiera ser de 9 meses (Tablas 1 y 2). En cualquier caso, la pregunta que surge como consecuencia de estos hechos es obvia ¿Cuál es el origen de estas acciones protectoras de la LEMA?

CARACTERÍSTICAS DE LA LEMA EN HUMANOS

La leche materna es muy compleja en su composición inmunológica y nutricional, pero gran parte de sus elementos están dirigidos a restaurar la inmunidad del neonato, a través de su interacción con células inmunológicas inmaduras del tracto intestinal, en tanto que se procura un armónico desarrollo orgánico. Lo primero que hay que resaltar es que esta complejidad estructural no es debida al azar, como lo demuestra el hecho de que la LEMA en su conjunto se comporta biológicamente mejor que cualquiera de sus componentes aislados (60,61), y que no se modifica fácilmente su composición a pesar de que puedan efectuarse cambios en la dieta materna (62).

1. Mecanismos básicos de inmunidad humoral: inmunoglobulinas (anticuerpos) y péptidos antimicrobianos

Antes de que el niño vaya madurando su sistema inmunológico al contacto con los Ags del entorno, la defensa frente a la agresión infecciosa le es inicialmente procurada por anticuerpos (Ac) transplacentarios de la clase IgG (Tabla 3), que penetraron a través de los receptores placentarios para el fragmento Fc γ de las IgG. Este receptor es análogo al expresado en los enterocitos duodeno-yeyunales del niño, y sirve también de sitio de penetración a los Ac proporcionados por la leche materna (63).

La LEMA contiene también Ac anti-idiotípicos que actúan como iniciadores y/o potenciadores de las respuestas inmunológicas de tipo humoral (19,63), si bien la mayoría de las inmunoglobulinas son de tipo IgA (Tabla 3), que actúan en la defensa antiinfecciosa local frente a patógenos que invaden a través de la mucosa intestinal: rotavirus, *E. coli*, poliovirus y algunos retrovirus (63). En este último caso, se sabe que las madres lactantes infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) producen Ac de los isotipos IgM, IgG e IgA secretora (sIgA) que pasan a la leche y se asocian con un menor riesgo de transmisión del VIH de la madre al niño (63). Un

reciente estudio aclara la situación, demostrando la presencia de Ac naturales de los isotipos IgG y sIgA dirigidos contra el co-receptor CCRR5, que el VIH utiliza como puerta de entrada celular, en la LEMA de madres VIH-seronegativas y VIH-seropositivas. Estos Ac son capaces de inhibir en un 75% la penetración del VIH en macrófagos y células dendríticas (64) (Tabla 3). La mayor proporción de Ac protectores anti-VIH encontrada en la leche de las madres seropositivas, superior a los Ac naturales hallados en las madres seronegativas (64), sugiere que la madre participa activamente en la protección del niño, y que esto podría suceder igualmente en otras infecciones (Tabla 3). De hecho, se observa en madres lactantes vacunadas con polisacáridos capsulares de pneumococo, en las que los Ac específicos del isotipo sIgA hallados en la LEMA son capaces de inducir la muerte de *S. pneumoniae* por citotoxicidad dependiente de complemento mediada por neutrófilos humanos (65).

Por otra parte, y aunque se sabe que el fenotipo atópico de la madre puede influenciar inmunológicamente al recién nacido (1,2,31), se conoce también que la LEMA no determina el desarrollo de la alergia en el niño, ya que no existe asociación entre los niveles de diferentes interleucinas, interferón gamma (IFN- γ) y sIgA en la leche materna y el desarrollo de pruebas alérgicas (“prick test”), síntomas alérgicos o niveles de IgA salivar en el niño lactante durante los dos primeros años de la vida (66).

Además de esta función de resistencia antiinfecciosa mediada inmunológicamente, la LEMA contiene una serie de proteínas que, bien *per se*, o a través de la producción de péptidos generados tras la proteólisis digestiva, muestran claros efectos antimicrobianos. Entre estas proteínas destacan (Tabla 3) la lactoferrina, la caseína y la lisozima, entre otras (67,68). Sus efectos antimicrobianos, o los de sus péptidos correspondientes, se realizan bien directamente o por efectos probióticos como la promoción del crecimiento de bacterias intestinales (Lactobacilos y Bífidobacterias) que limitan el crecimiento bacteriano vía la disminución del pH intestinal (68). En el caso de la lactoferrina, sus claros efectos frente al *E. coli* enteropatogénico se deben a su capacidad para inhibir la adherencia del mismo a los enterocitos (69).

Pero sin duda, lo que más llama la atención es la alta presencia en el calostro, y no tanto en la leche transicional y en la leche madura, de multitud de péptidos dotados de actividad antimicrobiana directa (Tabla 3). Estos péptidos antimicrobianos, presentes en la mayoría de las especies conocidas, ejercen potentes actividades antibacterianas, antifúngicas y frente a virus encapsulados, jugando además un papel primordial en los procesos de inmunidad innata (70). Entre ellos destacan las defensinas humanas beta 2,

3 y 4 (HBD-2, 3, 4), las humanas alfa HD5 y HD6 y la defensina 1 humana derivada de neutrófilos (HNP-1). Igualmente, el estudio del mRNA de las células contenidas en la leche materna muestra altos niveles de HBD-1 y HNP-1 y en cantidades menores y decrecientes para HD-5> HBD-3> HBD-2> HBD-4> HB-6 (71). Aunque las funciones *in vivo* de gran parte de estos péptidos son por ahora desconocidas, se piensa que protegen al tejido mamario materno y al tracto digestivo y respiratorio de los recién nacidos. Así, la HBD-2 antimicrobiana existe en muy poca cantidad en los pulmones de los prematuros y aumenta con la edad (72), lo que traduce la importancia de su aporte mediante a lactancia materna. De la misma manera, se sabe que los aumentos de las interleucinas 10, 4 y 13 (IL-10, IL-4, IL-13), característicos del fenotipo inmunoneonatal (1,2), reducen la expresión de HBD-2 y LL-37 en la dermatitis atópica, lo que contribuye a explicar la excesiva tendencia infecciosa de la piel en estos niños (73).

