

**“INFLUENCIA DE LA
LACTANCIA MATERNA EN LA
MICROBIOTA INTESTINAL DEL
RECIÉN NACIDO”**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN NUTRICIÓN
HUMANA Y DIETÉTICA**

Autor/a: Macarena López – Frías Ramos

Tutor/a: Dra. Rocío González Leal

Dra. Luisa Andrea Solano Pérez

Curso: 2020/21

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. OBJETIVOS.....	8
2.1. Objetivo General.....	8
2.2. Objetivos específicos.....	8
3. JUSTIFICACIÓN.....	9
4. METODOLOGÍA.....	12
4.1. Diseño.....	12
4.2. Material y Métodos.....	12
5. MARCO TEÓRICO.....	16
5.1. Bacterias presentes en la leche materna.....	18
5.2. Origen de las bacterias aisladas en leche materna. Vía entero-mamaria.....	20
5.3. Composición de la leche materna y beneficios en la microbiota del neonato...	22
5.4. Beneficios de la lactancia materna Vs lactancia mediante fórmulas lácteas.....	28
5.5. Componentes maternos que afectan a la microbiota de la Leche humana.....	32
6. IMPLICACIONES DE MEJORA.....	34
7. CONCLUSIONES.....	35
Referencias Bibliográficas.....	37

RESUMEN

La lactancia materna debería ser de forma exclusiva la manera de alimentar a los recién nacidos durante al menos los seis primeros meses de vida. Es indiscutible las beneficiosas implicaciones de salud tanto para la madre como para el lactante y la importancia de proporcionar al neonato los nutrientes necesarios para su desarrollo. La lactancia materna además, proporciona beneficios sociales y económicos, puesto que se ven reducidos los costes del cuidado médico del infante y se le atribuye a los niños amamantados con leche humana un menor riesgo de enfermedades infantiles.

La leche humana cumple varias funciones; es el alimento principal de los neonatos, aportándole nutrientes necesarios para su desarrollo. Además de otras sustancias como enzimas, hormonas, microorganismos y sustancias antiinfecciosas contribuyendo en la etapa de desarrollo y crecimiento de los seres humanos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la alimentación mediante la lactancia materna exclusiva durante al menos los seis primeros meses de vida, incluyendo alimentos complementarios hasta los 2 años.

La lactancia materna juega un papel fundamental en el desarrollo de la microbiota del neonato durante los primeros meses de vida, es importantísimo, ya que, la microbiota comienza su desarrollo tras el parto y su colonización es primordial ya que influirá en la composición y actividad de ésta a largo plazo.

En este Trabajo Fin de Grado, se analizará la composición de la leche materna y su impacto sobre la microbiota intestinal del recién nacido.

ABSTRACT

During the first months of life, breastfeeding should be the exclusive form of feeding for newborns. The beneficial health implications for both mother and infant and the importance of providing the newborn with the nutrients needed are indisputable. Furthermore, breastfeeding in turn brings social and economic benefits, since the costs of medical care are reduced, attributable to the lower risk of childhood diseases.

Breast milk is not only food for the neonate, but a complex and living nutritive fluid, which provides specific nutrients of our species, contains different anti-infective factors, enzymes, hormones and microorganisms necessary for optimal human development and growth.

The World Health Organization (WHO) recommends exclusive breastfeeding for at least the first six months of life and with adequate complementary foods for up to two years.

Breastfeeding plays a fundamental role in the development of the neonate's microbiota during the first months of life, it is of vital importance since the microbiota begins its development after delivery and its colonization is essential since it will influence its composition and activity in long term.

In this Final Degree Project, the composition of breast milk and its impact on the gut microbiota of the newborn will be analyzed.

PALABRAS CLAVE: Leche materna, microbiota intestinal, lactancia materna.

KEYWORD: Breastfeeding, gut microbiota, maternal lactation.

1. INTRODUCCIÓN

¿Existe algún lugar en el planeta en el que no estén presentes los microorganismos? En nuestro entorno hay una extensa y numerosa representación de todos ellos (bacterias, virus, etc.) y en el ser humano encontramos alrededor de 100 billones de microorganismos, en su mayoría bacterias (aunque también levaduras, virus, parásitos, etc.), habitando en piel, mucosas y sobre todo en nuestros intestinos.

A la totalidad de microorganismos presentes en el organismo del ser humano, que forman lo que se conoce como ecosistema microbiano, se denomina **microbiota**, microorganismos (bacterias, hongos, parásitos, arqueas, virus, etc.) capaces de colonizar un ambiente particular. Se refiere a la microbiota intestinal, cuando se habla del ecosistema microbiano que reside en nuestro intestino **(1)**.

Después de nacer, el intestino del niño comienza a poblarse de bacterias que transfiere la madre durante el parto, al ponerse en contacto con el microbioma vaginal materno y posteriormente con el microbioma normal de sus progenitores y con los microorganismos presentes en la leche materna.

Hace un par de décadas que se habla de la microbiota intestinal como ecosistema complejo, pero gracias a los avances alcanzados en la secuenciación de ampliaciones microbianas específicas, rRNA 16S, la **metagenómica** (campo de la genética que se encarga de la obtención de secuencias del genoma de los microorganismos que componen una comunidad, se extrae su DNA que posteriormente es analizado **(2)**), **proteómica** (tecnología que se encarga del estudio de la estructura y la función de las proteínas conformantes del proteoma **(3)**) y **transcriptómica** (rama de la genética que se encarga del estudio del transcriptoma, es decir, del conjunto de las moléculas de RNAm y RNA no codificante presente en una célula o tejido de los organismos **(4)**), han permitido avanzar en el estudio de la composición y en las funciones de las comunidades microbianas de la microbiota intestinal **(5)**.

Si se retrocede en el tiempo, desde el año 1683 cuando Anton Van Leeuwenhoek, describió unos animalucos (que observó en el microscopio fabricado por el mismo), en el tracto gastrointestinal. Dos siglos después, en 1861, Louis Pasteur descubrió las bacterias intestinales anaerobias. En 1908, Ilya Metchnikov, premio Nobel y profesor del Instituto Pasteur de París, ya había propuesto que las llamadas bacterias ácido lácticas (BAL) brindaban beneficios a la salud y, de alguna forma, eran capaces de promover la longevidad humana, modificando la flora intestinal y reemplazando los microbios proteolíticos, tales como *Clostridium ssp*, que producen sustancias tóxicas como fenoles, índoles y amoníaco a partir de la digestión de las proteínas, por microbios útiles como los *Lactobacillus*. Fue en 2001, cuando Joshua Lederberg, afirmó que los

microorganismos simbióticos y el ser humano forman una unidad metabólica, reconociendo que aquellas bacterias que se encuentran en el organismo del ser humano, en realidad, nos están proporcionando una protección **(6)**.

Es a primeros del Siglo XXI cuando se comienza a estudiar a gran escala la microbiota humana y su composición genética, en dos grandes proyectos que, descifran la estructura y funcionalidad de la microbiota humana, y su relación con los estados de enfermedad: el Proyecto MetaHIT (*Metagenomics of the Human Intestinal Tract*), financiado por la Unión Europea, y el *Human Microbiome Project*, subvencionado por el National Institute of Health de Estados Unidos **(6)**.

Este Trabajo Fin de Grado, se focaliza en el estudio de la microbiota intestinal del recién nacido y cómo se verá influenciada a corto y largo plazo, alimentándolo con lactancia materna.

La OMS recomienda la lactancia materna exclusiva durante el primer medio año de vida, ya que es la forma ideal de incorporar en los niños pequeños los nutrientes necesarios para un crecimiento y desarrollo saludables. A partir de los seis meses, además, se aconseja complementar la lactancia materna (mínimo hasta los 2 años), con otros alimentos.

La leche humana, aporta al niño una nutrición completa tanto en macro como micronutrientes, es rica en grasas, proteínas e hidratos de carbono. Contiene oligosacáridos (primer prebiótico que ingiere el lactante) no digeribles por el bebé, pero sí por su microbiota intestinal (es decir, por el conjunto de bacterias que colonizan su intestino), donde serán absorbidos por las *bifidobacterias* y *bacteroides* del intestino del neonato. Además, es la fuente principal de la transferencia microbiana de madre a hijo durante los primeros meses de vida.

La microbiota intestinal es única en cada individuo y fluctuará a lo largo de su vida, dependerá de múltiples factores, incluyendo la edad gestacional, el modo de parto (cesárea o vaginal), la microbiota de la madre, la exposición ambiental y la alimentación, entre otros.

En la siguiente tabla, se puede observar cómo se va modificando la microbiota del lactante con el paso de los días, desde el nacimiento hasta la aparición de la microbiota adulta.

Tabla 1. Cambios en la microbiota desde el periodo neonatal hasta la microbiota adulta.

Fases	Aparición y duración	Características
Periodo Neonatal	Primeros 15 días de vida	<i>E.Coli / Streptococcus</i> Según la alimentación: - L. artificial: <i>enterobacterias</i> - L. materna: <i>bifidobacterias</i>
Antes de la introducción de la alimentación sólida	15 día de vida hasta la ablactación	90% <i>Bifidobacterias</i> si hay L. materna, heces ácidas
Durante la introducción de alimentos sólidos	Durante la introducción de la dieta con suplementación sólida	<i>E. Coli, Streptococcus y Colistridiumen</i> (Microbiota similar en L. artificial y L. materna)
Microbiota adulta	Etapa completa de la ablactación (2-3 años)	Microbiota muy diversa con un ecosistema intestinal complejo

Tabla 1, Adaptado de Castañeda C. (2018). Colonización Intestinal. Capítulo 3. Ecosistema intestinal (5)

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Identificar las ventajas nutricionales de la alimentación con lactancia materna sobre la microbiota intestinal del lactante.

2.2. Objetivos específicos

- 1) Estudiar la relación de la alimentación durante la gestación con respecto a la microbiota del lactante.
- 2) Observar las diferencias de microbiota intestinal en lactantes alimentados con leche materna versus a los alimentados con fórmula láctea.
- 3) Analizar la participación de la microbiota intestinal en funciones tan destacadas del organismo como las respuestas inmune, metabólica y neurológica, entre otras.

