

## 4. ECONOMÍA Y POLÍTICA

### Leche humana contra la enterocolitis necrosante

Sandra Ramírez<sup>1</sup>, Eleanor Gutiérrez<sup>1</sup>, Patricia Cruz<sup>1</sup>, Miriam Aguirre<sup>1</sup>, Giovanna Arenas<sup>1</sup>, Jesús Mejía<sup>1</sup>, Dra. Montserrat López<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiantes de la Licenciatura en Nutrición de la Universidad de Guanajuato, Campus León, <sup>2</sup> Investigadora y Profesora de tiempo completo del Departamento de Medicina y Nutrición de la Universidad de Guanajuato. Contacto: Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Campus León. Universidad de Guanajuato.

Correo electrónico: [sg.ramirezsanchez@ugto.mx](mailto:sg.ramirezsanchez@ugto.mx)

**Palabras clave:** Leche humana, lactoferrina, NF-kB y enterocolitis necrosante

¿Alguna vez consideraste que la leche humana pudiera servir como algo más que un alimento? Se sabe que la leche humana (anteriormente llamada leche materna)<sup>1</sup> es el alimento más recomendado para los recién nacidos y lactantes por su contenido nutricional, es decir, por poseer la cantidad adecuada de hidratos de carbono, lípidos y proteínas, además de vitaminas (como vitamina A), oligoelementos (como calcio y hierro) y algunas otras partículas (como enzimas digestivas que ayudan en el proceso de transformación de los alimentos en el estómago, o inmunoglobulinas, proteínas que tienen la función de protegernos contra microorganismos extraños que ataquen el organismo para enfermarlo) que un lactante necesita para un correcto crecimiento y



Ilustración a. Lactancia materna. Autoría propia

contenida en la leche humana llamada “Lactoferrina”<sup>4, 5</sup>.

desarrollo<sup>2</sup>. Entonces, ¿la leche humana puede además de nutrir, proteger contra enfermedades?, la respuesta a la pregunta anterior es SÍ, y a continuación describiremos como lo hace, enfocándonos en una enfermedad particular de los recién nacidos prematuros llamada “Enterocolitis necrosante”<sup>3</sup>, enfermedad que puede prevenirse gracias a la acción de una proteína

Y... ¿qué es la enterocolitis necrosante?

La enterocolitis necrosante (ECN), es una enfermedad gastrointestinal que afecta principalmente a los recién nacidos prematuros (RNP)<sup>6, 7</sup>, que son aquellos que nacen antes de las 32 semanas de gestación y/o con un peso menor a 1.5 k, estos presentan mayor riesgo debido a la inmadurez de su tracto gastrointestinal (estómago e intestinos). Por cada 1000 niños que nacen, de 1 a 3 recién nacidos desarrollan ECN y de éstos, del 20 al 50% mueren<sup>6, 8, 9</sup>.

¿Cuál es la causa la ECN?

Existe una serie de factores que puede provocar la ECN. El tejido sano del intestino en conjunto con la microbiota (antes llamada flora intestinal) ayudan a un óptimo aprovechamiento de los nutrientes que proporcionan los alimentos hasta el momento de su eliminación<sup>7</sup>. En el caso de los bebés prematuros, la microbiota no está bien desarrollada, por lo que son más susceptibles a ser infectados. Al momento de preparar la fórmula láctea, ya sea para alimentar a los bebés vía oral o enteral, ésta se puede infectar por bacterias gram positivas, como Staphylococcus aureus, E. coli y Bacillus cereus. Las bacterias invaden las células del intestino, lesionando y provocando que éste se inflame. Esta inflamación promueve que se sigan liberando citocinas pro-inflamatorias. La constante liberación de estas sustancias ocasiona que la célula deje de absorber los nutrientes, lo que poco a poco va provocando un estado de desnutrición en el lactante, dejándolo sin fuente de energía para que el organismo mantenga sus funciones vitales, como la frecuencia cardiaca o regular la temperatura.

Sin nutrientes, la función de los sistemas comienza a decrecer llevando poco a poco a la muerte del lactante<sup>8</sup>.

¿Cuál es la sintomatología del lactante con ECN?

Los signos que se presentan son aumento del sueño profundo, se encuentra cansado o no se mueve mucho, respiración y temperatura corporal inestable, latidos lentos del corazón, inflamación abdominal, vómito, sangre en heces y se oscurece la piel de su vientre <sup>6, 7, 8</sup>.