Así mismo, las células de la LEMA expresan mRNA para otro potente péptido antimicrobiano (Tabla 3), el péptido LL-37 derivado de la catelicidina (71), el cual se halla también presente en la vernix caseosa (unto sebáceo) del neonato (74). Las acciones antimicrobianas del LL-37 son potenciadas por los lípidos constituyentes (ácidos grasos libres) del unto sebáceo, lo que demuestra la importancia de determinados lípidos en los procesos de defensa del neonato (ver más adelante). Además de sus funciones antimicrobianas, el LL-37 de la piel favorece la migración de los queratinocitos, participando así en los fenómenos de curación de las heridas (75). Todo ello da una idea de la importancia del LL-37 en la protección antiinfecciosa y en la reparación tisular del feto y del neonato.

2. Factores y células de la Inmunidad Innata

La LEMA está compuesta por numerosos factores involucrados en los mecanismos reguladores/efectores de la inmunidad innata de tipo celular (Tabla 3). De esta manera, las células de la LEMA expresan mRNA para los receptores tipo Toll: TLR1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 9 (71,76), así como para el receptor CD14 de los macrófagos (71). Curiosamente, la leche materna contiene también la forma soluble de TLR2 (sTLR2), que interacciona con el antígeno soluble CD14 en la leche y en el plasma materno, lo que sugiere que la activación de los macrófagos en el neonato pudiera deberse a esta vía (76). Este sistema de interacciones sTLR2/CD14 tiene especial importancia en la defensa innata del neonato (Tabla 3) ya que en ausencia de CD14, las respuestas celulares antimicrobianas que se establecen vía TLR2 o TLR4 tienen muy

poca potencia (77,78). Afortunadamente la LEMA contiene altos niveles de sCD14 funcionalmente activo (79,80), lo que significa que participa activamente en el despertar (maduración) de los mecanismos de inmunidad innata en el neonato, procurando además un sistema de regulación, a través de los receptores solubles, que impide el descarrilamiento inflamatorio (76). En este sentido, se ha observado que niveles elevados de sCD14 en la LEMA se asocian a un menor riesgo de padecer asma y dermatitis atópica en los niños que lactaron durante al menos 6 meses (81).

Según se reflejó en la parte I de este escrito, la activación celular vía TLRs conduce a la producción de una gran variedad de citocinas inmunoregulatoras y proinflamatorias, entre las que destaca la IL-12 la cual, a su vez, promueve la producción de IFN- γ en células NK y linfocitos T (1). El sistema regulador/efector constituido por estas dos citocinas también se halla presente en la LEMA (Tabla 3). Así, la IL-12 se encuentra en cantidades decrecientes según la cualidad de la misma (calostro > leche de transición > leche madura) y el tiempo de lactancia (82). De igual manera, la LEMA exhibe efectos relacionados con la actuación de IFN- γ , pues en ella se encuentran quimiocinas (IP-10 y MIG) que son inducidas por IFN- γ , y que decrecen en el mismo sentido que lo hace la IL-12 (83). Estas quimiocinas podrían contribuir a la migración y activación de linfocitos T intestinales, contribuyendo así al normal desarrollo de la inmunidad.

Por lo general, existen grandes variaciones individuales en los niveles de citocinas presentes en la LEMA, si bien se admite que: a) las mujeres con partos prematuros tienen menos que las que lo hacen a término; b) que estas citocinas se mantienen durante toda la lactancia, aunque se observan descensos en la transición del calostro a la leche madura (84) (Tabla 3). Entre las que se mantienen hay que destacar el factor hematopoyético para monocitos (CSF-M) y el factor beta transformador del crecimiento (TGF- β) (84). El comportamiento de este último factor es contradictorio, ya que se conocen sus efectos inmunosupresores tras su producción por células T reguladoras (Treg) (1) y, sin embargo, se sabe que el TGF- β , tanto el 1 como el 2, se activan con el pH gástrico (84), y cuando son administrados por vía oral, pero no endovenosa, son capaces de inducir la producción de IL-12 y de activar a las células NK (85), contribuyendo así al incremento de la RMC/Th1 y, por ende, potenciando los mecanismos de resistencia antiviral del niño lactante.

Otra citocina que mantiene un comportamiento (aparentemente) paradójico es la

IL-18, ya que se encuentra muy elevada en la LEMA de mujeres con partos prematuros y embarazos complicados (86), lo que parece indicar una polarización materna a Th1 iniciada durante el embarazo, que influye en las consiguientes complicaciones (2). En cualquier caso, y dada la habilidad de IL-18 para inducir la producción de citocinas Th1, no cabe duda de que la leche materna contribuye así a la maduración del sistema inmunológico del neonato, favoreciendo la transición desde Th2 a Th1 (2) y colaborando así con la IL-12 inducida por microbios del ambiente (8) en la puesta en marcha de adecuadas respuestas de RMC/Th1 (1,2). En relación con este hecho, un estudio reciente -de tremendo impacto emocional, social y científico-, ha demostrado que otra citocina contenida en la LEMA, la IL-7, está implicada en la mejora de la función tímica y la posible programación de la inmunidad celular a largo plazo, dependiendo de la existencia o no de hambruna (87).

Finalmente, la LEMA contiene diversas células inmunológicas (Tabla 3), entre las que destacan macrófagos y linfocitos T. Los macrófagos de la LEMA representan el 80% de las células que componen el calostro y la leche temprana, y muestran una importante actividad fagocítica que se manifiesta por la elevada ingesta de lípidos de la leche (88,89). Estos macrófagos son capaces de producir espontáneamente CSF-GM y, a diferencia de los monocitos de sangre periférica que necesitan de la participación conjunta de CSF-GM e IL-4 para devenir en células dendríticas (CDs) (2), la diferenciación de los macrófagos de la leche en CDs solamente necesita de IL-4 (90). Como se describió con anterioridad (1,2), la presencia de altos niveles de IL-4 es una constante característica del neonato, lo que sugiere que la combinación de ambos (CSF-GM materno e IL-4 del niño) es uno de los fenómenos implicados en la maduración progresiva de las CDs en la mucosa intestinal.

