

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de factores inmunológicos en la leche de madres de lactantes con procesos infecciosos en curso

Bassino, Samanta María^{1*}; Castillo, Emilce Mabel¹; Romano, Sandra María¹; Moyano, María Isabel²; Calella, Romina²; Grucci, Sandra Fabiana¹

¹Servicio de Inmunoserología, Departamento de Bioquímica, Hospital Humberto J. Notti, Guaymallén, Mendoza, Argentina.

²Centro Lactancia Materna/Centro de Recolección de Leche Humana, Hospital Humberto J. Notti, Guaymallén, Mendoza, Argentina.

Contacto: Bassino, Samanta María, Hospital Humberto J. Notti, Bandera de los Andes 2603, Guaymallén, Mendoza, Argentina; samantabassino@hotmail.com.

Resumen

Introducción: el período neonatal es uno de los más vulnerables de la vida, debido a la inmadurez del sistema inmune, a las inadecuadas barreras mucosas y epiteliales y a la producción limitada de inmunoglobulinas. A pesar de esto, el recién nacido, por la transferencia de factores inmunes, que comienza en el útero y continúa durante el amamantamiento, logra protección contra infecciones, la estimulación del desarrollo de las barreras intestinales, la estabilización de la microbiota y la actividad inmune. El objetivo de este trabajo fue evaluar las variaciones en los componentes inmunológicos de la leche materna durante una infección del lactante. Materiales y métodos: la población estudiada incluyó lactantes febriles y controles (lactantes sanos). Se valoró la respuesta inmunológica desarrollada por la madre a través de la lactancia al recién nacido, usando como medio la leche. Se recolectaron 80 muestras controles y 83 casos entre junio y diciembre de 2018, en el Centro de Lactancia Materna del Hospital Pediátrico Dr. H. J. Notti, Guaymallén, Mendoza. Se estudiaron los niveles de inmunoglobulina A secretoria, interleuquina-6 e interleuquina-1 β . Resultados: se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos lactante enfermo/control, respectivamente (inmunoglobulina A secretoria: 86,86/55,68 mg/dl, $p=0,002$; interleuquina-6: 58,72/19,98 pg/ml, $p=0,001$; interleuquina-1 β : 14,90/ 3,30 pg/ml, $p=0,032$). Conclusiones: se pudo establecer una relación entre la leche materna y el estado de salud del recién nacido, lo que sugiere una interacción dinámica entre los bebés y sus madres que altera la composición de la leche.

Palabras clave: leche materna, citoquinas, inmunidad, inmunoglobulinas, neonato.

Abstract

Introduction: The neonatal period is one of the most vulnerable in life due to immaturity of the immune system, inadequate mucous and epithelial barriers and limited production of immunoglobulins. Despite this, by the transfer of immune factors that begins in the uterus and continues during breastfeeding, the newborn achieves protection against infections by stimulating the development of intestinal barriers, the stabilization of the microbiota and immune activity. The objective of this work was to evaluate the variations in the immunological components of breast milk during an infant infection. Materials and Methods: The study population included febrile infants and healthy infants (controls). The immune response developed by the mother through breastfeeding was evaluated using milk as a medium. Eighty control samples and 83 cases were collected at the Breastfeeding Center of the Pediatric Hospital Dr. H. J. Notti, Guaymallén, Mendoza, between June and December 2018. The levels of secretory immunoglobulin A, Interleukin-6 and Interleukin-1 β were studied. Results: Statistically significant differences were found between the sick and control infant groups respectively (Secretory immunoglobulin A: 86.86 and 55.68 mg/dL, $p=0.002$; Interleukin-6: 58.72 and 19.98 pg/mL, $p=0.001$; Interleukin-1 β : 14.90 and 3.30 pg/mL, $p=0.032$). Conclusions: The results allow establishing a relationship between breast milk and the health status of the newborn, which suggests a dynamic interaction between babies and their mothers that alters the composition of the milk.

Keywords: breast milk, cytokine, immunity, immunoglobulins, neonate.

Introducción

El período neonatal es uno de los más vulnerables de la vida. El mayor riesgo de infección se debe a la inmadurez del sistema inmunológico (SI). Las deficiencias del SI al momento del nacimiento incluyen barreras químicas y físicas incompletas, efectores inmaduros de la inmunidad innata e inflamación, producción limitada de inmunoglobulinas y funcionalidad incompleta de la cascada del complemento [1-4]

La leche humana constituye un aporte inmunológico para el Recién Nacido (RN) y el lactante en los primeros meses de vida. La transferencia de factores inmunes, que comienza en el útero y continúa con el amamantamiento, lo protege de infecciones y estimula la inducción de sus propias defensas [1,5].