3. JUSTIFICACIÓN

Hoy en día, nos encontramos con que solo el 40% de los lactantes menores de seis meses son alimentados mediante lactancia materna exclusiva, siendo el 60% alimentado a través de fórmulas lácteas infantiles **(7)**.

La lactancia materna proporciona no solo beneficios a corto plazo en el lactante, sino que también propicia una buena salud durante el resto de su vida. Los adolescentes y adultos que durante sus primeros meses fueron alimentados a través de leche materna presentan menos probabilidad de sufrir obesidad, sobrepeso, o diabetes tipo 2, entre otras enfermedades metabólicas, por el contrario, los niños alimentados con fórmulas lácteas infantiles presentan aumentadas estas probabilidades **(8)**. Hoy en día, existen en mercado multitud de fórmulas lácteas, pero ninguna equivalente a la calidad de la leche procedente de lactancia materna.

Se ha estudiado que iniciar la lactancia materna en la primera media hora de vida del neonato, ayuda a establecer una lactancia materna exclusiva y la prolonga en el tiempo, además hay estudios que demuestran que un inicio precoz de lactancia materna conduce a una colonización del intestino del bebé con miles de bacterias beneficiosas procedentes de la madre, lo que proporcionará al recién nacido un ambiente microbiológico en su intestino saludable, ayudando a la digestión de los alimentos, a combatir posibles infecciones y por tanto a la regulación de su propio sistema inmunológico **(9)**.

Hoy en día se sabe que, mundialmente, el porcentaje de madres que amamantan a sus recién nacidos es mayor que las que los alimentan a través de fórmulas lácteas, pero a lo largo de los dos primeros meses de vida disminuye significativamente los datos. Unicef, publicó datos globales en 2016, indicando que solo el 43%, es decir, 2 de cada 5 niños continúan siendo alimentados a través de leche materna exclusiva, después de los 6 primeros meses de vida **(9)**.

En nuestro país, España, no cuentan con un sistema oficial de monitorización y seguimiento de la lactancia materna. Los datos registrados, provienen de encuestas realizadas por los profesionales, por lo que no se puede valorar de forma correcta. Los datos obtenidos son a través de las Encuestas Nacionales de Salud (ENS), ya que recogen datos de prevalencias de lactancia materna por meses. Según los datos extraídos de las ENS realizadas en España entre 1995 y 2015, la tasa de alimentación a través de leche materna (teniendo en cuenta que puede ser lactancia materna exclusiva y también lactancia materna parcial), al mes y medio se observan cifras globales del 71%, mientras que a los 6 meses de vida se observa un 46,9%. En la última ENS y en una Encuesta sobre hábitos de lactancia en España, realizada en 2013 **(10)**, se recoge una duración media de la lactancia materna de 6 meses. Por otro lado, el porcentaje de lactancia materna exclusiva a los 6 meses en el año 2012 se situaba en torno al 28.5% cifras similares a

las globales europeas pero muy lejanas a la recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y de UNICEF (9).

Existen diferencias entre la composición de la microbiota intestinal en niños amamantados con lactancia materna versus niños alimentados con fórmulas lácteas infantiles. En el caso de los primeros, predominan *Bifidobacterias* mientras que, en los segundos, existe una prevalencia mayor de *Bacteroides*, *Enterococos*, *coliformes* y *Clostridios*.

La funcionalidad de la microbiota intestinal está ampliamente reconocida, destacando su **función metabólica-nutricional, función trófica y función de protección.**

- **Función Metabólica:** La microbiota intestinal desempeña una actividad metabólica que asegura la relación de simbiosis con el huésped. Activa la biodisponibilidad de nutrientes y degrada aquellos compuestos no digeribles, por lo que confiere una gran repercusión en el estado de salud, aunque depende de la diversidad microbiana que conforme la microbiota del huésped (5).

Se conocen varias rutas metabólicas como:

- Fermentación de los carbohidratos proporcionando una gran fuente energética y por tanto una proliferación bacteriana y la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los cuales podrán ser absorbidos por el huésped, favoreciendo la recuperación de la energía dietética, lo que conlleva a una absorción de iones (Calcio, hierro y magnesio) a nivel del colon.
 - Producción de vitaminas (K, B₁₂, biotina, ácido fólico y pantoténico).
 - Síntesis de aminoácidos a través de la urea o el amoniaco.
 - Metabolismo anaerobio de péptidos y proteínas.
- **Función Trófica:** Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), butírico, acético y propiónico, estimulan las células epiteliales y su diferenciación tanto en el intestino delgado como en el intestino grueso. Resulta de gran interés, la participación de los AGCC en la prevención de enfermedades como colitis ulcerosas y carcinomas a nivel del colon. Además, se ha comprobado la reversión de las células neoplásicas en no neoplásicas gracias a la estimulación del ácido butírico.
 - **Función de protección:** La microbiota actúa como barrera protectora del organismo, previniendo al organismo de microorganismos patógenos, sustancias carcinógenas,

químicos presentes en el ambiente, partículas de suciedad, partículas de polvo, metales tóxicos, etc. **(5)**.

Mientras que exista un equilibrio entre las especies bacterianas, habrá una estabilidad en la población bacteriana **(5)**.

El uso de antibióticos puede provocar disbiosis, por el sobrecrecimiento de especies patógenas, como *Clostridium difficile*, cursando con diarrea o incluso colitis pseudomembranosa **(5)**.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño

Para la elaboración de este trabajo fin de grado me he basado en una revisión y análisis bibliográfico de estudios revisados, de calidad científica (utilizando bases de datos científicas) teniendo en cuenta el estudio de la microbiota del neonato, alimentado con leche materna. La búsqueda de artículos bibliográficos comenzó a principios de enero de 2021 finalizando en marzo del mismo año, empleando en su mayoría artículos escritos en los últimos cinco años (Enero 2016 a la actualidad).

4.2. Material y Métodos

La revisión bibliográfica se ha realizado teniendo en cuenta las siguientes fuentes y bases de datos: Pubmed, Cinahl, Dialnet plus, Scopus, The Cochrane Library ...

Los artículos que han sido aceptados, son aquellos mas destacados en los últimos cinco años (desde 2016 hasta la actualidad), todos relacionados con la influencia de la microbiota en el recién nacido amamantado con leche materna. Incidiendo en mayor medida sobre aquellos que hablan de microbiota y lactancia materna. La búsqueda se ha realizado en castellano e ingles, siendo esta ultima el idioma médico vehicular. Las palabras clave empleadas para esta búsqueda bibliográfica fueron: *Breastfeeding*, *gut microbiota*, *maternal lactation*. Los operadores booleanos empleados fueron: "AND", "OR", "NOT". Combinándose varias palabras clave con los conectores ayudando a localizar artículos relevantes para este estudio. El conector "NOT" se ha utilizado lo mínimo posible, para evitar influir negativamente en el proceso de búsqueda de artículos en las bases de datos. El conector "OR" se ha utilizado para unir palabras sinónimas, como por ejemplo "*breastfeeding*", "*maternal lactation*", escritas entre paréntesis, y, por último, el conector "AND" que se ha empleado para potenciar la sensibilidad y especificidad en la búsqueda. Activándose el término de búsqueda medical "MeSH" (*Medical Subject Headings*), en las palabras con riesgo de confusión para el proceso de búsqueda.

⇒ Pubmed:

La primera base de datos consultada fue Pubmed en febrero de 2021, obteniendo artículos científicos mayoritariamente en ingles e internacionales.

Las palabras clave usadas en la base Mesh fueron:

- *Breastfeeding*, *maternal lactation*
- Microbiota

Además, también se incorporaron algunos limitadores para acotar la búsqueda:

- Limitación de tiempo: enero 2016 a la Actualidad.
- Idiomas: Castellano e inglés.

En la búsqueda en Pubmed fueron encontrados 126 artículos, siendo 21 de ellos los escogidos para esta revisión.

⇒ Cochrane Plus:

La siguiente búsqueda se realizó en la Biblioteca Cochrane Plus con fecha marzo de 2021.

La búsqueda se llevó a cabo teniendo en cuenta las palabras clave (*Breastfeeding*) and (microbiota), obteniendo 11 artículos, de los cuales al leer el título y resumen ninguno de ellos resultó ser útil para el trabajo en estudio.

⇒ Cinahl

Cinahl fue otra de las Bibliotecas virtuales empleadas en esta revisión bibliográfica en fecha marzo de 2021.

Siguiendo los siguientes criterios de búsqueda:

- (*Breastfeeding*) and (microbiota), obteniendo 64 artículos, de los cuales, tras la lectura de título y resumen, me he centrado en 13, descartando 51 ya que no incluyen datos relevantes en nuestro estudio y algunos se encuentran repetidos con otras bases de datos ya consultadas.

⇒ Dialnet Plus:

Otra biblioteca virtual empleada en la búsqueda de artículos científicos fue Dialnet Plus. Dicha búsqueda se llevó a cabo en febrero de 2021.

Los criterios de búsqueda escogidos fueron:

- (*Breastfeeding*) and (microbiota)

En Dialnet Plus, se obtuvieron 3 artículos, de los cuales 2 cumplen los requisitos para incluirlos en la revisión. La búsqueda, al igual que en el resto de bibliotecas virtuales, estuvo acotada en el periodo de publicación, que fue del año 2016 al 2021.

⇒ Scopus:

La base de datos Scopus fue consultada en febrero de 2021. Como palabras claves para la búsqueda de artículos se usaron: *Breastfeeding* y Microbiota. Obteniendo en dicha búsqueda 7 artículos, 3 de ellos fueron objeto de estudio, descartando los 4 restantes.

⇒ Google y Google Scholar:

Otra de las bases de datos empleada en la búsqueda bibliográfica fue Google Académico, ayudando al acceso para la revisión completa de textos artículos; también se ha recurrido a páginas web. Realizando esta búsqueda en marzo de 2021.

⇒ Libros de texto:

Además de todas las bibliotecas mencionadas anteriormente, también se ha hecho uso de libros de texto.

- Plaza Díaz J, Gil Hernández A. (2017) Microbioma humano. En: Gil Hernández A. Tratado de Nutrición. Bases moleculares de la nutrición. 3ª ed. Madrid: Médica Panamericana.