Los linfocitos T (Tabla 3) representan un 4% del total de leucocitos de la LEMA y aparecen como linfocitos memoria activados (CD45RO) (91,92). Una vez ingeridos van a situarse en la mucosa intestinal (93) y en los ganglios mesentéricos (94), habiéndose sugerido que estos linfocitos T maternos se diferencian a Th1 en el calostro bajo los influjos de IL-18 (86,95), contribuyendo así a la instauración de la inmunidad celular. Más recientemente se ha demostrado en la LEMA humana la presencia de linfocitos CD8+ memoria específicos de antígenos como el citomegalovirus (CMV), influenza, virus de Epstein-Barr y VIH de mujeres infectadas. La mayor parte de estos linfocitos expresan además los receptores CD103 y CCR9 (Tabla 3), que son los responsables respectivos de la focalización de los mismos al intestino o a las mucosas,

lo que explicaría el aumento local de la resistencia a la infección y los fallos relativos de transmisión del VIH a través de esta ruta (96).

3. Otros constituyentes de la LEMA que actúan como inductores inmunológicos: azúcares y grasas. El papel del aceite de oliva

Además de las proteínas envueltas en mecanismos inmunológicos reguladores y/o efectores, la LEMA contiene también otros elementos nutritivos funcionales que actúan como inductores inmunológicos, como son los casos de algunos polisacáridos y lípidos esenciales (Tabla 4). Entre los azúcares destaca la presencia de oligosacáridos libres (OSL), que representan el tercer componente sólido, tras la lactosa y los lípidos, de la LEMA (97). Teniendo en cuenta que la mayoría de los OSL son resistentes a la hidrólisis enzimática (98) se supone que realizan otras funciones que las meramente nutritivas. Así, muchos de ellos inhiben la diseminación microbiana actuando como receptores naturales para el *Campilobacter*, para la toxina estable del *E. coli* enterotoxigénico y para cepas mayores de calicivirus, impidiendo así su unión a las células del huésped. Por ello la LEMA con alto contenido en algunos de estos glicanos protege a los niños frente a la diarrea por estos gérmenes y, en general, frente a la diarrea por otras causas (99).

En lo que concierne a mecanismos exclusivamente inmunológicos (Tabla 4), se sabe que algunos OSL de la LEMA (LNFPIII: lacto-N-fucopentaosa III) manifiestan potentes acciones antiinflamatorias a través de la inducción a la producción de IL-10 y TGF- β por parte de células supresoras murinas, mitigando así las respuestas de tipo Th1 (100). En la misma dirección, otros autores muestran que el LNFPIII estimula la producción de IL-10, PGE2 y TNF- α en los macrófagos, aunque provoca la activación de células NK (101). Otros estudios con células humanas del cordón muestran que la fracción ácida de OSL de la leche materna incrementa los porcentajes de células T (CD4 y CD8) productoras de IFN- γ y los de células reguladoras/supresoras Treg (CD4+CD25+) (102). En transición química entre estos azúcares y los lípidos que veremos después, se sitúan algunos gangliósidos (glicoesfingolípidos complejos) que predominan en el calostro y en la leche temprana, y cuya función inmunológica *in vitro* se manifiesta por la supresión de la funcionalidad de las CD durante las primeras etapas de la lactancia materna (103).

Tomados en conjunto, estos datos revelan que la LEMA dispone de precisos

mecanismos bidireccionales reguladores de las respuestas inmunológicas, impidiendo así la extrema polarización de una u otra respuesta (Th1 o Th2), lo que la sitúa como un producto esencial en la maduración del sistema inmunológico del niño.

En lo que se refiere a las grasas (Tabla 4), es hoy evidente que la LEMA contiene lípidos en cantidad y calidad suficientes para dotar al niño de la energía nutritiva necesaria y para mantener intactos sus mecanismos de aislamiento, renovación de las membranas celulares y estructuración nerviosa (10,104), si bien es lógico suponer que existen variaciones cuali-cuantitativas que están relacionadas con el tipo de alimentación materna. El ejemplo más extremo es el ya citado sobre la hambruna y los severos defectos de la programación de la inmunidad celular a largo plazo (87). Estos cambios también se producen de manera fisiológica como consecuencia del parto, de tal manera que en los partos prematuros la LEMA contiene más ácido araquidónico (AA: 20:4n-6) y ácido docosahexaenoico (DHA: 22:6n-3) que en los partos a término (105), lo que parece suponer un mecanismo de adaptación materna a las mayores exigencias del niño prematuro. En cualquier caso, en las mujeres alimentadas a la manera occidental la LEMA contiene ácidos grasos esenciales de las dos series n-3 y n-6 (104).

Desde el punto de vista inmunopatológico (Tabla 4), se ha visto que los recién nacidos de madres con atopia tienen más posibilidades de desarrollar dermatitis atópica (DA), existiendo además una asociación entre el riesgo de DA infantil y el mayor contenido de ácidos grasos saturados (SFA) y menor contenido de poli-insaturados (PUFA) en la LEMA (106). Igualmente, se sabe que el consumo de aceite de oliva (AO) en la dieta infantil se asocia a una menor incidencia en el diagnóstico del asma en escolares (107). La potencia anti-inflamatoria de una dieta enriquecida en AO es tal que en un modelo de shock endotóxico en ratones aumentó la supervivencia animal, anulando la parafernalia inflamatoria provocada por la acumulación de neutrófilos, la producción de PGE2 y leucotrieno B4, así como los niveles de MCP-1 y TNF- α (108). Estos hechos, entre otros, han llevado a la elaboración de fórmulas de leche (FL) suplementadas con PUFA (FL-PUFA) de cadena larga (AA y DHA) que superan a las FL clásicas y semejan a la LEMA en su comportamiento inmunológico. De esta manera, tanto la LEMA como las FL-PUFA provocan más rápidamente la madurez de linfocitos T CD4+ (CD45RO+) y la producción de IL-10 en los niños así alimentados (109).

En cualquier caso, creemos que la LEMA supera con creces las bondades ofrecidas por cualquier FL suplementada, por lo que pensamos que una dieta modestamente rica en ácidos grasos insaturados (cual es el caso del AO) en el madre

embarazada y lactante aporta más beneficios al neonato que el consumo directo. En este sentido, se sabe que, por ejemplo, la conversión de α -linolénico en los PUFA de cadena larga se ve favorecida por la acción de los estrógenos (110), lo que sin duda representa un mecanismo filogenético destinado a cubrir las necesidades fisiológicas del feto y del neonato.