La respuesta materna a una infección del niño a través de la leche humana no es completamente comprendida. Existe evidencia de que se producen cambios en los componentes inmunológicos en la misma, debido a factores tanto maternos como del RN. El flujo ductal retrógrado asociado con la eyección de la leche sería la ruta para la transferencia de patógenos desde la cavidad oral del niño a la madre vía el pezón, que podría estimular localmente una respuesta inmune en el pecho [4].

También la leche materna (LM) es fuente de receptores solubles, como *Toll Like Receptor* tipo 2, 3 y 5 (TLR) y CD14 soluble (sCD14), que funcionan como receptores de reconocimiento de patrones. En el lactante, las respuestas de TLR son modificadas mediante TLR solubles y sCD14, que llegan al recién nacido a través de la LM. La interacción de TLR solubles y sCD14 con otros factores bioactivos en la leche humana regula la acción de varias respuestas inflamatorias. Se describieron respuestas específicas en el reconocimiento de microbios mediante TLR sobre células epiteliales, monocitos, células dendríticas y células monocíticas de sangre periférica. Los lactantes que recibían leche de fórmula no exhibieron tales efectos [6].

En el hospital Pediátrico Dr. J. Notti, funciona el Centro de Lactancia Materna/Centro de Recolección de Leche Humana (CLM/CRLH), que integra la Red de Leche Humana de la Provincia de Mendoza donde las madres con bebés internados o ambulatorios, pueden extraerse leche. Sin embargo, las internaciones prolongadas, el desconocimiento del personal de salud sobre los beneficios de la lactancia materna en los pacientes enfermos y otros factores socioculturales llevan a que, muchas veces, la lactancia materna se vea interrumpida ocasionando un perjuicio para la nutrición del niño y el vínculo con su madre.

El propósito de nuestra investigación fue estudiar cómo varían los niveles de marcadores inflamatorios en respuesta a una infección del lactante, aportando conocimientos acerca de esta situación clínica. Esto podría incrementar el número de niños que aún enfermos continúan siendo amamantados, beneficiándose mediante la adquisición de los mediadores inmunológicos transferidos por la lactancia.

El objetivo general del trabajo fue comparar los niveles de inmunoglobulina A secretora (IgAs) y citoquinas proinflamatorias de la leche humana de madres de lactantes exclusivamente amamantados, que padecieran un cuadro infeccioso, y su potencial variación con respecto a madres de lactantes no enfermos, también con lactancia exclusiva, que hubieran acudido al Hospital Pediátrico Dr. H. J. Notti. Los objetivos específicos incluyeron medir los niveles de IgAs, citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 1 β (IL-1 β) y la interleuquina 6 (IL-6) presentes en la LM, así como comparar los valores obtenidos con leche de madres de lactantes sanos y con infección aguda.

Materiales y métodos

El trabajo se llevó a cabo en el hospital Pediátrico Dr. J. Notti, entre el CLM/CRLH y la Sección de Inmunoserología del Departamento de Bioquímica Clínica, desde junio del 2018 hasta mayo del 2019 y fue un estudio analítico, observacional, de casos y controles, según el criterio de clasificación de la Dirección de Investigación de Ciencia y Técnica del Ministerio de Salud de la Provincia de Mendoza.

Se obtuvieron muestras de leche entre junio y diciembre del 2018 de madres de 18 a 35 años de edad que hubieran dado a luz a un neonato de 37 a 42 semanas de gestación, y que consultaron y/o ingresaron al hospital o acudieron al CLM/CRLH del mismo, con sus hijos de 15 días a 6 meses de edad, amamantados con lactancia materna exclusiva (LME) y que presentaron fiebre, con o sin síntomas de infección, o estuvieran sanos. No se realizó ningún tipo de seguimiento posterior del RN. Tampoco se tuvo en cuenta la cantidad de veces que era amamantado. Se constató con la historia clínica el diagnóstico del cuadro infeccioso.