-Criterios de inclusión:

- Artículos publicados recientemente, o en los últimos cinco años;
- Artículos publicados en inglés o castellano
- Artículos con formato *open access* que permitan la lectura completa del trabajo
- Artículos que incluyan resumen.
- Revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos en humanos y ensayos clínicos aleatorizados, publicados desde el año 2016.

-Criterios de exclusión:

- Editoriales, comunicaciones a congresos, por idioma (solo he incluido artículos en inglés por ser la lengua vehicular de la Ciencia o en español)
- Artículos que no incluyen resumen, idioma diferente a inglés o español, intentando evitar artículos con bibliografía previa a 2016.

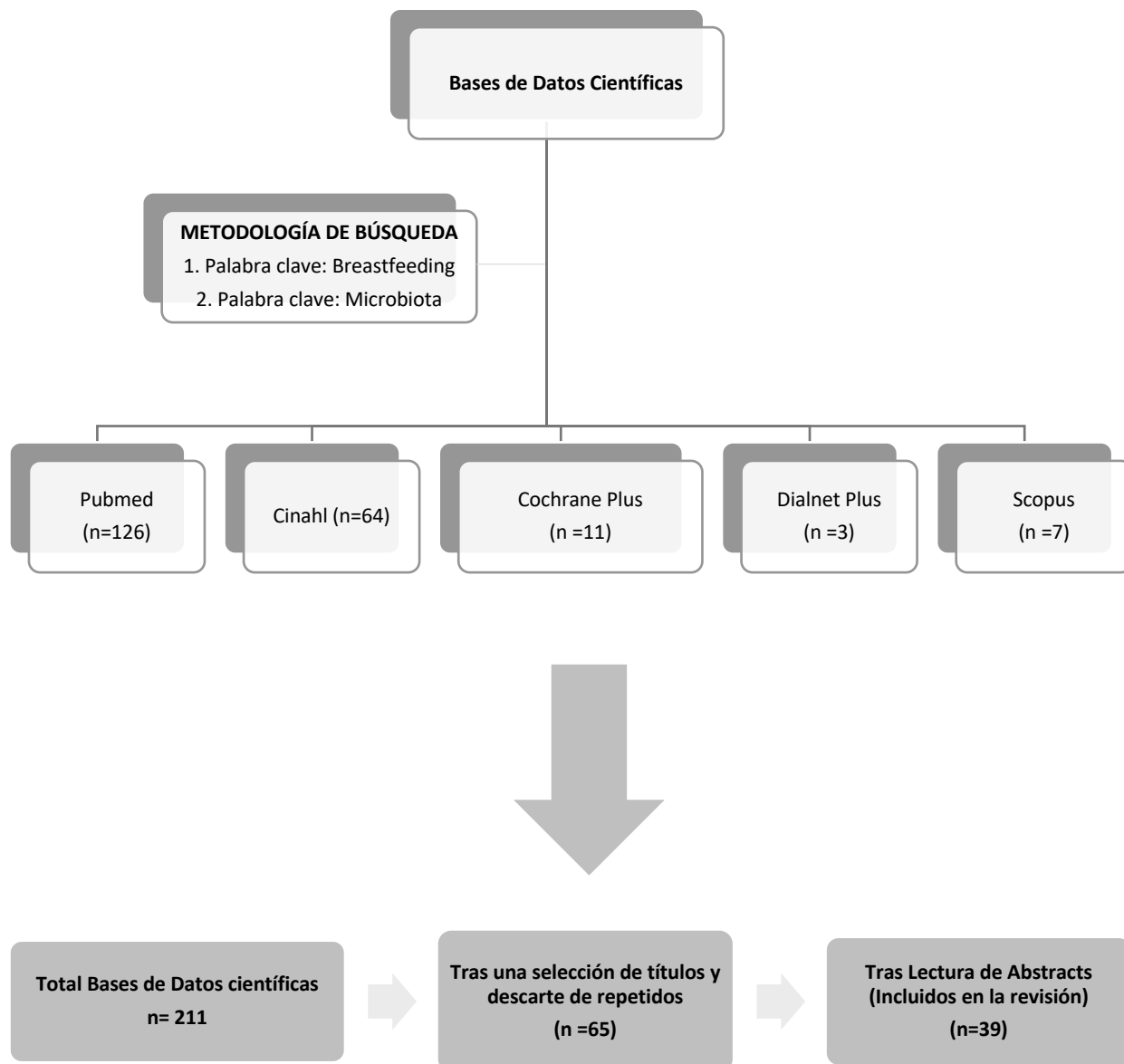


Diagrama 1: Metodología Usada para la selección de artículos en esta revisión bibliográfica (Elaboración propia)

5. MARCO TEÓRICO

La leche materna es un complejo fluido biológico, específico de cada especie. Sus funciones son proporcionar al recién nacido un crecimiento y desarrollo adecuado incorporándole al bebé la energía y nutrientes necesarios durante sus primeros meses de vida. Además, contiene compuestos bioactivos que fomentan el desarrollo del sistema inmune confiriéndole al neonato un alto grado de protección frente a patógenos.

El periodo de lactancia da comienzo después del parto, donde el nivel de progesterona sanguínea materna disminuye, por lo que se empieza a secretar leche 30-40h postparto (tras la eliminación de la placenta).

Para que se pueda llevar a cabo la lactancia materna, la glándula mamaria irá sufriendo cambios, la **mamogénesis** es el crecimiento y desarrollo de la glándula, que comienza en el nacimiento-pubertad y finalizará en el embarazo. En este proceso participan los estrógenos (estimulando el desarrollo de los conductos) y la progesterona (estimulando el desarrollo de los alveolos).

La siguiente fase, se denomina, **lactogénesis**, se lleva a cabo en dos fases diferenciadas: La lactogénesis I ocurre durante el embarazo y continua hasta pocos días después de éste, en esta fase, se llevará a cabo una diferenciación celular, las células mamarias pasarán a ser células secretoras, sintetizando algunos componentes de la leche materna. Durante esta fase, se producirán pequeñas cantidades de leche rica en proteínas (calostro), que será expulsada a los alveolos mamarios y descargada por el pezón. La elevada cantidad de progesterona circulante durante el embarazo impide la secreción de leche antes del parto. Tras el nacimiento, comienza la segunda etapa, Lactogénesis II, una vez expulsada la placenta durante el parto, disminuye significativamente la progesterona y estrógenos, aumentando la síntesis de prolactina (estimulando la producción de lactoalbúmina y lactosa), llevándose a cabo una estimulación de la producción de leche (**11**).

La tercera y última fase es la **lactopoyesis**, consiste en un mecanismo neuro-endocrino, donde la succión por parte del lactante, posee un papel imprescindible para la producción de leche materna a lo largo del tiempo, ya que, al succionar, se activan las terminaciones nerviosas del pezón y de la areola, además, se desencadena la liberación de la prolactina y oxitocina de la hipófisis, la oxitocina favorece la liberación de la leche que previamente se había sintetizado y permanecía almacenada. A través de la succión, se favorece la liberación de prolactina, hormona capaz de sintetizar y secretar la leche en el alveolo. Durante las primeras semanas después del nacimiento, los niveles de prolactina son elevados, esto es fundamental para poder establecer la lactancia (**11**). Esta última fase, se dará por concluida cuando se desencadene la involución de

la glándula mamaria (11). En la siguiente imagen, se puede observar una descripción de la fisiología de la lactación.

Imagen 1. Descriptiva de la Fisiología de la Lactación

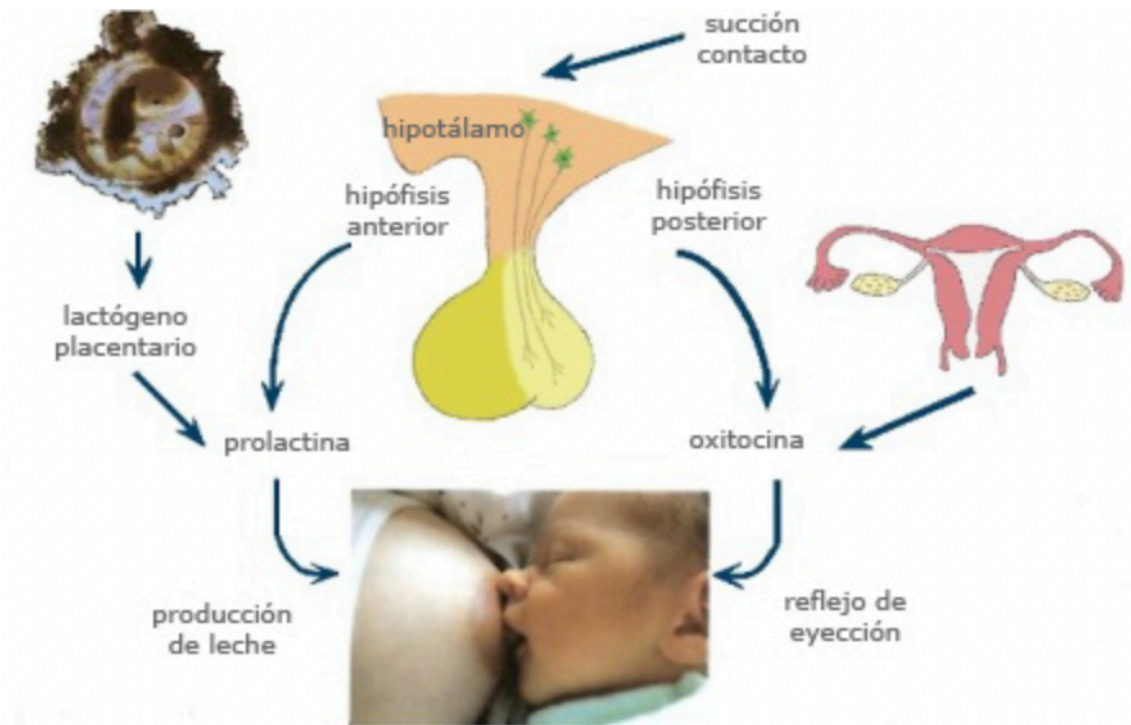


Imagen 1. Tomado de Aguado M. y colaboradores, 2008 (12)

Se pueden distinguir cuatro tipos de leche materna:

Precolostr/Leche Pretérmino: Primera secreción producida durante el embarazo, alrededor del tercer trimestre. Es rico en Lactoferrina, lactosa, seroalbúmina, sodio, cloro, inmunoglobulinas (13).