Los aspectos relacionados con el contenido graso de la LEMA y el riesgo de cáncer empiezan a ser analizados actualmente, y ofrecen ya aspectos muy interesantes que podrían contribuir a explicar la menor incidencia de cáncer de mama en los países consumidores de Dieta Mediterránea (Tabla 4). De esta manera, la alimentación de ratas gestantes y lactantes con aceite de oliva (AO) se traduce en una menor incidencia de cáncer de mama químicamente inducido en las ratonas hijas, que se acompaña de importantes cambios histológicos en órganos secundarios de la inmunidad (ganglios y bazo) y de altos índices de apoptosis en las células tumorales (111). El análisis más profundo de estos hechos demostró que las ratas alimentadas con AO tenían una menor expresión tisular del oncogen Bcl-2 y mayor expresión del Bak, que se acompañaba además de la alta expresión y actividad de la enzima de apoptosis caspasa-3 (112). En humanos, las mujeres que fueron amamantadas y consumieron durante su vida una dieta con AO tienen menos probabilidad de desarrollar mamas de alta densidad, detectadas por mamografía, lo que se asocia a un menor riesgo de padecer de cáncer de mama (113). Hoy es claro que el ácido oleico del AO se comporta como un potente agente antitumoral *in vitro* frente a líneas humanas de cáncer de mama, a las que suprime en la expresión del oncogen Her-2/neu (erbB-2) (114). Finalmente, un elegante modelo de construcción química, que combina la α -lactoalbúmina de la leche y el ácido oleico del AO, exhibe propiedades antitumorales (115), lo que sin duda evidencia la potencia reguladora biológica de dos de los compuestos naturales más importantes y que más han contribuido al desarrollo armónico evolutivo de las especies: la leche materna y el aceite de oliva.

CONCLUSIONES

1ª) El neonato exhibe una serie de alteraciones inmunológicas *sui generis*, que permiten definir la existencia de un fenotipo inmunoneonatal (FINN), que es caracterizado por el predominio de respuestas del tipo Th2 en detrimento de las Th1.

2ª) El FINN es el responsable de la mayor tendencia infecciosa y alérgica durante la infancia. Este estadio de la existencia va desapareciendo en el curso del desarrollo

ontogénico, por causa de los diferentes contactos del niño con los antígenos ambientales, de los cuales, los proporcionados por la lactancia materna juegan un papel vital.

3ª) La leche materna (LEMA) contiene todos los elementos necesarios para conseguir la correcta maduración inmunológica del lactante. La lactancia materna es, por tanto, la primera responsable de la menor incidencia de infecciones y alergias (asma y dermatitis atópica) en el niño, y de la menor incidencia de cáncer de mama en la madre.

4ª) Las conductas involucionistas que conllevan el abandono de la lactancia materna, acarrearán mayor incidencia de cáncer de mama en las mujeres y mayor morbilidad alérgica y mortalidad infecciosa en los niños.

5ª) Las acciones bioprotectoras en general, e inmunológicas en particular, de la LEMA dependen estrechamente de la alimentación materna. Los niños pobres nacidos en época de hambruna presentan graves deterioros cognitivos e inmunológicos.

6ª) Entre otros compuestos vitales, los ácidos grasos insaturados contenidos en el aceite de oliva son exclusivamente acondicionados por el metabolismo femenino de la madre, y transportados a la LEMA, con el fin de cubrir las necesidades energéticas, regeneradoras tisulares e inmunológicas del niño, al tiempo que procuran a sus mamas de precisos mecanismos de resistencia antitumoral.

7ª) La leche materna debe ser considerada como la segunda placenta (extra-gestante), que permite al niño mantener el contacto con su madre, y seguir recibiendo de ella los estímulos afectivos y biológicos que permiten su correcta maduración psicobiológica. Por todo ello, es recomendable mantener la lactancia por un tiempo mínimo de 6 meses, con un período óptimo de 9 meses de media.

Referencias

1. **Villarrubia VG, Moreno Koch MC.** Influencia de la inmunidad innata en la polarización a Th2. I. El fenotipo inmunoneonatal. (Sometido publicación).
2. **Villarrubia VG, Moreno Koch MC, Gaforio JJ.** Influencia de la inmunidad innata en la polarización a Th2. II. La interfase materno-fetal. (Sometido a publicación).
3. **Villarrubia VG, González P, García Calvo C, de las Heras M.** Patogenia inmunológica/inflamatoria del asma: El predominio Th2 y su relación con los mecanismos de desvío inmunológico durante las épocas fetal y neonatal. Implicaciones terapéuticas. *Allergol Immunopathol* 1999; 27:213-31.
4. **Sheikh A, Strachan DP.** The hygiene theory: fact or fiction? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12:232-6.
5. **Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME.** Hope for the hygiene hypothesis: when the dirt hits the fan. *J Asthma* 2005; 42:225-47.
6. **Bufford JD, Gern JE.** The hygiene hypothesis revisited. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25:247-62.
7. **Bach JF.** Six questions about the hygiene hypothesis. *Cell Immunol* 2005; 233:158-61.
8. **Skeen MJ, Miller MA, Shinnick TM, Ziegler HK.** Regulation of murine macrophage IL-12 production. Activation of macrophages in vivo, restimulation in vitro, and modulation by other cytokines. *J Immunol* 1996; 156:1196-206.
9. **Hayssen V.** Empirical and theoretical constraints on the evolution of lactation. *J Dairy Sci* 1992; 76:3213-33.
10. **Weaver LT.** Breast and gut: the relationship between lactating mammary function and neonatal gastrointestinal function. *Proc Nutr Society* 1992; 51:155-63.
11. **Long CA.** The origin an evolution of mammary glands. *Bioscience* 1969; 19:519-23.
12. **Oftedal OT.** The mammary gland and its origin during synapsid evolution. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7:225-52.
13. **Oddy WH, Kendall GE, Blair E, De Klerk NH, Stanley FJ, Landau LI, et al.** Breast feeding and cognitive development in childhood: a prospective birth cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17:81-90.
14. **Wachs TD.** Linking nutrition and education: a cross-generation model. *Food Nutr Bull* 2005; 26 (S2):S159-67.