Criterios de inclusión: leche de madres sanas de 18 a 35 años de edad, que amamantan de forma exclusiva a sus hijos nacidos de término, de entre 15 días a 6 meses de edad y que presenten o no fiebre, con o sin signos de infección y que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión: madres que no den su consentimiento informado, que cursen procesos infecciosos agudos o crónicos, que hayan tomado antibióticos los últimos 30 días, o con enfermedad de base inmunológica.

En el caso de los lactantes, se excluyeron las madres de bebés prematuros (menores de 37 semanas de edad gestacional y/o bajo peso para edad gestacional al momento de la toma de la muestra), con síndromes genéticos, con signos de sepsis o gravemente enfermos, que requirieron alimentación parenteral, tratamiento con corticoides, inmunoglobulina intravenosa, cardiopatías congénitas, enfermedades quirúrgicas, déficit nutricional, que no succionaban o estaban complejizados (hemodinámicamente inestables).

Todas las madres fueron de la Provincia de Mendoza y todos los lactantes estuvieron descomplejizados (sin la aplicación de medidas de sostén, sin soporte respiratorio) y alimentados por LME.

El proyecto se realizó bajo la aprobación del Comité de

Tabla I. Características de las madres.

	Enfermos (n=75) Media ± DE	Control (n=82) Media ± DE	t (v)	p
Edad (años)	25,89 ± 6,28	29,05 ± 6,34	3,20 (161)	0,0017
IMC (Kg/m ²)	26,35 ± 5,32	26,11 ± 3,90	-0,33 (146)*	0,3720*

► IMC, índice de masa corporal; *corrección Satterthwaite; **test T Student; v, grados de libertad.

Ética del Hospital Dr. Luis C. Lagomaggiore y el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Pediátrico Dr. H. J. Notti. Todas las madres debieron aceptar y firmar el consentimiento informado para ser incluidas en el estudio. Posteriormente, uno de los integrantes del proyecto realizó una entrevista a cada madre. Se efectuaron preguntas siguiendo siempre el mismo orden y llenando al mismo tiempo el cuestionario confeccionado, a fin de poder definir las variables del estudio.

Las muestras de leche de las madres que aceptaron participar en el estudio fueron recolectadas por ellas mismas en el CLM/CRLH. Se rotularon bajo supervisión de enfermería consignando: nombre de la madre, fecha, la letra E, para el caso de las muestras de madres de lactantes enfermos, y la letra C, en el caso de las muestras correspondientes al grupo control.

Las muestras fueron centrifugadas durante 15 minutos a 6000 rpm. La capa grasa fue removida y la capa media se transfirió a tubos de ultracentrifugación, donde fueron centrifugados a 10000 g por 5 minutos. Luego, se separó y conservó la fase acuosa, almacenada a -20°C hasta el momento del análisis.

Los niveles de IgAs se evaluaron por nefelometría (Equipo BNProspect SIEMENS, límite de detección 2,12 mg/dl rango de concentración 1,32 - 400 mg/dl) y los de IL-1β e IL-6 por técnicas de ELISA (IL-1β: reactivo BD Biosciences BD OptEIA, límite de detección 0.8 pg/ml, rango de concentración 0-250 pg/ml; IL-6: reactivo BD Biosciences BD OptEIA, límite de detección 2.2 pg/ml, rango de concentración 0-300 pg/ml).

Los datos se analizaron con el programa InfoStat y los gráficos, con Microsoft Excel. Se utilizaron los estadísticos t de Student con la corrección de Satterthwaite, Chi-cuadrado (X²), Mann-Whitney-Wilcoxon (W), coeficiente de correlación R de Spearman. Las diferencias entre los grupos fueron evaluadas considerando una p < 0,05.

Resultados

Se obtuvieron 80 muestras de leche de madres sanas con hijos enfermos (casos) y 83 de madres sanas con hijos sanos (control). Se excluyeron 5 muestras en el grupo

de casos y una, en el grupo control, por presentar edades gestacionales extremas, por lo que quedaron un total de 75 casos y 82 controles.

Características de ambos grupos

Las muestras de los lactantes con fiebre y/o infección fueron tomadas, en promedio, a los 5 días (rango: 1-39 días) del inicio del pico febril y/o síntoma. El valor extremo de 39 días corresponde a un paciente con fiebre recurrente desde esa fecha. Las características de las madres de ambos grupos se presentan en las tablas I y II, las características de los lactantes, en la tabla III.