Calostro: Se produce tras el parto. Es un fluido espeso y de color amarillento. La cantidad producida por la madre es proporcional al estímulo de succión del recién nacido, suele ser entre 5-7ml por toma. Su composición es rica en proteínas, (destacando la IgA secretora), lactoferrina, además de vitaminas liposolubles (Vitamina A, D, E, K), factor de crecimiento intestinal y *lactobacilos Bifidus*, carotenos (de ahí su coloración), sodio, Selenio, zinc, hierro, magnesio, azufre, y potasio. Además, el calostro, contiene valores elevados de linfocitos y macrófagos proporcionando una alta protección frente a infecciones del recién nacido (13).

Leche de Transición: Leche producida tras el calostro (quinto día postparto), su producción es mayor, 20-80ml por toma. Su composición es más elevada en agua, lactosa, grasas,

aumentando también en vitaminas hidrosolubles, por el aumento significativo de colesterol y fosfolípidos en leche. Por el contrario, se observa una disminución en su composición proteica total e inmunoglobulinas (13).

Leche madura: Leche producida a partir de la segunda semana postparto hasta el final del amamantamiento. Su composición es principalmente agua (90%), lactosa, minerales, vitaminas, hidratos de carbono, grasas y elevada proporción de proteínas (α -lactoalbúmina y lactoferrina), aunque los componentes nutricionales dependen del estado nutricional de la madre, edad, fase de lactancia, ingesta proteica, número de partos, etc. Su producción ronda los 750ml/día (13).

En la siguiente imagen, se describe de forma gráfica los principales componentes de los distintos tipos de leche.

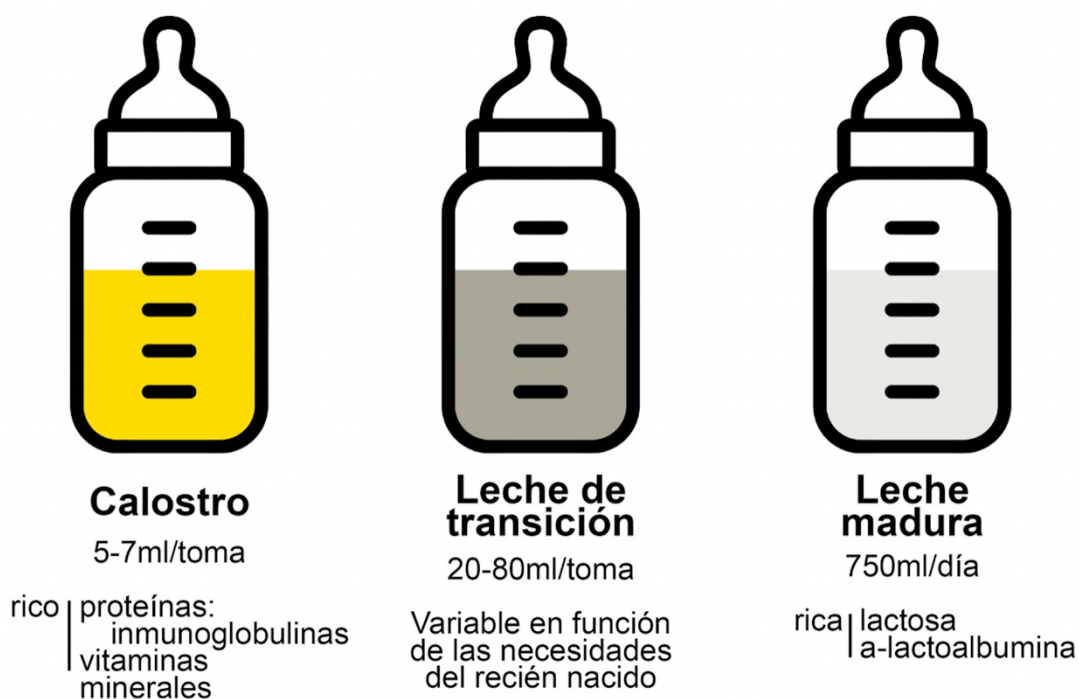


Imagen 2. Tipos de Leche Materna (Elaboración propia)

5.1. Bacterias presentes en la leche materna

Hasta hace algunos años, se creía que la leche materna intramamaria, era un fluido estéril aunque no se conocían estudios científicos que avalaran esta afirmación.

Hoy en día, se sabe, a través de estudios, que la leche materna posee gran cantidad de bacterias comensales, mutualistas y/o probióticas para el intestino del neonato amamantado con leche humana, siendo uno de los principales pilares en la formación de la microbiota intestinal del lactante.

La leche humana está formada cientos de especies bacterianas diferentes, albergándolas en concentraciones de 1000 UFC/ml, estimándose el consumo de bacterias al día del recién nacido amamantado con leche humana en torno a 800.000 bacterias (14).

El desarrollo de la microbiota mamaria comienza alrededor del sexto mes de gestación, durante la lactancia se mantiene y disminuye en el destete, llegando a desaparecer por completo cuando la glándula mamaria se encuentra ausente de leche.

Aún no se conoce bien el origen de la bacterias presente en la leche materna, es sabido que el tejido mamario contiene una diversa población bacteriana, existe un ciclo entre la flora cutánea de la madre a la flora bucal del bebé durante la lactancia y esto probablemente contribuya a la diversidad bacteriana, pero no es lo único, ya que se ha demostrado que la composición microbiana de la piel areolar y de la cavidad oral del lactante difieren con la composición microbiana de la leche. Otra de las teorías propuestas es la existencia de una **vía enteromamaria**, donde las bacterias presentes en el intestino materno se desplazarán durante la gestación y lactación, a través de la circulación linfática y sanguínea, desde el intestino de la madre hacia la glándula mamaria (14).

En las primeras fases de estudios microbiológicos realizados utilizando métodos de cultivo clásicos en muestras de leche materna, se observó la presencia de diversas especies de los géneros *Staphylococcus ssp*, *Streptococcus ssp*, *Lactobacillus ssp*, *Lactococcus ssp* y *Enterococcus ssp*, *Weissella ssp* y *Leuconostoc ssp*. Destacando la especie *Staphylococcus epidermidis*, tanto en distribución ya que se pudo observar en el 100% de las mujeres lactantes sanas y además también destacó en cuanto a su concentración en la leche humana (>1000 UFC/ml)(15).

Además, las técnicas microbiológicas que no requieren cultivo de microorganismos han confirmado la presencia en la leche humana de elevada cantidad de *Staphylococcus ssp*, *Streptococcus ssp*, bacterias lácticas y bifidobacterias, además de, algunas bacterias Gram negativas, como como *Enterobacter ssp*, *Escherichia ssp*, *Klebsiella ssp* y otras Gram positivas destacando *Roseburia ssp*, *Faecalibacterium ssp*, *Leuconostoc ssp*, *Actinomyces ssp*, *Corynebacterium ssp*, *Gemella ssp*, *Rothia ssp*.

En el 2017, fue publicado (por Pannaraj PS y cols.) en JAMA pediatrics, un estudio longitudinal prospectivo, de duración un año, cuyo objetivo era determinar la asociación entre la leche materna y piel areolar con las comunidades bacterianas presentes en el intestino del recién nacido. Los resultados observados fueron que los niños alimentados con leche materna obtuvieron el 27,7% de la microbiota intestinal de la leche materna y el 10,4% de la piel areolar durante el primer mes postparto, en el estudio participaron 107 parejas de madres-hijos sanos. La contribución bacteriana de la leche materna y de la piel areolar fue máxima durante el primer

mes de vida disminuyendo conforme el niño iba creciendo. La diversidad en cuanto a la composición y tipo de bacteria se relacionó con la proporción de la ingesta diaria de leche materna, incluso después de la introducción de la alimentación con sólidos entre 4 y 6 meses de edad **(16)**.

Con este estudio, se enfatiza la importancia de la lactancia materna en la formación y desarrollo del microbioma intestinal del infante, ya que se ha demostrado que, comunidades de bacterias distintas (difieren tanto en composición como en diversidad) han sido encontradas en la leche materna, piel areolar e incluso en las heces del recién nacido lactante **(16)**.

Además, Pannaraj PS. y colaboradores (2017) también se iniciaron en el estudio de la búsqueda para obtener información sobre los genes presentes en comunidades bacterianas de la leche humana, ésta contiene bacterias con familias de genes asociados con el transporte de membranas y el metabolismo de carbohidratos, aminoácidos y energía. Los niños que fueron principalmente alimentados con leche materna tuvieron una menor cantidad de genes involucrados en el metabolismo energético, metabolismo de esfingolípidos y la biosíntesis y metabolismo de glicanos. Además se observó que en los lactantes con una incorporación de alimentos sólidos mas temprana presentaban una microbiota con una función aumentada en la biodegradación y el metabolismo de los xenobióticos **(16)**. Es importante destacar que, los niños del estudio que no fueron principalmente amamantados con leche materna, tenían mayor proporción de *Bacteroidaceae ssp*, que se ha asociado en la mayoría de los estudios pediátricos de colonización intestinal, en una obesidad posterior **(16)**.

5.2. Origen de las bacterias aisladas en leche materna. Vía entero-mamaria

Aunque aún no está definido el origen de las bacterias presentes en la leche materna, se sabe que ésta no es un líquido estéril como se pensaba hasta hace relativamente poco tiempo **(17)**.

Antiguamente, se pensaba, que el origen de las bacterias intestinales del recién nacido provenía de la contaminación de la cavidad oral debida a las bacterias vaginales, intestinales y de la piel (areola y pezón) de la madre, producida durante el parto, pasando de la boca del neonato a la leche al ser eyectada.

Las bacterias presentes en la leche humana tienen acceso a la microbiota del intestino materno y por tanto accederían al epitelio de la glándula mamaria a través de la ruta endógena entero-mamaria, mostrada en la **imagen 3**.