15. **LEMA.** La acepción de estas siglas para definir resumiendo a la leche materna no es azarística sino que conlleva la carga de significado que la RAE le concede. **lema.**||3. Norma que regula o parece regular la conducta de alguien. En: Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española, 22ª Edic., 2001.
16. **van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al.** Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58:833-43.
17. **Rodriguez NA, Miracle DJ, Meier PP.** Sharing the science of human milk feedings with mothers of very-low-birth-weight infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005; 34:109-19.
18. **Hanson LA, Korotkova M, Telemo E.** Breast-feeding, infant formulas, and the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:59-63.
19. **Hanson LA, Korotkova M, Lundin S, Haversen L, Silfverdal SA, Mattsby-Baltzer I, et al.** The transfer of immunity from mother to child. *Ann NY Acad Sci* 2003; 987:199-206.
20. **MacDonald A.** Is breast best? Is early solid feeding harmful? *J R Soc Health* 2003; 123:169-74.
21. **Schack-Nielsen L, Larnkjaer A, Michaelsen KF.** Long term effects of breastfeeding on the infant and mother. *Adv Exp Med Biol* 2005; 569:16-23.
22. **Howie PH, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD.** Protective effect of breastfeeding against infection. *BMJ* 1990;300:11-6.
23. **Wright AL, Taussig LM, Ray GC, Harrison HR, Holberg CJ.** The Tucson children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1232-46.
24. **Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD, Holt PG.** The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J* 2002; 19:899-905.
25. **Oddy WH, Peat JK, de Klerk NH.** Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:65-7.
26. **Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, Landau LI, Kendall GE, Holt PG, Stanley FJ.** Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 2003; 88:224-8.

27. **Oddy WH, Sherriff JL, de Klerk NH, Kendall GE, Sly PD, Beilin LJ, et al.** The relation of breastfeeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years. *Am J Public Health* 2004; 94:1531-7.
28. **Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD.** Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56:192-7.
29. **Oberle D, Von Kries R, Von Mutius E.** Asthma and breast feeding. *Thorax* 2001; 56:896.
30. **Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Guggenmoos-Holzmann I, Forster J, Bauer CP, et al.** Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:205-9.
31. **Prescott SL, Taylor A, Roper J, Wahdan A, Noakes P, Thornton C, et al.** Maternal reactivity to fetal alloantigens is related to newborn immune responses and subsequent allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:417-25.
32. **Fidler N, Koleztko B.** The fatty acid composition of human colostrums. *Eur J Nutr* 2000; 39:31-7.
33. **Oddy WH, de Klerk NH, Kendall GE, Mahrshahi S, Peat JK.** Ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids and childhood asthma. *J Asthma* 2004; 41:319-26.
34. **Victora CG, Barros AJD.** Effects of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. *Lancet* 2000; 355:451-5.
35. **Brandtzaeg P.** Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine* 2003; 21:3382-8.
36. **Khadivzadeh T, Parsai P.** Effect of exclusive breastfeeding and complementary feeding on infant growth and morbidity. *East Mediterr Health J* 2004; 10:289-94.
37. **Agrasada GV, Gustaffson J, Kylberg E, Ewald U.** Postnatal peer counselling on exclusive breastfeeding of low-birthweight infants: a randomised, controlled trial. *Acta Paediatr* 2005; 94:1109-15.
38. **Alvarado BE, Zunzunegui MV, Delisle H, Osorno J.** Growth trajectories are influenced by breast-feeding and infant health in an afro-colombian community. *J Nutr* 2005; 135:2171-8.

39. **Bahl R, Frost C, Kirkwood BR, Edmond K, Martines J, Bhandari N, Arthur P.** Infant feedings patterns and risks of death and hospitalisation in the first half of infancy: multicentre cohort study. *Bull World Health Organ* 2005; 83:418-26.
40. **World Health Organization, Division of Child Health and Development.** Indicators for assessing breastfeeding practice: reprinted report of an informal meeting 11-12 June, 1991. Geneva: WHO; 1991.
41. **Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS, and the Bellagio Child Survival Study Group.** How many deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003; 362:65-71.
42. **Zeiger RS.** Prevention of fod allergy in infants and children. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999; 19:619-46.
43. **Zeiger RS.** Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003; 111:1662-71.
44. **Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition.** Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999; 81:80-4.
45. **American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition.** Hypoallergenic infat formulas. *Pediatrics* 2000; 106:346-9.
46. **Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD.** Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer* 2005; 117:1020-31.
47. **Daniels JL, Olshan AF, Pollock BH, Shah NR, Stram DO.** Breast-feeding and neuroblastoma, USA and Canada. *Cancer Causes Control* 2002; 13:401-5.
48. **Ferris I Tortajada J, Ortega García JA, García i Castell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Crehua Agudiza E.** Factores de riesgo para neuroblastoma. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63:50-60.
49. **Kwan ML, Buffler PA, Abrams B, Kiley VA.** Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Public Health Rep* 2004; 119:521-35.
50. **Kwan ML, Buffler PA, Wiemels JL, Metayer C, Selvin S, Ducore JM, Block G.** Breastfeeding patterns and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2005; 93:379-84.

51. **Martin RM, Middleton N, Gunnell D, Owen CG, Smith GD.** Breast-feeding and cancer: the Body Orr cohort and a systematic review with meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1446-57.
52. **Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D.** History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:302-12.
53. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.** Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360:187-95.
54. **Fregene A, Newman LA.** Breast cancer in sub-Saharan Africa: how does it relate to breast cancer in African-American women? *Cancer* 2005; 103:1540-50.
55. **Ursin G, Bernstein L, Wang Y, Lord SJ, Deapen D, Liff JM, et al.** Reproductive factors and risk of breast carcinoma in a study of white and African-American women. *Cancer* 2004; 101:353-62.
56. **Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al.** Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Human Genet* 1998; 62:676-89.
57. **Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, et al.** Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 1998; 352:1337-9.
58. **Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, et al.** Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA 1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1094-8.
59. **Chiaffarino F, Pelucchi C, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, Talamini R, et al.** Breastfeeding and the risk of epithelial ovarian cancer in an Italian population. *Gynecol Oncol* 2005; 98:304-8.
60. **Isaacs CE.** Human milk inactivates pathogens individually, additively, and synergistically. *J Nutr* 2005; 135:1286-8.
61. **Newburg DS.** Innate immunity and human milk. *J Nutr* 2005; 135:1308-12.
62. **Ritzenthaler KL, McGuire MK, McGuire MA, Shultz TD, Koeppe AE, Luedecke LO, et al.** Consumption of conjugated linoleic acid (CLA) from CLA-