Comparación de los niveles de IgAs, IL-6 e IL1-β en la leche materna

La LM de lactantes enfermos tuvo niveles significativamente mayores (p < 0,002) de IgAs, en comparación con la del grupo control (Tabla IV). Se encontraron valores extremos, tanto en muestras de pacientes enfermos como del grupo control. El nivel de IL-6 también presentó alta dispersión por presencia de valores extremos. La LM de los lactantes enfermos presentó niveles significativamente mayores de esta proteína (p < 0,001), en comparación con los lactantes del grupo control (Tabla IV). Un resultado similar se obtuvo para la IL-1β, lo cual evidencia que el nivel de estas tres proteínas fue mayor en la leche proveniente de madres de niños enfermos que en la de las madres del grupo control.

Asociación entre IgAs, IL-6 e IL-1β en LM

Las correlaciones entre las proteínas (coeficiente R de Spearman) se muestran en la tabla 5, acompañadas de su nivel de significancia (p) (Tabla V). La correlación entre la IgAs y la IL-6 fue intermedia y significativa: R = 0,44 (p < 0,0001), lo que indica que existe una relación importante, pero de mediana intensidad entre estas dos variables (Figura 1). Debido a estos casos, no se puede concluir que siempre un aumento de la IL-6 esté asociado con un aumento en la IgAs.

La figura 1 presenta además la ecuación de regresión que relaciona el nivel de IL-6 con IgAs. El coeficiente de determinación es R² = 0,2575, lo que indica que la IL-6 determina o explica solamente 25,75% de la variación en la IgAs. El restante 74,25% puede deberse a factores no medidos o incertidumbre (azar).

La correlación entre la IgAs y la IL-1β fue muy baja y no significativa: R = 0,15 (p < 0,17), lo que indica que no existe relación entre estas dos variables.

Comparación del nivel medio de las proteínas de acuerdo con la categoría de índice de masa corporal (IMC)

Los valores relativamente elevados en estas proteínas ocurrieron independientemente de la categoría de IMC, por lo que no hubo evidencias para asociar estas variaciones con la obesidad de la madre.

Tabla II. Características de las madres de los lactantes.

	n (%) Enfermos	n (%) Control	χ^2 (v)	p
Categoría de IMC				
Delgadez	1 (1,33)	0 (0,00)	13,23 (5)	0,0213
Normal	38 (50,67)	34 (41,46)		
Sobrepeso	19 (25,33)	40 (48,78)		
Obeso I	13 (17,34)	3 (4,65)		
Obeso II	3 (4,00)	5 (5,11)		
Obeso III	1 (1,33)	0 (0,00)		
Hábito de fumar				
No	73 (97,33)	81 (98,78)	0,38 (1)	0,5385
Si	2 (2,67)	1 (1,21)		
Dieta				
Hábito omnívoro	74 (98,67)	81 (98,78)	2,00 (2)	0,3676
Hábito celiaco	1 (1,33)	0 (0,00)		
Hábito ovolacto-vegetariano	0 (0,00)	1 (1,21)		
Tipo de parto				
Vaginal	41 (54,67)	39 (47,56)	1,05 (1)	0,3064
Cesárea	34 (45,33)	43 (52,44)		
Escolaridad				
Nivel primario	27 (36,00)	29 (36,37)	15,31 (2)	0,0005
Nivel secundario	45 (60,00)	33 (40,24)		
Nivel terciario/universitario	3 (4,00)	20 (23,39)		
Enfermedad de base				
No	72 (96,00)	80 (97,56)	4,11 (4)	0,3919
Hipotiroidismo	1 (1,33)	1 (1,21)		
Hipertensión arterial	2 (2,67)	0 (0,00)		
Talasemia	0 (0,00)	1 (1,21)		
Acceso a servicios				
Luz, agua y gas natural	74 (98,75)	81 (98,80)	2,00 (2)	0,3676
No	1 (1,25)	0 (0,00)		
Luz y agua	0 (0,00)	1 (1,20)		

► *Test Chi cuadrado; v, grados de libertad.

Discusión

Los estudios sobre LM avalan la moción del efecto protector del amamantamiento en el RN y la modulación del sistema inmune del mismo [3,4,7].

En este trabajo, se analizó si el estado infeccioso del RN era capaz de producir un cambio en los componentes inmunológicos de la LM. Para ello, se compararon los niveles de tres moléculas con propiedades inmunomoduladoras en LM.