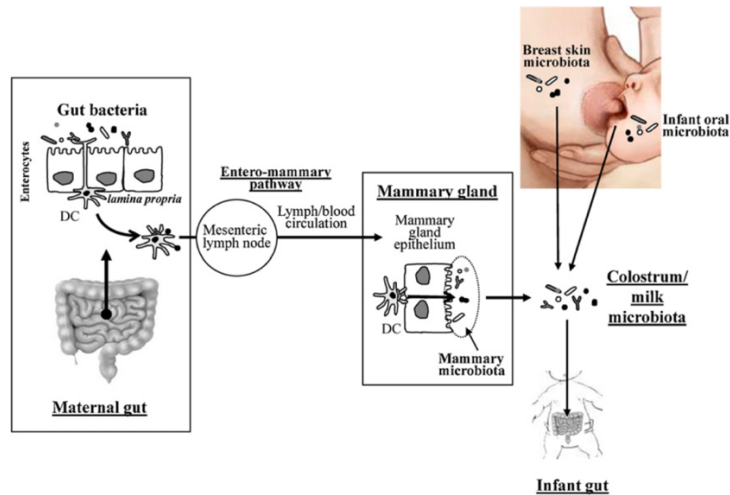


Imagen 3. Fuentes potenciales de bacterias presentes en el calostro humano y la leche (Fernández et al., 2013) (18)

Hoy en día, se cree, que las bacterias presentes en la microbiota intestinal son capaces de adherirse a las células dendríticas presentes en la lámina de intestino de la madre, accediendo al epitelio del intestino pero no modificando la estructura de la barrera epitelial, transportando los microorganismos desde las placas de Peyes a los ganglios linfáticos mesentéricos. Aunque, se ha visto, que las células dendríticas del intestino son capaces de contener un mínimo número de bacterias comensales vivas en los ganglios linfáticos mesentéricos, éstas, abren las zonas de oclusión entre enterocitos adyacentes, son capaces de proyectar dendritas al exterior del epitelio y captar células viables, pero preservan la integridad de la barrera intestinal mediante la expresión de las proteínas que integran las zonas de oclusión, como se muestra en la **imagen 4** (19).

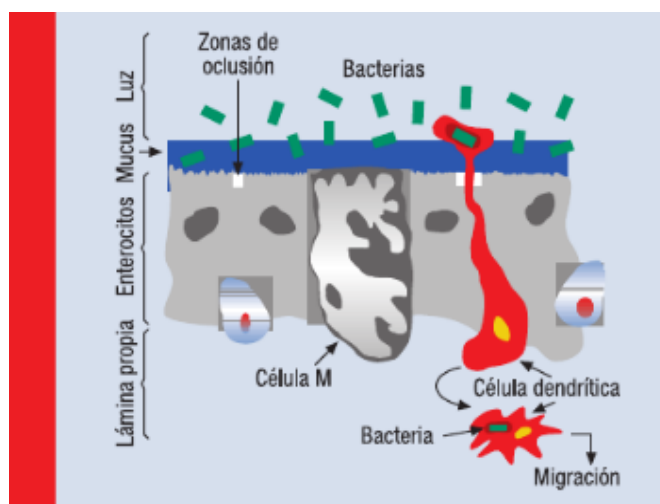


Imagen 4. Representación del mecanismo por el que las bacterias comensales del intestino pueden atravesar la barrera epitelial mediante interacción con las células dendríticas. Tomado de J.M. Rodríguez, y col. (19)

Una vez creada la unión con la célula dendrítica, las bacterias del intestino podrían distribuirse por mucosas diferentes a las del aparato digestivo, mediante la circulación de linfocitos a través del sistema linfoide, pudiendo llegar al tracto respiratorio, al genitourinario o a la glándula mamaria lactante, es de este modo, como queda establecida la ruta entero-mamaria que se establece durante los últimos meses de embarazo así como en la lactancia (19).

5.3. Composición de la leche materna y beneficios en la microbiota del neonato

El recién nacido posee un sistema gastrointestinal aún inmaduro, éste irá adquiriendo su desarrollo a lo largo de los primeros años de vida. La dieta, entre otros factores podrá modular la microbiota intestinal del bebé.

La leche materna es de suma importancia para el correcto desarrollo de la microbiota intestinal, siendo la única fuente de nutrientes recomendada para los neonatos.

La leche humana es el alimento por excelencia del recién nacido, además de, cooperar en el desarrollo de la microbiota intestinal y favorecer la maduración del sistema inmune del lactante, influye en las vías metabólicas apoyando en el crecimiento del bebé.

Existen algunas especies de bacterias aisladas de la leche materna que se consideran probióticas (*L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. fermentum* o *E. faecium*).

Recientemente, se ha visto que las bacterias lácticas aisladas de la leche materna parecen mostrar gran interés por adherirse a las mucosas produciendo sustancias antimicrobianas (15).

Streptococos, *Staphylococos* y *Escherichia Coli*, bacterias presentes en la leche materna ayudan a disminuir la incidencia de patógenos en recién nacidos de alto riesgo expuestos a ambientes hospitalarios.

Es importante destacar que, la leche humana, es la fuente mayoritaria de bacterias comensales para el intestino del recién nacido, siendo las bacterias del intestino uno de los estímulos fundamentales para el desarrollo del tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal, ayudando a la aparición de procesos antialérgicos y antiinfecciosos (15).

Se sabe, que los componentes bioactivos de la leche materna no son nutricionales, pero juegan un papel fundamental en la prevención de infecciones y en el mantenimiento del epitelio de la mucosa intestinal y en consecuencia, en el desarrollo del microbioma del lactante. Son producidos por la madre y se transfieren al infante a través de la leche (Tabla 2).

Tabla 2. Principales componentes bioactivos de la leche humana

Componentes bioactivos de la leche humana	
Antimicrobianos	Inmunoglobulinas (IgA secretora, IgM, IgG, Lactoferrina...
Factores de Crecimiento	Factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento similar a la insulina...
Citoquinas, quimiocinas y factores antiinflamatorios	Factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, Interleucinas (IL-6, IL-7, IL-8, IL-10)
Hormonas	Leptina, Grelina...
Enzimas digestivas	Amilasa, lipasa...
Transportadores	Lactoferrina...
Oligosacáridos y Glicanos	Oligosacáridos de la leche humana (HMO)...

Tabla 2. Principales Componentes bioactivos de la Leche Humana.

Elaboración Propia (20) (21) (22) (23) (24)

Proteínas Lácteas: Lactoferrina

La lactoferrina es una proteína glicosilada del suero de la leche humana, posee múltiples funciones beneficiosas (antiviral, antifúngica y antimicrobiana).

Se ha evidenciado la capacidad de la lactoferrina para promover el crecimiento de bacterias probióticas como bifidobacterias y lactobacilos.

La lactoferrina se une fuertemente a dos átomos de hierro, restringiendo así la disponibilidad del hierro para el crecimiento de bacterias en las primeras etapas de la vida, además interfiere positivamente en la absorción de hierro del recién nacido (20).

Se ha evidenciado que la Lactoferrina promueve el crecimiento de bacterias probióticas, regulando de este modo la homeostasis del intestino (21).

La cantidad de Lactoferrina presente en la leche humana, será diferente en función de la etapa de lactancia de la madre. En el calostro su concentración es mayor (5,0 a 6,7mg/mL) y va

disminuyendo lentamente hasta alcanzar el primer mes de lactancia, presentando una concentración en la leche madura inferior (0,2 a 2,6mg/mL) (23)

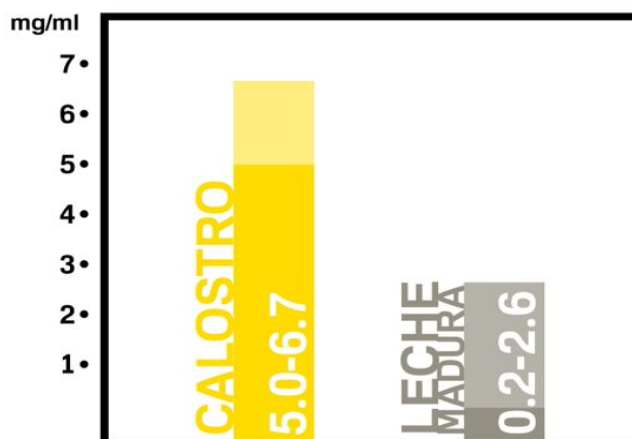


Imagen 5. Concentración de Lactoferrina en Calostro y Leche madura

Inmunoglobulinas

En la leche materna se presentan varios tipos de Inmunoglobulinas, glicoproteínas producidos por linfocitos B maduros. Nos encontramos con varios tipos de anticuerpos: IgA, IgM, IgG, proporcionando inmunidad pasiva frente a infecciones en el neonato. Encontrándose en diferentes proporciones, la IgA es la que se encuentra en una concentración mayor, entre 90-95%, la IgM representa entre el 2% y el 5%, siendo la IgG la que se encuentra en menor proporción, 1%.

La IgG es el único de los anticuerpos mencionados que puede atravesar la placenta y por tanto proporcionar al feto protección uterina, aunque también se ha visto que se produce en la glándula mamaria, estando presente en el calostro, y añadiendo una importante protección inmunológica necesaria para el lactante. Por el contrario, la IgA e IgM no pueden atravesar la placenta, por lo que, solo podrán proporcionar protección al lactante a través de la leche materna (21).

Como se ha mencionado, la Inmunoglobulina A es la que se encuentra en mayor concentración en leche humana, generalmente se encuentra en la forma, sIgA, es decir, dos moléculas de IgA unidas en la glándula mamaria, al separarse, se libera a la leche materna, siendo consumida por el lactante. Promueve la homeostasis intestinal ya que previene las respuestas inflamatorias inapropiadas a microbios patógenos y antígenos nutricionales.

La única fuente de sIgA durante el primer mes de vida es la leche humana, ya que, el recién nacido aun no posee células plasmáticas funcionales, está presente en concentraciones de 12mg/ml en el calostro, llegando a 1g/l en la leche madura (11)(21).

Oligosacáridos

Otro de los compuestos bioactivos presentes en la leche materna son los **Oligosacáridos**, siendo el tercer componente mas abundante en la leche humana (después de la lactosa (70g/L) y las grasas (40g/L)). Se sintetizan en la glándula mamaria, teniendo como núcleo la lactosa y reciben el nombre de oligosacáridos de la leche humana (HMO) (22). Su cantidad varía en función de la mujer y según el momento de la lactancia en el que se encuentre. Por lo general, la concentración de HMO es mayor en las primeras etapas de lactancia (calostro) y va disminuyendo gradualmente (leche madura) (25), en madres que han dado a luz de forma prematura, la concentración de HMOs es más elevada frente a madres que han dado a luz a término (26).