- enriched cheese does not alter milk fat or immunity in lactating women. *J Nutr* 2005; 135:422-30.
63. **Van de Perre P.** Transfer of antibody via mother's milk. *Vaccine* 2003; 21:3374-6.
64. **Bouhlal H, Latry V, Requena M, Aubry S, Kaveri SV, Kazatchkine MD, et al.** Natural antibodies to CCR5 from breast milk block infection of macrophages and dendritic cells with primary R5-tropic HIV-1. *J Immunol* 2005; 174:7202-9.
65. **Finn A, Zhang Q, Seymour L, Fasching C, Pettitt E, Janoff EN.** Induction of functional secretory IgA responses in breast milk, by pneumococcal capsular polysaccharides. *J Infect Dis* 2002; 186:1422-9.
66. **Bottcher MF, Jenmalm MC, Bjorksten B.** Cytokine, chemokine and secretory IgA levels in human milk in relation to atopic disease and IgA production in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:35-41.
67. **Phadke SM, Deslouches B, Hileman SE, Montelaro RC, Wiesenfeld HC, Mietzner TA.** Antimicrobial peptides in mucosal secretions: the importance of local secretions in mitigating infection. *J Nutr* 2005; 135:1289-93.
68. **Lonnerdal B.** Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (S):1537S-43S.
69. **Ochoa TJ, Noguera-Obenza M, Ebel F, Guzmán CA, Gómez HF, Cleary TG.** Lactoferrin impairs type III secretory system function in enteropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2003; 71:5149-55.
70. **De Smet K, Contreras R.** Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett* 2005; 27:1337-47.
71. **Armogida SA, Yannaras NM, Melton AL, Srivastava MD.** Identification and quantification of innate immune system mediators in human breast milk. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25:297-304.
72. **Starner TD, Agerberth B, Gudmundsson GH, McCray PB Jr.** Expression and activity of beta-defensins and LL-37 in the developing human lung. *J Immunol* 2005; 174:1608-15.
73. **Howell MD, Novak N, Bieber T, Pastore S, Girolomoni G, Boguniewicz M, et al.** Interleukin-10 downregulates anti-microbial peptide expression in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005; 125:738-45.
74. **Tollin M, Bergsson G, Kai-Larsen Y, Lengqvist J, Sjoval J, Griffiths W, et al.** Vernix caseosa as a multi-component defence system based on polypeptides, lipids and their interactions. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62:2390-9.

75. **Tokumar S, Sayama K, Shirakata Y, Komatsuzawa H, Ouhara K, Hanakawa Y, et al.** Induction of keratinocyte migration via transactivation of the epidermal growth factor receptor by the antimicrobial peptide LL-37. *J Immunol* 2005; 175:4662-8.
76. **LeBouder E, Rey-Nores JE, Rushmere NK, Grigorov M, Lawn SD, Affolter M, et al.** Soluble forms of Toll-like receptor (TLR)2 capable of modulating TLR2 signaling are present in human plasma and breast milk. *J Immunol* 2003; 171:6680-9.
77. **Yoshimura A, Lien E, Ingalls RR, Tuomanen E, Dziarski R, Golenbock D.** Recognition of Gram-positive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via Toll-like receptor 2. *J Immunol* 1999; 163:1-5.
78. **Haziot A, Ferrero E, Kontgen F, Hijjiya N, Yamamoto S, Silver J, et al.** Resistance to endotoxin shock and reduced dissemination of bacteria in CD14-deficient mice. *Immunity* 1996; 4:407-14.
79. **Labeta MO, Vidal K, Nores JE, Arias M, Vita N, Morgan BP, et al.** Innate recognition of bacteria in human milk is mediated by a milk-derived highly expressed pattern recognition receptor, soluble CD14. *J Exp Med* 2000; 191:1807-12.
80. **Filipp D, Alizadeh-Khiavi K, Richardson C, Palma A, Paredes N, Takeuchi O, et al.** Soluble CD14 enriched in colostrum and milk induces B cell growth and differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:603-8.
81. **Rothenbacher D, Weyermann M, Beermann C, Brenner H.** Breastfeeding, soluble CD14 concentration in breast milk and risk of atopic dermatitis and asthma in early childhood: birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1014-21.
82. **Bryan DL, Hawkes JS, Gibson RA.** Interleukin-12 in human milk. *Pediatr Res* 1999; 45:859-9.
83. **Takahata Y, Takada H, Nomura A, Nakayama, Ohshima K, Hara T.** Detection of interferon-gamma-inducible chemokines in human milk. *Acta Paediatr* 2003; 92:659-65.
84. **Srivastava MD, Srivastava A, Brouhard B, Saneto R, Groh-Wargo S, Kubit J.** Cytokines in human milk. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996; 93:263-87.
85. **Ishizaka S, Kimoto M, Kanda S, Saito S.** Augmentation of natural killer cell activity in mice by oral administration of transforming growth factor-beta. *Immunology* 1998; 95:460-5.