Los dos grupos de madres fueron homogéneos en la mayoría de sus características (hábito de fumar y alimentación, tipo de parto, enfermedad de base, acceso a servicios). Se encontraron diferencias entre ambos grupos en el IMC, la escolaridad (la mayoría de madres con lactantes sanos que participaron en el estudio correspondió a personal profesional del hospital que acudía al CLM/CRLH a extraerse leche durante su jornada laboral) y la edad. En cuanto a ésta, si bien se encontraron diferencias estadísticamente significativas, (la media de edad en años fue 25/29 enfermos/sanos) a los fines demográficos o clínicos, no fue relevante. La mayoría de las madres presentaron dieta omnívora, por lo que no se pudo analizar si la alimentación podría influir con acción inmunomoduladora.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en cuanto a los niveles de mediadores estudiados, y se evidenció un aumento en la concentración de IL-6, IL-1 β e IgAs en la LM de los lactantes enfermos, en comparación con el otro grupo, tal como lo encontraron en su trabajo Bryan D-L y col. [3]. Si bien el objetivo de este estudio no era analizar el mecanismo que explica este fenómeno, otras investigaciones demuestran que las infecciones del tracto respiratorio y gastrointestinal en el bebé también afectan a la madre, generando una respuesta inflamatoria en su cuerpo que causa un aumento en la secreción de estas moléculas, además de leucocitos en la LM que ella produce [4,6,8-11].

El estímulo para la síntesis de IgAs está dado, en parte, a través de la interrelación que existe entre las citoquinas analizadas en el estudio. El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) junto con la IL-1 β son citoquinas proinflamatorias que estimulan la producción de IL-6 vía células mononucleares. La principal fuente de secreción de estas moléculas proviene de macrófagos, neutrófilos, células B, T y NK. Se ha demostrado un incremento en el número de células inflamatorias, especialmente macrófagos, en la leche de madres de niños enfermos que permitiría explicar el aumento de IL-1 β e IL-6 descrito en nuestro estudio [4,7,12-14].

Por otra parte, la IL-6 es un regulador fisiológico de la glándula mamaria usado como un marcador de activación sistémica proinflamatorio que modula progenitores hematopoyéticos, activa células T y favorece la diferenciación de las células B de células plasmáticas productoras de IgAs [12,15,16].

La correlación positiva entre la IL-6 y la IgAs fue estudiada también por Shigeru Saito y col. [15], quienes, mediante la estimulación de células mononucleares de leche humana

Tabla III. Características de los lactantes.

	n=75 (%) Enfermos	n=82(%) Control	χ^2 (v)	P
Sexo				
Femenino	34 (45,33)	39 (47,56)	0,0039 (1)	0,95007
Masculino	41 (54,67)	43 (52,43)		
Fiebre				
No	20 (26,67)	82 (100,00)	90,94 (1)	<0,00001
Si	55 (73,33)	0 (0,00)		
Signos de infección				
No	5 (6,66)	82 (100,00)	144,13 (1)	<0,00001
Si	70 (93,33)	0 (0,00)		
Edad gestacional (semanas)	38,44±2,25	38,47±1,43	0,11 (133)*	0,4566*
Peso al nacer (g)	3233,66±633,85	3135,83±477,68	-1,11 (148)*	0,1344*

▶ *Test Chi cuadrado; v, grados de libertad.

con *Staphylococcus aureus* Cowan, en presencia de anticuerpos anti-IL-6, demostraron una disminución significativa de la producción de IgAs. Esto sugiere que la IL-6 contenida en la leche está estrechamente asociada a la producción local de IgAs en el pecho materno.

Tabla IV. Comparación de los niveles de IgAs, IL-6 e IL-1 β en la leche materna.