Concentración de bioactivos en Leche materna

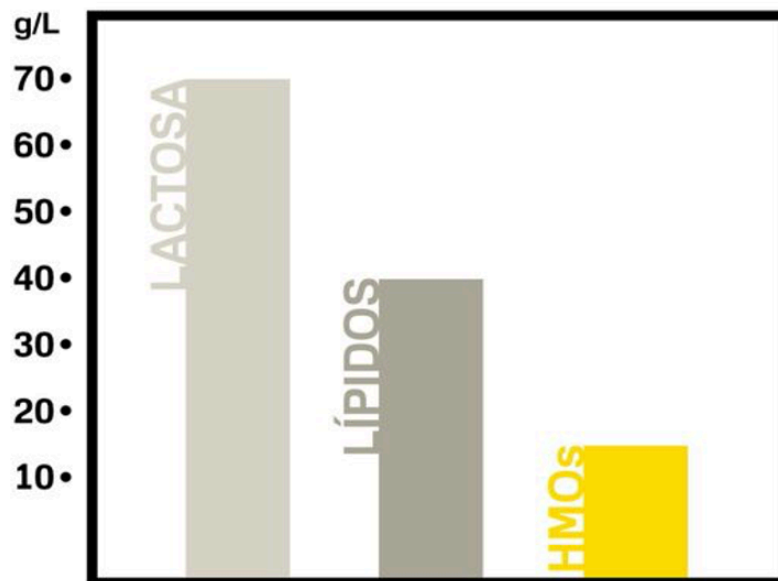


Imagen 6. Concentración bioactivos en Leche materna (22). Elaboración propia

En la leche materna, se han identificado más de 200 tipos de Oligosacáridos diferentes, se componen de la unión de galactosa y N-acetilglucosamina a la lactosa además de la incorporación de fucosa y ácido siálico, los cuales determinan la clasificación entre oligosacáridos neutros y ácidos (22).

Una de sus funciones fundamentales es que se les considera prebióticos (son el primer alimento para la microbiota intestinal tras el nacimiento), ya que no son digeridos ni absorbidos, es decir, pasan intactos al intestino delgado y alcanzan el colon, por tanto, hablamos de fibra soluble. Son prebióticos aquellos oligosacáridos que contienen entre 3-30 moléculas de monosacáridos unidos por enlaces glucosídicos tipo β . En la leche humana nos encontramos con β -galactooligosacáridos, lactosa y ácido siálico, todos ejerciendo también un efecto prebiótico (26).

Además de su efecto prebiótico, los HMOs tienen:

- Efecto **bifidógeno** ya que dan forma a la composición de la microbiota intestinal del neonato, modificándose en función del consumo de bacterias comensales. Se cree que son la fuente prioritaria de energía para la flora intestinal de los bebés alimentados a través de leche materna ya que estimula el crecimiento de la microbiota caracterizada por bifidobacterias y, en menor cantidad, por lactobacilos. El lactobacilo fermenta la lactosa convirtiéndola en ácido láctico que combinado con bajos pH favorece el desarrollo del *Lactobacillus bifidus* (25).
- Efecto **antimicrobiano**, previniendo la adhesión de patógenos o inactivando las toxinas en el epitelio intestinal gracias a que presentan estructuras análogas a las de receptores superficiales de las células epiteliales, de tal manera que actúan como pseudo-receptores en el lumen, fijando y facilitando su eliminación en las deposiciones y así previniendo episodios infecciosos, evitando la enfermedad (25).
- Favorecen la absorción de los **minerales**, los HMO se unen a los minerales impidiendo su absorción en el intestino delgado, por tanto, llegan al colon donde se liberan y se absorben (calcio, zinc, magnesio e hierro) (25)(27).
- Juegan un papel fundamental en el **desarrollo cerebral**, ya que el ácido siálico promueve el desarrollo del cerebro, la transmisión neuronal y la sinaptogénesis (25).

Cuando la leche materna no es una opción para alimentar al bebé y hay que recurrir a las fórmulas lácteas, éstas deben proporcionar los nutrientes adecuados para el correcto desarrollo del recién nacido. Como se sabe, las fórmulas lácteas destinadas a bebés no son idénticas a la leche materna. Hay muchas opciones, aunque predominantemente las fórmulas lácteas se obtienen a través de la leche de vaca, existiendo diferencias significativas en cuanto a la composición y cantidad de grasas, proteínas, minerales y vitaminas. La leche procedente de vaca contiene menores niveles de lactosa y mayores niveles de caseína. Además, las fórmulas lácteas carecen de las bacterias presentes en la leche humana, por lo que se le añaden exógenamente prebióticos para el crecimiento de bacterias intestinales en el recién nacido. En el caso de los

Oligosacáridos, los aprobados para incluirlos en la leche de fórmula, incluyen Fructooligosacáridos (FOS), Galactooligosacáridos (GOS), povidexrosa (PDX), lactulosa (LOS) e inulina (11).

En un estudio realizado por Arslanoglu y colaboradores, se concluyó que los lactantes que recibieron FOS de cadena larga y fórmulas lácteas suplementadas con GOS de cadena corta, tuvieron menos procesos infecciosos del tracto respiratorio superior, así como, menos infecciones que requerían tratamiento con antibióticos (11).

Las principales bacterias que encontramos en el intestino de los niños lactantes nacidos a término y principales consumidoras de los HMO son *Bifidobacteria* y *Bacteroidetes*, pero, se ha demostrado que en niños lactantes prematuros no son tan frecuentes a no ser que se les administre exógenamente en forma de probióticos. En niños prematuros, se ha observado una prevalencia mayor de enterocolitis necrotizante (NEC), teniendo los amamantados con leche materna una prevalencia menor que los alimentados a base de fórmulas lácteas. Se ha demostrado en estudios realizados en ratas, que los HMO contribuyen a proteger al bebé amamantado con leche materna de la enterocolitis necrotizante (26).

Hormonas de la Lecha Materna:

En la leche humana existen numerosas hormonas que presentan efectos positivos a nivel vascular, nervioso, endocrino e intestinal.

La concentración hormonal suele ser mayor en el calostro e ir disminuyendo a lo largo de la lactancia.

Nos encontrarnos con hormonas como: Leptina, grelina, oxitocina, tiroxina, cortisol, etc. entre otras.

La Leptina es un péptido, formado por la unión de 146 aminoácidos, se sintetiza en el adipocito aunque se puede encontrar en otros órganos y tejidos como hipófisis, hipotálamo, placenta, mucosa gástrica, músculo esquelético y el epitelio mamario (24).

Recientemente, se ha observado, que la leptina juega un papel fundamental durante la gestación, teniendo, además, efectos sobre la lactancia materna. Su influencia inicia en la pubertad participando en la regulación del eje neuro-endocrino-hipotálamo-hipófisis-ovario, activando hipotálamo e hipófisis y a la vez inhibiendo la función ovárica (24).

Durante la gestación, es la placenta la encargada de la producción de leptina y ésta controla la ingesta de alimentos así como, la homeostasis energética (24).

La lactancia materna actúa como mecanismo protector ante algunos tumores, como puede ser el cáncer de mama, ya que, previene el acúmulo de leptina, que, en niveles elevados (exceso

de grasa) promueve estos tipos de tumores, es por esto, que son más frecuentes en mujeres con obesidad (24).

Además, cabe destacar, que durante la lactancia, los niveles de la hormona leptina se encuentran asociados a un descenso de la depresión así como de la ansiedad postparto (24)

5.4. Beneficios de la lactancia materna Vs lactancia mediante fórmulas lácteas

La leche materna es el alimento ideal, óptimo e inigualable para el recién nacido ya que se adapta a las características digestivas del bebé así como a las necesidades nutricionales y de crecimiento en función del tiempo del lactante (1).

El recién nacido alimentado a través de leche materna posee un microbioma con menor diversidad, menor cantidad de bacteroidetes y firmicutes y mayor cantidad de proteobacterias en comparación con los recién nacidos alimentados con fórmulas lácteas (22). Se muestran las diferencias de forma gráfica en el Diagrama 2.

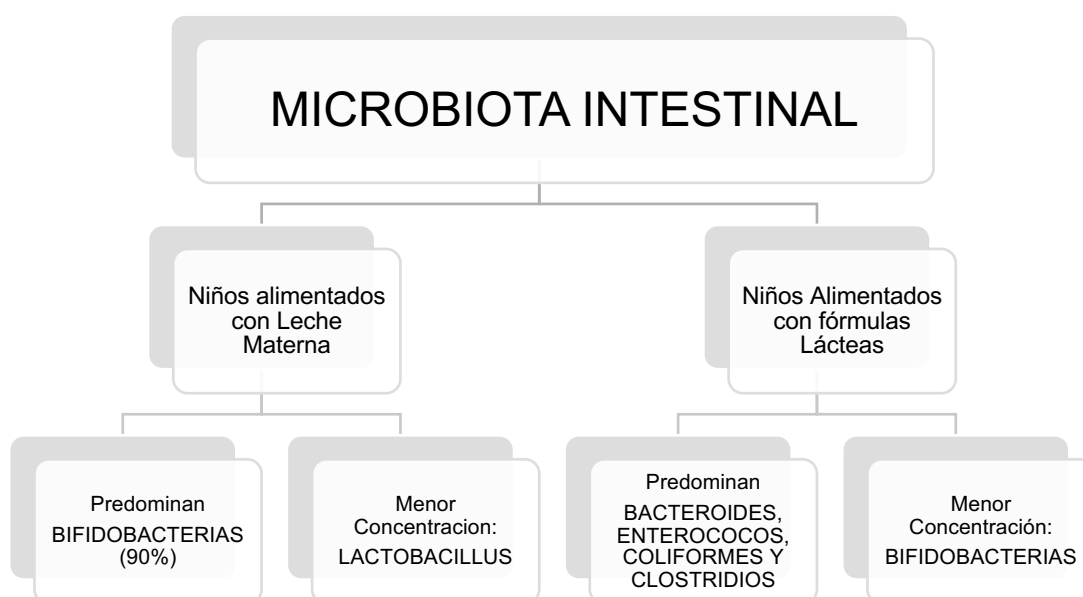


Diagrama 2. Diferencias en microbiota intestinal. Elaboración propia

La lactancia materna exclusiva, es decir, aquella en la que no se incluye alimentos sólidos ni otros líquidos ha demostrado que disminuye en el recién nacido el riesgo de:

- Enfermedades infecciosas: Se ha visto que los bebés alimentados con lactancia materna exclusiva han disminuido la probabilidad en un 64% de contraer **infecciones**

gastrointestinales inespecíficas, durando el efecto protector hasta dos meses post-lactancia. En cuanto a **enfermedad febril aguda**, también se ha evidenciado que la lactancia materna exclusiva es un factor protector, así como, en cuanto a las **infecciones respiratorias**, los niños alimentados con leche materna exclusiva los primeros seis meses de vidas reducen en 15 veces la mortalidad por neumonía en comparación con los alimentados con fórmulas lácteas, además, los niños a los que se introdujo fórmula complementaria entre los 6 y 23 meses poseen el doble de probabilidad de mortalidad por neumonía frente a los niños que mantuvieron la lactancia materna hasta los 2 años de vida (28).