86. **Takahata Y, Takada H, Nomura A, Ohshima K, Nakayama H, Tsuda T, et al.** Interleukin-18 in human milk. *Pediatr Res* 2001; 0:268-72.
87. **Ngom PT, Collinson AC, Pido-López J, Henson SM, Prentice AM, Aspinall R.** Improved thymic function in exclusively breastfed infants is associated with higher interleukin 7 concentrations in their mother's breast milk. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:722-8.
88. **Pitt J.** The milk mononuclear phagocyte. *Pediatrics* 1979; 64:745-9.
89. **Hughes A, Brock JH, Parrott DM, Cockburn F.** The interaction of infant formula with macrophages: effect on phagocytic activity, relationship to expression of class II MHC antigen and survival of orally administered macrophages in the neonatal gut. *Immunology* 1988; 64:213-8.
90. **Ichikawa M, Sugita M, Takahashi M, Satomi M, Takeshita T, Araki T, Takahashi H.** Breast milk macrophages spontaneously produce granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and differentiate into dendritic cells in the presence of exogenous interleukin-4 alone. *Immunology* 2003; 108:189-95.
91. **Wirt DP, Adkins LT, Palkowetz KH, Schmalstieg FC, Goldman AS.** Activated and memory T lymphocytes in human milk. *Cytometry* 1992; 13:282-90.
92. **Bertotto A, Gerli R, Fabietti G, Crupi S, Arcangeli C, Scalise F, Vaccaro R.** Human breast milk T lymphocytes display the phenotype and functional characteristics of memory T cells. *Eur J Immunol* 1990; 20:1877-80.
93. **Weiler IJ, Hickler W, Sprenger R.** Demonstration that milk cells invade the suckling neonatal mouse. *Am J reprod Immunol* 1983; 4:95-8.
94. **Sheldrake RF, Husband AJ.** Intestinal uptake of intact maternal lymphocytes by neonatal rats and lambs. *Res Vet Sci* 1985; 39:10-5.
95. **Bernt KM, Walker WA.** Human milk as a carrier of biochemical messages. *Acta Paediatr* 1999; 430:27-41.
96. **Sabbaj S, Ghosh MK, Edwards BH, Leeth R, Decker WD, Goepfert PA, Aldrovandi GM.** Breast milk-derived antigen-specific CD8+T cells: an extralymphoid effector memory cell population in humans. *J Immunol* 2005; 174:2951-6.
97. **Coppa GV, Pierani P, Zampini L, Carloni I, Carlucci A, Gabrielli O.** Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:89-94.

98. **Engfer MB, Stahl B, Finke B, Sawatzki G, Daniel H.** Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in the upper gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1589-96.
99. **Morrow AL, Ruíz-Palacios GM, Jiang X, Newburg DS.** Human-milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea. *J Nutr* 2005; 135:1304-7.
100. **Terrazas LI, Walsh KL, Piskorska D, McGuire E, Harn DA Jr.** The schistosone oligosaccharide lacto-N-neotetraose expands Gr1(+) cells that secrete anti-inflammatory cytokines and inhibit proliferation of naïve CD4(+) cells: a potential mechanism for immune polarization in helminth infections. *J Immunol* 2001; 167:5294-303.
101. **Atochina O, Harn D.** LNFPIII/LeX-stimulated macrophages activate natural killer cells via CD40-CD40L interaction. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12:1041-9.
102. **Eiwegger T, Stahl B, Schmitt J, Boehm G, Gerstmayr M, Pichler J, et al.** Human milk-derived oligosaccharides and plant-derived oligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells in vitro. *Pediatr Res* 2004; 56:536-40.
103. **Bronnum H, Seested T, Hellgren LI, Brix S, Frokiaer H.** Milk-derived GM(3) and GD(3) differentially inhibit dendritic cell maturation and effector functionalities. *Scand J Immunol* 2005; 61:551-7.
104. **Fleith M, Clandinin MT.** Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005; 45:205-29.
105. **Kovacs A, Funke S, Marosvolgyi T, Burus I, Deesi T.** Fatty acids in early human milk after preterm and full-term delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:454-9.
106. **Hoppu U, Rinne M, Lampi AM, Isolauri I.** Breast milk fatty acid composition is associated with development of atopic dermatitis in the infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:335-8.
107. **Kim JL, Elfman L, Mi Y, Johansson M, Smedje G, Norback D.** Current asthma and respiratory symptoms among pupils in relation to dietary factors and allergens in the school environment. *Indoor Air* 2005; 15:170-82.
108. **Leite MS, Pacheco P, Gomes RN, Guedes AT, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, Koatz VL.** Mechanisms of increased survival after lipopolysaccharide-induced endotoxic shock in mice consuming olive oil-enriched diet. *Shock* 2005; 23:173-8.

109. **Field CJ, Thomson CA, Van Aerde JE, Parrott A, Euler A, Lien E, Clandinin MT.** Lower proportion of CD45RO+ cells and deficient interleukin-10 production by formula-fed infants, compared with human-fed, is corrected with supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:291-9.
110. **Burdge GC, Calder PC.** Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45:581-97.
111. **Kosoy G, Stark A, Tendler Y, Ben-Hur H, Beniashvili D, Madar Z, Zusman I.** Transplacental effects of high fat diets on functional activity of the spleen and lymph nodes, cell kinetics and apoptosis in mammary gland tumors in female offspring. *Int J Mol Med* 2002; 10:773-8.
112. **Stark AH, Kosoy G, Zusman I, Yarden G, Madar Z.** Olive oil consumption during pregnancy and lactation in rats influences mammary cancer development in female offspring. *Nutr Cancer* 2003;46:59-65.
113. **Masala G, Ambrogetti D, Assedi M, Giorgi D, Del Turco MR, Palli D.** Dietary and lifestyle determinants of mammographic breast density. A longitudinal study in a Mediterranean population. *Int J Cancer* 2005.
114. **Menendez JA, Vellon L, Colomer R, Lupu R.** Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erbB-2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptin) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification. *Ann Oncol* 2005; 16:359-71.
115. **Gustafsson L, Hallgren O, Mossberg AK, Pettersson J, Fischer W, Aronsson A, Svanborg C.** HAMLET kills tumor cells by apoptosis: structure, cellular mechanisms, and therapy. *J Nutr* 2005;135:1299-303.

Tabla 1. Infecciones y mortalidad infantil: Efectos protectores de la leche materna (LEMA) en el neonato

Las infecciones respiratorias e intestinales provocan 14 millones de muertes/año en niños menores de 5 años: sobre todo en países pobres		
EFFECTOS DE LA LACTANCIA MATERNA		
↓ Alergias Respiratorias: Asma Alimentarias** Cutáneas: Dermatitis atópica	↓ Enf. Autoinmunes: Diabetes tipo I Enfermedad Inflamatoria Intestinal	↓ Infecciones Respiratorias* Digestivas: Diarrea
↓ Morbilidad y mortalidad por cualquier causa Un incremento de la lactancia materna en un 40% podría reducir la mortalidad infantil en un 50%		
LA LACTANCIA MATERNA DEBE MANTENERSE COMO MÍNIMO 6 MESES, CON UN TIEMPO IDEAL DE 9 MESES		

* La asociación entre infecciones y asma es debida principalmente a Virus Sincitial Respiratorio; ** Son la causa más frecuentemente de morbilidad en los países ricos. (Ver texto).