Conociendo la leche humana

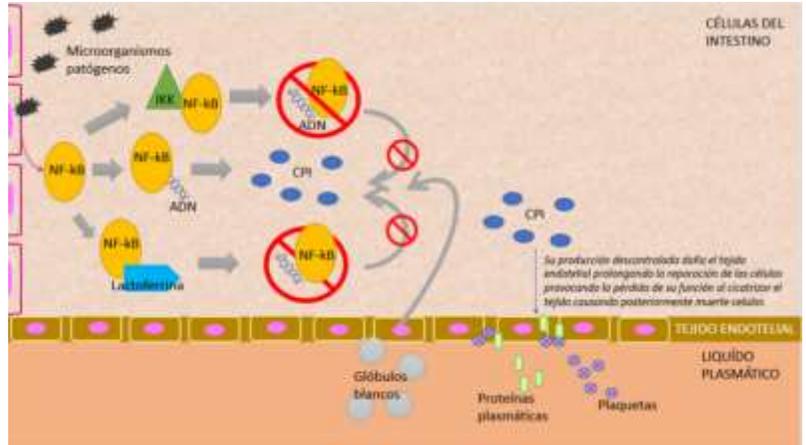
La leche humana (LH) es un fluido vivo, un alimento natural creado por la madre que brinda una “nutrición perfecta” para los recién nacidos y lactantes, debido a la relación en su contenido de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, así como vitaminas y oligoelementos<sup>10</sup>. Es un alimento muy completo, ya que todas las sustancias que la componen le otorgan propiedades que le sirven al recién nacido para prevenir algunas enfermedades en su primera etapa de vida y ayudar a que madure su sistema inmunológico<sup>10,11</sup>, sistema encargado de proteger y defender al organismo de enfermedades mediante diversos mecanismos, algunos adquiridos al nacer y otros que se van desarrollando a lo largo de la vida.

La LH proporciona los factores necesarios para que el recién nacido obtenga un óptimo crecimiento y desarrollo. Se ha comprobado que la lactancia humana (anteriormente llamada “lactancia materna”)<sup>1</sup> tiene relación en la disminución de la aparición de múltiples infecciones<sup>3</sup>. Uno de los componentes importantes de la LH que coadyuvan a esta función es la lactoferrina, la cual disminuye el riesgo de desarrollar ECN <sup>3, 4, 10</sup>.

La lactoferrina, es una proteína que es capaz de capturar en las células el hierro que se encuentra circulando en la sangre, para que al momento en el que ingresen algunas bacterias al organismo, éstas sean incapaces de reproducirse y/o sobrevivir por falta de hierro<sup>4</sup>. Debido a este mecanismo se le atribuye su propiedad antimicrobiana, otra de las funciones de la lactoferrina es regular la respuesta inflamatoria o respuesta inmunitaria<sup>3, 4, 5, 12</sup>, que es la manera en la que el organismo reconoce y se defiende a sí mismo contra bacterias, virus y otras sustancias ajenas que puedan causar algún daño, llamadas patógenos.

Entonces... ¿Cómo protege la lactoferrina de la LH contra la ECN?

La lactoferrina actúa sobre una estructura proteica llamada "factor de transcripción nuclear kappa B", abreviado con las siglas NF- $\kappa$ B<sup>4, 12</sup>. Esta estructura se ubica en el interior de las células del intestino y su función es producir citocinas proinflamatorias (CPI), proteínas que conducen la respuesta inflamatoria hacia las regiones de infección y lesión, también regulan la producción de otras citocinas que liberan



*Ilustración b. Intervención de la lactoferrina en el proceso inflamatorio (autoría propia)*

de otras citocinas que liberan sustancias llamadas interleucinas, éstas son las que producen un daño en el tejido. El factor de transcripción nuclear kappa B se encuentra unido a un complejo llamado IKK<sup>5, 13, 14</sup>, cuando se encuentra unido a este complejo no puede llevar a cabo su unión con el ADN para producir CPI, sin embargo cuando se une al ADN, se lleva a cabo la respuesta inflamatoria y los macrófagos, o glóbulos blancos especializados, fagocitan o se comen las células dañadas que provocan que el factor de transcripción nuclear kappa B se separe de su complejo dejándolo libre para que se una al ADN, comience la producción de CPI y liberación de interleucinas<sup>13</sup>. En algunos casos como en el de la ECN, no se tiene un adecuado control sobre esta respuesta<sup>8</sup>, lo que causa una inflamación crónica (constante) debido a la exposición excesiva a CPI que inhiben la reparación de las lesiones producidas en el tejido<sup>5</sup>.

**NF- $\kappa$ B:** factor de transcripción nuclear kappa B, **CPI:** Citocinas

La lactoferrina, sin embargo, controla la respuesta inflamatoria<sup>3, 4, 5</sup>, ya que inhibe la unión del factor de transcripción nuclear kappa B al núcleo para la formación de CPI, ejerciendo un efecto antiinflamatorio por la activación de glóbulos blancos y disminución en la liberación de CPI, reduciendo el reclutamiento de células inmunes (glóbulos blancos) en sitios inflamatorios y privando a los microorganismos patógenos de los iones de hierro. La deficiencia de lactoferrina resulta en una inflamación agravada y en el incremento de CPI<sup>5</sup>.