- Alergias: Existen estudios que confirman la beneficiosa protección de la lactancia materna frente a la aparición de procesos alérgicos en niños, se ha demostrado que niños amamantados exclusivamente con leche materna al menos durante los 3 primeros meses de vida, reducen el riesgo de presentar dermatitis atópica.

Chu y col. estudiaron la relación entre los niños nacidos mediante cesárea sin indicación médica con padecer asma, se vio que el riesgo disminuía en niños amamantados con leche materna durante al menos los seis primeros meses de vida (29).

- Obesidad, diabetes y riesgo cardiovascular: Aunque existe cierta controversia, se ha evidenciado que la lactancia materna presenta un factor protector frente a la obesidad, diabetes y riesgo cardiovascular (hipertensión y dislipemias). Se ha visto que la comunidad microbiana de la leche humana de las madres con un índice de masa corporal (IMC) elevado es menos diversa, presentando una concentración inferior de *Bifidobacterium* a los 6 meses post-parto y una mayor concentración de *Lactobacillus* y *Staphylococcus*. Además, la leche materna de madres con obesidad/sobrepeso contiene marcadores metabólicos e inflamatorios (Leptina, insulina, glucagón, IL-6, TNF- α), pudiendo afectar a la configuración del microbioma intestinal del niño.

Como se ha descrito en apartados anteriores, la leche humana contiene una elevada proporción de oligosacáridos (HMO), los cuales no son digeribles y actúan como prebióticos, sabemos lo beneficiosos que resultan ser para los recién nacidos y hasta ahora no se han incorporado (exactamente de la misma manera) en las fórmulas lácteas infantiles. Existen algunas fórmulas lácteas que presentan ciertos oligosacáridos (diferentes a los HMOs), que ayudan a estimular el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos, reduciendo el crecimiento de patógenos.

A continuación, se expone en la tabla 3 una comparativa de nutrientes presentes en la leche materna y en las fórmulas lácteas adaptadas para recién nacidos:

Tabla 3. Composición de Leche Materna, Fórmulas Lácteas y leche de Vaca

Nutrientes	Leche Materna (Madura)	Fórmulas Lácteas de inicio	Leche de Vaca
Agua	88	100	88
Energía (Kcal/100ml)	70	66	69
Lactosa (g/100ml)	7,3	7,1	4,8
Proteínas Totales (g/100ml)	0,9	1,2	3,3
Caseína (g/100ml)	0,25	0,49	2,73
Lactoalbúmina (g/100ml)	0,26	-	0,11
B- Lactoglobulina (g/100ml)	0	-	0,36
Lactoferrina (g/100ml)	0,17	-	trazas
Lisozima (g/100ml)	0,05	-	trazas
IgA (g/100ml)	0,14	-	0,003
Grasas totales (g/100ml)	4,2	3,5	3,8
Ácido Linoleico (% de la grasa)	8,3%	423mg	1,6%
Colesterol (mg/100ml)	16	-	23
Calcio (mg/100ml)	28	54mg	125
Fósforo (mg/100ml)	15	35mg	96
Magnesio (mg)	3	5,9mg	13

Sodio (mg)	15	25mg	49
Potasio (mg)	58	83mg	152
Cloro (mg)	40	59mg	-
Tiamina	0,016mg	0,06mg	0,038mg
Riboflavina	0,035mg	0,20mg	0,162mg
Niacina (mg)	0,2	0,43mg	0,084
Ácido Fólico (ng)	5,2	17 µg	-
Vitamina B6 (ng)	28	0,05 µg	0,042mg
Biotina (ng)	0,6	1,5 µg	-
Ácido Pantoténico (ng)	225	0,40mg	-
Vitamina B12 (ng)	26	1,5 µg	0,36 µg
Ácido Ascórbico o Vitamina C (ng)	4	17mg	1,4mg
Vitamina A (ng)	47	65 µg	31 µg
Vitamina D (ng)	0,004	1,4 µg	0,01 µg
Vitamina E (ng)	315	1,2 mg	
Vitamina K (ng)	0,21	5 µg	0,34 µg

Tabla 3. Composición de Leche Materna, Fórmulas Lácteas y leche de Vaca, elaboración propia, adaptado de (30)(31)(32)

5.5. Componentes maternos que afectan a la microbiota de la Leche humana

Es sabido que los niños que han sido alimentados a base de leche materna exclusiva presentan mayoritariamente *Bifidobacterium spp.* en su intestino, mientras que aquellos niños que han sido alimentados a través de fórmulas lácteas infantiles tienen un predominio de *estafilococos*, *Bacteroides*, *clostridios*, *enterococos*, *enterobacterias* y, presentan menor cantidad de especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. (29)

Son conocidos múltiples componentes maternos que pueden influenciar la microbiota intestinal del recién nacido, algunos de ellos pueden verse reflejados en la **Imagen 7**.

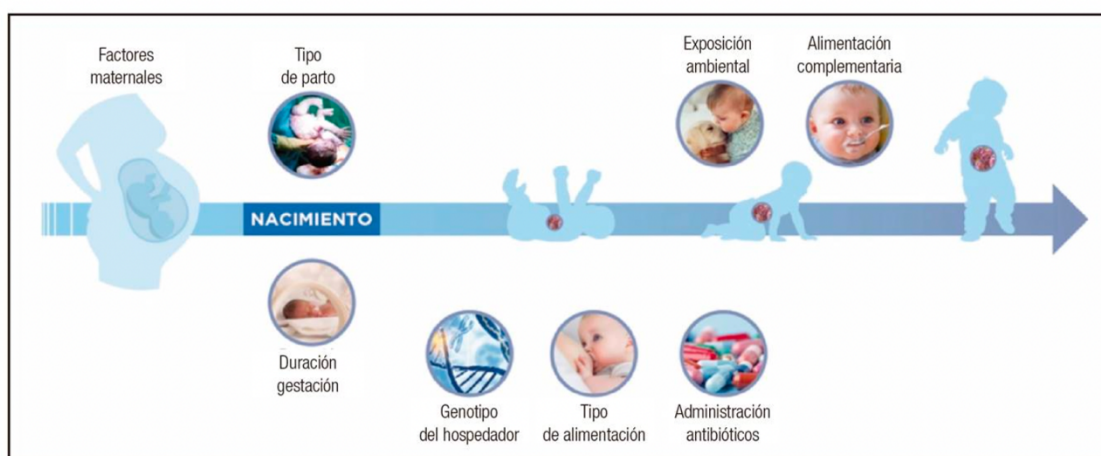


Imagen 7. Factores influyentes en la colonización y el desarrollo de la microbiota intestinal en el niño, tomado de Aznar AM y Col. 2019 (33).

La duración del embarazo, el modo de parto, la alimentación mediante lactancia materna, la exposición a mascotas, el uso de antibióticos, entre otros, son factores que afectan al microbioma intestinal infantil.

Se sabe, que la microbiota del niño se establece durante los primeros años de vida, por lo que el recién nacido debe recibir una alimentación con todos los nutrientes necesarios a través de la leche materna o mediante fórmulas lácteas infantiles. En el caso de ser **alimentados** con leche humana, la composición del microbioma de la leche materna puede cambiar según la dieta materna, ingesta calórica de la madre, según el índice de masa corporal de la madre, según el tipo de parto (cesárea o vaginal) y también es importante tener en cuenta el sexo del neonato. Una vez introducida la alimentación complementaria se aprecia una transformación del microbioma, aumentando en mayor medida *Enterobacteriaceae* y *Enterococcus* (34).

Se ha estudiado la asociación entre el **modo de parto** y la disbiosis del microbioma intestinal del recién nacido, observándose que los infantes nacidos a través de cesárea están menos

expuestos a bacterias vaginales y fecales de la madre, por lo que su diversidad microbiana es menor en cuanto a *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Lactobacillus* (35).

En un estudio de cohorte, realizado por la Universidad de Cork, INFANTMET, se observó en 192 muestras de recién nacidos la evolución de su microbiota intestinal, desde el momento del parto hasta las 24 semanas. Se demostró, que los niños nacidos mediante parto natural (vaginal) y con el embarazo a término, su microbiota permanecía estable, teniendo en cuenta tanto los phylum como los géneros. Por el contrario, los niños nacidos a término pero mediante cesárea presentaban una microbiota con elevadas cantidades de *Firmicutes* y una proporción disminuida de *Actinobacteria*, a los siete días tras el parto, aunque pasadas ocho semanas la microbiota de los nacidos vía vaginal y mediante cesárea era cada vez mas similar, hasta alcanzar la semana 24, en el caso de los niños nacidos de forma prematura, mostraron mayor cantidad de *Proteobacteria*, en comparación con los niños nacidos tras un embarazo a término (34).

En este mismo estudio, tras un análisis metabolómico en muestras de orina, se indicó que los niños nacidos antes de tiempo y mediante cesárea presentaban un perfil de metabolitos diferente de aquellos niños que llegaron hasta el final del embarazo, dando igual el modo de nacimiento (vaginal o cesárea) (34).

Se comprobó que los niños convivientes con **animales** con pelo de interior, tienen menos probabilidad de presentar atopía y asma, observando que los niños que habitan en casas con mascotas presentan una microbiota intestinal más diversa (35).