Tabla 2. Cáncer: Efectos protectores de la leche materna (LEMA) en el niño y en la madre lactante

NIÑO	MADRE
<p>↓ Incidencia:</p> <p>¿Leucemia linfoblástica aguda?</p> <p>¿Enfermedad de Hodgkin?</p> <p>¿Neuroblastoma?</p> <p>Cáncer de mama en mujeres premenopáusicas</p>	<p>↓ Incidencia cáncer de mama:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Más en premenopáusicas • Relación con la multiparidad • 45% en tumores BRCA1 <p>¿↓ Incidencia cáncer de ovario?</p>
<p>Un incremento de la lactancia en un 50% de la mujeres podría prevenir el 5% de los cánceres infantiles</p>	<p>El descenso de la paridad y la lactancia se asocia a incrementos en la incidencia de cáncer de mama</p>
<p align="center">LA LACTANCIA MATERNA DEBE MANTENERSE COMO MÍNIMO 1 AÑO</p>	

(Ver texto).

Tabla 3. Composición inmunológica de la leche materna

INMUNIDAD INNATA HUMORAL	INMUNIDAD INNATA CELULAR
<p>Inmunoglobulinas maternas:</p> <p>Ac naturales: sIgA</p> <p>Ac anti-idiotípicos</p> <p>Ac IgM, IgG, sIgA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Naturales y específicos frente a VIH • Específicos frente a <i>S. Pneumoniae</i> en mujeres vacunadas 	<p>Receptores Toll (TLRs):</p> <p>TLRs-2, 3, 4, 5, 6, 7 y 9</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formas solubles de TLR-2 (sTLR2) <p>Receptor CD14 en macrófagos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forma soluble de CD14 (sCD14)** <p>Interacciones sTLR2/CD14</p>
<p>Proteínas antimicrobianas:</p> <p>Lactoferrina, caseína, lisozima</p> <p>Haptocorrina, lactoperoxidasa</p> <p>Lactoalbúmina</p>	<p>Citocinas: calostro > leche transicional > leche madura</p> <p>IL-12, IL-18 e IFN-γ (citocinas Th1)</p> <p>CSF-GM, TGF-β</p> <p>IL-7: niveles relacionados con la alimentación</p>
<p>Péptidos antimicrobianos:</p> <p>1) Defensinas *:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beta humana: HBD-2, 3, 4 • Alfa humana: HD-5, 6 • HNP-1 <p>2) Histatinas salivares</p> <p>3) LL-37: vernix caseosa y piel</p>	<p>Células:</p> <p>Macrófagos CD14+</p> <ul style="list-style-type: none"> • \uparrow Fagocitosis • Fácil diferenciación a CDs por IL-4 sola <p>Linfocitos T</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD45RO (maduros) y CD8CD45 específicos • CD103 y CCR9: emigran a mucosa intestinal

Ac: anticuerpos; sIgA: inmunoglobulina A secretora; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HBD: defensinas beta humanas; HD: defensinas alfa humanas; HNP-1: defensina 1 humana derivada de neutrófilos; * Más elevadas en calostro que en leche transicional y madura. La HBD-2 y el LL-37 están disminuidos en la piel de los niños con dermatitis atópica; ** Los aumentos de sCD14 se asocian a menor riesgo de asma y dermatitis atópica; IL: interleucinas; Th1: linfocitos T “helper” que producen citocinas relacionadas con las respuestas celulares; CSF-GM: factor hematopoyético para la serie granulocito/monocito; TGF- β : Factor beta transformador del crecimiento; CDs: células dendríticas. (Ver texto).

Tabla 4. Acciones inmunológicas antiinfecciosas y antitumorales de los principales azúcares y lípidos contenidos en la leche materna (LEMA). Efectos del aceite de oliva virgen extra

AZÚCARES	LÍPIDOS
<p>Oligosacáridos libres (OSL): Resistentes a hidrólisis enzimática Inhiben adhesión intestinal de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Campilobacter • Toxina estable de E. coli • Calicivirus 	<p>Ácidos grasos esenciales: AA y DHA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Partos prematuros > a término • Calostro > leche madura <p>↑ PUFA y ↓ SFA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ Riesgo de asma y dermatitis atópica • ↓ Linfocitos T maduros e IL-10
<p>↓ Enfermedad diarreica</p>	<p>Renovación membranas celulares Estructuración nerviosa</p>
<p>LNFPIII: lacto-N-fucopentaosa III ↑ Células Treg ↑ Factores antiinflamatorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IL-10, TGF-β: inhiben RMC/Th1 <p>↑ Actividad NK ↑ CD4 y CD8 IFN-γ+</p>	<p>Aceite de oliva en la dieta: ↓ Incidencia de asma en escolares (107) ↓ Cáncer de mama en ratonas lactantes (111,112):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Apoptosis tumoral: Bak y caspasa 3 <p>↓ Incidencia de mamografías de alta densidad ↓ Expresión oncogen Her-2/neu (erbB-2) (114)</p> <ul style="list-style-type: none"> • En líneas tumorales de mama, in vitro <p>Combinación α-lactoalbúmina y ácido oleico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Actividad antitumoral (115)
<p>↓ Actividad inflamatoria ↑ Resistencia antiviral</p>	<p>La ingesta moderada de aceite de oliva virgen extra en mujeres embarazadas y lactantes podría disminuir la incidencia de cáncer de mama en las hijas</p>

Treg: células T reguladoras (supresoras); IL-10: interleucina 10; TGF-β: Factor beta transformador del crecimiento; RMC/Th1: respuesta de mediación celular por linfocitos T “helper” 1; NK: células NK; CD4 y CD8 IFN-γ+: linfocitos T cooperadores y efectores productores de interferón gamma; AA: ácido araquidónico (n-6); DHA: ácido docosahexaenoico (n-3); PUFA: ácidos grasos polinsaturados; SFA: ácidos grasos saturados; Bak: oncogen promotor de apoptosis; (n): referencia bibliográfica. Ver texto.