Por lo tanto, la evidencia científica sugiere que la lactoferrina podría ser un factor de protección ante el proceso inflamatorio; sin embargo, aún hacen falta investigaciones que expliquen con mayor claridad y profundidad su mecanismo de acción, ya que el

factor de transcripción nuclear kappa B tiene varias vías de activación que no se conocen completamente por el momento.

La lactancia materna es una práctica que se debe recobrar debido a que ha demostrado tener importantes beneficios que le permiten al recién nacido alcanzar un desarrollo óptimo con un riesgo menor a enfermedades. Cada vez son más los beneficios que se van descubriendo de los componentes de la leche humana y la influencia que tienen en la prevención del desarrollo de ciertas enfermedades tanto en la infancia como en la adultez, por lo que es necesario que este alimento se brinde de forma exclusiva hasta los 6 meses de vida, y que a partir de esta edad se extienda hasta los 2 años acompañada de una adecuada alimentación complementaria.

#### Referencias:

1. ILCA Style Guidelines for Written Professional Resources. ILCA [Internet] 2017 [citado 29 Jun 2019]. Disponible en: [https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/ILCA/e3ee2b6e-c389-43de-83ea-f32482f20da5/UploadedImages/Learning/Resources/ILCA%20Style%20Guidelines%20for%20Written%20Professional%20Resources%20\(2016\).pdf](https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/ILCA/e3ee2b6e-c389-43de-83ea-f32482f20da5/UploadedImages/Learning/Resources/ILCA%20Style%20Guidelines%20for%20Written%20Professional%20Resources%20(2016).pdf)
2. García-López R. Composición e inmunología de la leche humana. *Acta Pediatr Mex* 2011; 32 (4):223-230.
3. Verduci E, Banderali G, Barberi S, Radaelli G, Betti F, Riva E, et al. Epigenetic Effects of Human Breast Milk. *Nutrients* 2014; 6: 1711-1724; doi:10.3390/nu6041711
4. Valterlinda Alves de O. Queiroz<sup>1</sup>, V., Assis, A., Júnior, H. Protective effect of human lactoferrin in the gastrointestinal tract. *Rev Paul Pediatr* 2013;31(1):90-5.
5. Ye, Q., Zheng, Y., Fan, S., Qin, Z., Li, N., Tang, A. Lactoferrin Deficiency Promotes Colitis-Associated Colorectal Dysplasia in Mice. [PLoS One](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198881) 2014; 9(7)
6. Gasque, J. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. *Rev Mex de Pediatr* 2015; 82(5): 75-85
7. Pediatrix Medical Group. F12 Enterocolitis necrotizante (ECN). MEDNAX Services, Inc. 2011. Disponible en: [https://www.pediatrix.com/workfiles/medicalaffairs/es/F12\\_NEC\\_sp.pdf](https://www.pediatrix.com/workfiles/medicalaffairs/es/F12_NEC_sp.pdf)
8. Martínez, L. Análisis de los factores epidemiológicos y clínicos implicados en el desarrollo de la enterocolitis necrosante (Tesis Doctoral). Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad de Valencia 2015.

9. Montes, S., Carrasco, C. Necrotizing enterocolitis complicated with portal pneumatosis in a premature newborn. 2014 Case report. *Rev Med Hered.*; 25: 158-161.
10. Castro, J., Navarro, R., Solís, J., et al. Impacto de la pasteurización/liofilización en el contenido disponible de inmunoglobulinas en leche humana madura. Estudio de aplicación en bancos de leche humana en hospitales. *Nutr Hosp* 2017; 34(4):899-906. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3092/309252410021.pdf>
11. Gardner, A., Rahman, I., Lai, C., et al. Changes in Fatty Acid Composition of Human Milk in Response to Cold-Like Symptoms in the Lactating Mother and Infant. *Nutrients* 2017; 9, 1034. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622794/>
12. Woo Kim C, Hoon Lee T, Hyung Park K, Choi S, Kim J. Human lactoferrin suppresses TNF- $\alpha$ -induced intercellular adhesion molecule-1 expression via competition with NF- $\kappa$ B in endothelial cells. *FEBS letters* 2012; 586 (3): 229-234. doi: 10.1016/j.febslet.2011.12.011
13. Escárcega, R. El factor de transcripción nuclear kappa en las enfermedades humanas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48 (1): 55-60
14. Minekawa, R., Takeda, T., Sakata, M, Hayashi, M., Isobe, A., Yamamoto, T., Tasaka, K., Murata, Y. Human breast milk suppresses the transcriptional regulation of IL-1 $\beta$ -induced NF- $\kappa$ B signaling in human intestinal cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004 Nov;287(5):C1404-11
15. Mulligan, P., White, N., Monteleone, G., Wang, P., Wilson, J., Ohtsuka, Y., Sanderson, I. Breast Milk Lactoferrin Regulates Gene Expression by Binding Bacterial DNA CpG Motifs But Not Genomic DNA Promoters in Model Intestinal Cells. *Pediatr Res.* 2006; 59(5): 656-661