Otro de los factores que pueden alterar la microbiota del recién nacido es el uso de **antibióticos** durante el embarazo y en el recién nacido, se ha estudiado una asociación entre el uso de antibiótico y enfermedades crónicas (asma, diabetes, obesidad infantil, etc.), además de causar disbiosis, disminuyendo la variabilidad de la diversidad intestinal (36).

6. IMPLICACIONES DE MEJORA

La importancia de la alimentación a través de leche materna exclusiva en niños hasta 6 meses está ampliamente reconocida, sobre todo en los países desarrollados.

En los últimos años ha aumentado el número de niños alimentados con leche materna, pero aún nos encontramos lejos de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.

Desde mi punto de vista, las estrategias de apoyo a la alimentación con leche materna deben evaluarse según las necesidades de cada población, además, en España ni siquiera existe un sistema de monitorización y seguimiento de la lactancia materna, lo cual debería implementarse, y así, de este modo, podrían verse aumentadas las tasas de inicio y prolongación de la lactancia materna exclusiva.

Debería existir un equipo multidisciplinar que colabore en una buena instauración de la lactancia materna, así como, una buena educación nutricional que ayude a las mujeres a una correcta adherencia a la misma, informándolas y enseñándoles los beneficios para ellas y para el infante cuando la alimentación se hace a través de una lactancia materna exclusiva hasta al menos los seis primeros meses de vida del bebé.

Uno de los puntos a mejorar podría ser un mayor apoyo social y laboral a las madres que alimentan con lactancia materna, ya que en una gran cantidad de casos se ven amenazadas laboralmente por lo que deciden abandonarla.

7. CONCLUSIONES

Después de la realización de este Trabajo Fin de Grado sobre la Influencia de la lactancia materna en la microbiota intestinal del recién nacido, podemos concluir que:

- La nutrición es clave para la modulación de la microbiota intestinal del recién nacido, por tanto, la lactancia materna es el factor principal para el inicio y el desarrollo de la microbiota intestinal del neonato, proporcionando cantidad suficiente de bacterias que serán beneficiosas para disminuir la probabilidad de que el recién nacido se infecte, ayudando en la participación de las funciones metabólicas, así como al desarrollo del sistema inmune del infante.
- La Leche materna es el alimento por excelencia del recién nacido, además de ser completo desde el punto de vista nutritivo o inmunológico, también proporciona al recién nacido una protección microbiológica, ya que, al no ser estéril, proporciona bacterias mutualistas mientras dure el periodo de lactancia.
- Existe una ruta entero-mamaria endógena, en la que las bacterias del intestino de la madre pueden alcanzar la glándula mamaria para que, a través de la lactancia alcancen el intestino del recién nacido, por lo que, la microbiota del intestino materno puede afectar de manera directa a la microbiota del lactante.
- La leche materna está compuesta por numerosos componentes bioactivos beneficiosos para la salud del recién nacido. Los oligosacáridos de la leche humana son el primer prebiótico natural que consume el neonato, por lo que, las diferencias en la composición de los HMOs afectarán a la colonización intestinal por grupos bacterianos individuales.
- Se ha observado que, los niños amamantados a base de leche materna reducen su incidencia de padecer alergias, asma e incluso NEC y diarreas infecciosas en lactantes.
- Los niños alimentados con fórmulas lácteas poseen cambios en su microbiota asociados con obesidades, en contraposición a, los niños amamantados con leche materna ya que parece tener un efecto protector y la microbiota beneficia este efecto.
- Se ha comprobado que los recién nacidos alimentados con leche materna, suelen tener una mejor resistencia a la enfermedad durante su primer año.

- El Índice de masa corporal materno, el modo de parto, la edad gestacional, la convivencia con mascotas, el uso de antibióticos, etc. tienen efectos significativos en la composición de la microbiota en la edad temprana del recién nacido.

De acuerdo con todos los beneficios proporcionados por la leche humana, ésta debe ser la dieta principal del neonato, en el caso de que no pueda serlo y tenga que alimentarse a base de fórmulas lácteas es importante intentar mejorarlas, con el fin de promover la salud del neonato y de este modo, obtener beneficios a corto y largo plazo. Si podemos optimizar los microbios beneficiosos, esto llevaría a una menor mortalidad, menor uso de antibióticos y por tanto a una menor resistencia a estos, tasas disminuidas de NEC y sepsis.

Referencias Bibliográficas

1. J., Plaza Díaz A. GH. Microbioma Humano. Tratado de Nutrición. Bases moleculares de la nutrición. 3ª Edición. 2017. 493–512 p.
2. Segre JA. Metagenómica <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Metagenomica>.
3. Torrades S. Proteómica. El diseño molecular de la vida. *Ámbito Farm*. 2004;23.
4. Cos MG. Nuevos métodos de diagnóstico molecular Transcriptómica (mARN y miR). Gh Contin [Internet]. 2010;9(4):155–65. Available from: https://colombia.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/infografia-2-semana_andina.pdf
5. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev Cubana Pediatr*. 2018;90(1):94–110.
6. Sebastián JJ, Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Rev Española Enfermedades Dig*. 2017;110(1):51–6.
7. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10017):475–90. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)
8. C. Victora, R. Bahl, A. Barros, G.V.A Franca, S. Horton, J. Krasevec, S. Murch, M. J. Sankar, N. Walker and NCR. 10 datos sobre la lactancia materna [Internet]. 2017. Available from: <https://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/es/>
9. Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de pediatría. Lactancia Materna en Cifras: Tasas de inicio y duración de la Lactancia materna en España y en otros países [Internet]. 2016. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/201602-lactancia-materna-cifras.pdf>
10. Díaz MN, Ruzafa M, Ares S, Espiga I, De Alba C. MOTIVACIONES Y BARRERAS PERCIBIDAS POR LAS MUJERES ESPAÑOLAS EN RELACIÓN A LA LACTANCIA MATERNA (*) N Marta Díaz-Gómez (1), María Ruzafa-Martínez (2), Susana Ares (3), Isabel Espiga (4) y Concepción. *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. 2016;90:1–18. Available from: www.msc.es/resp
11. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients*. 2020;12(4):1–30.
12. Aguado Maldonado J. Gomez Papi A., Hernandez Aguilar M.T, Lasarte Velillas J.J. et al. Manual de Lactancia Materna. 2008. 63 p.

13. Scarlet salazar*, Mervin Chávez**, Xiomara delgado***, Tamara Pacheco Eudis Rubio****. *Lactancia Materna*. 2009;
14. Doare K Le, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front Immunol*. 2018;9(FEB).
15. Microbiota de la Leche Humana en Condiciones Fisiológicas
<https://webs.ucm.es/info/probilac/microbiota2.htm>.
16. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):647–54.
17. Cukrowska B, Biera JB, Zakrzewska M, Klukowski M, Maciorkowska E, Beghetti I, et al. Human milk's hidden gift: Implications of the milk microbiome for preterm infants' health. *Nutrients*. 2020;12(4):1–13.
18. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res* [Internet]. 2013;69(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2012.09.001>
19. Navarro W. La lactancia materna y sus propiedades microbioinmunológicas. *Rev del Cuerpo Médico Hosp Nac Almazor Aguinaga Asenjo*. 2011;4(1):63–6.
20. Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of maternal milk on the neonatal intestinal microbiome. *Nutrients*. 2020;12(3).
21. Thai JD, Gregory KE. Bioactive factors in human breast milk attenuate intestinal inflammation during early life. *Nutrients*. 2020;12(2):1–15.
22. Davis EC, Dinsmoor AM, Wang M, Donovan SM. Microbiome Composition in Pediatric Populations from Birth to Adolescence: Impact of Diet and Prebiotic and Probiotic Interventions. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2020;65(3):706–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06092-x>
23. Queiroz VA de O, Assis AMO, da Costa HR. Protective effect of human lactoferrin in the gastrointestinal tract. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(1):90–5.
24. Becerra Bulla F. Leptina y Lactancia materna: Beneficios fisiológicos. *Rev la Fac Med*. 2015;63(1):119–26.
25. Vandenas Y, Berger B, Carnielli VP, Ksiazek J, Lagström H, Luna MS, et al. Human milk oligosaccharides: 2'-fucosyllactose (2'-FL) and lacto-n-neotetraose (LNnT) in infant formula. *Nutrients*. 2018;10(9).
26. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human milk oligosaccharides: Health benefits, potential applications in infant formulas, and

- pharmacology. *Nutrients*. 2020;12(1):1–14.
27. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R, et al. Prebióticos; Concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutr Hosp*. 2015;31:99–118.
 28. Brahm P, Valdés V. Beneficios de la lactancia materna y riesgos de no amamantar. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(1):15–21.
 29. Cukrowska B, Bierła JB, Zakrzewska M, Klukowski M, Maciorkowska E. The relationship between the infant gut microbiota and allergy. The role of *Bifidobacterium breve* and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life. *Nutrients*. 2020;12(4).
 30. Valdés V. LA LECHE HUMANA, COMPOSICION, BENEFICIOS Y COMPARACIÓN CON LA LECHE DE VACA. Ed C Shellhorn Minist Salud, UNICEF, Chile. 1995;
 31. Vitaminas y Minerales de las diferentes leches [Internet]. Available from: https://www.lechepuleva.es/la-leche/vitaminas-minerales-diferentes-leches#la_leche_de_vaca
 32. Sistema Integral de Información de Comercio Internacional. Ficha Comercial. Siicex [Internet]. 2020;1–8. Available from: http://www.siicex.gob.pe/siicex/portal5ES.asp?_page_=172.17100&_portletid_=sfichaproductoinit&scriptdo=cc_fp_init&pproducto= 145 &pnomproducto= Palta
 33. Aznar AM. Los primeros mil días: una oportunidad para reducir la carga de las enfermedades no transmisibles. *Nutr Hosp*. 2019;36:218–32.
 34. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017;5(1):1–18.
 35. Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, Johnson CC, Zoratti E. Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(4).
 36. Cortes-Macías E, Selma-Royo M, García-Mantrana I, Calatayud M, González S, Martínez-Costa C, et al. Maternal Diet Shapes the Breast Milk Microbiota Composition and Diversity: Impact of Mode of Delivery and Antibiotic Exposure. *J Nutr*. 2021;151(2):330–40.