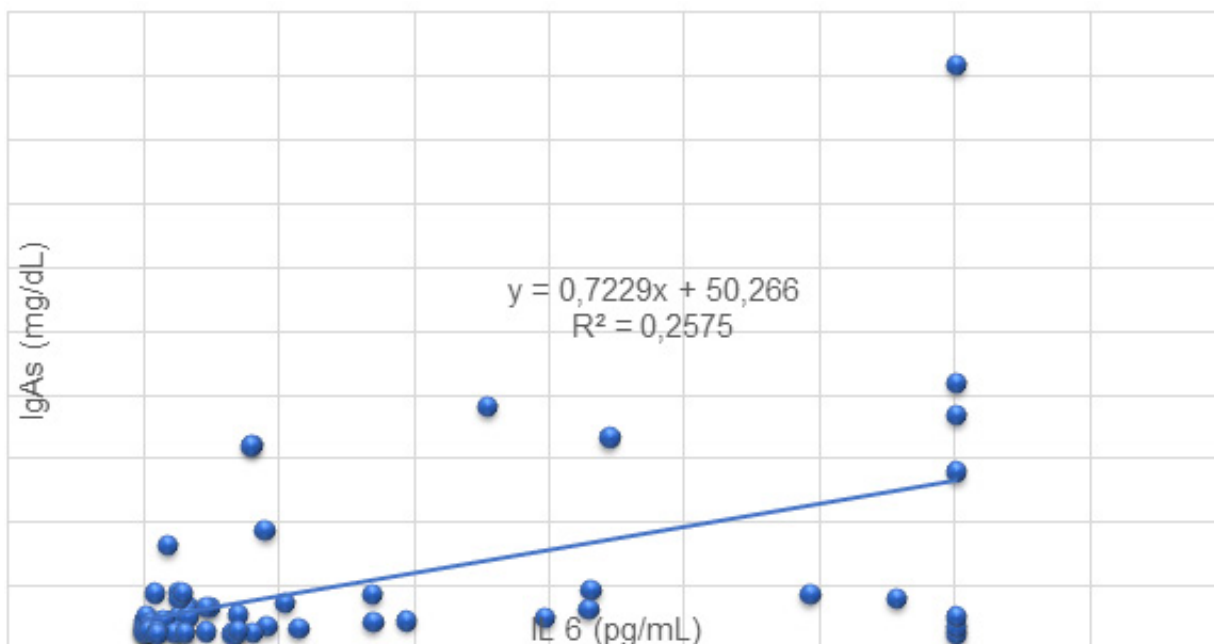
	Enfermos (n = 75) Media \pm DE	Control (n = 82) Media \pm DE	W* (p)
IgAs	86,86 \pm 130,36	55,68 \pm 89,07	7510,5 (0,002)
IL 6	58,72 \pm 92,28	19,98 \pm 43,02	7550,5 (0,001)
IL 1 β	14,90 \pm 47,70	3,30 \pm 4,45	7183,0 (0,032)

▶ *Mann-Witney Wilcoxon.

La IgAs es secretada por las células linfoides mamarias que se originan desde células B, que migran desde el tracto gastrointestinal a la glándula mamaria. En contraposición a lo encontrado en el trabajo de Riskin [4], en nuestro estudio, sí obtuvimos niveles más elevados de IgAs en la leche de las madres de los lactantes enfermos, de forma similar a lo descrito por Chunyu Li [7].

Se concluye en este trabajo que, a pesar de que se obtuvieron resultados que avalan la interacción entre la LM y el estado de salud del recién nacido, se observa una gran dispersión de valores para las moléculas estudiadas. Entre los factores a los que se podría atribuir esta dispersión, no evaluados en esta investigación, podemos describir: 1) tipo de parto que afecta el microbioma materno e influye en la respuesta inmune que desarrolla la madre, 2) dieta habitual de la madre, 3) tipo de oligosacáridos que posee la leche, que afectan la expresión de TLRs o sCD14, 4) tipo de infección [12]. Otro factor que podría haber modificado los

Figura 1. Asociación entre los niveles de IgAs e IL6 en leche materna (n=80).



▶ R², coeficiente de determinación.

Tabla V. Asociación entre los niveles de IgAs, IL-6 e IL-1 β en leche materna.

n = 75	IgAs (mg/dL)	IL 6 (pg/mL)
IL 6 (pg/mL)	R=0,44 p<0,0001	
IL 1 β (pg/mL)	R=0,15 p=0,17	R=0,33 p=0,001

► R, coeficiente de Spearman.

niveles de las citoquinas evaluadas es el estrés de las madres con hijos internados, estado en el que se aumentan los niveles de moléculas proinflamatorias como las descritas en el estudio [18].

Algunas de las limitaciones del estudio fueron la recolección de las muestras entre las 4 - 96 horas de iniciado el proceso febril del RN (rango de tiempo en el cual se encuentran las moléculas medidas en su pico máximo de concentración) no o pudo cumplirse en todos los casos, debido a que no se reclutaron pacientes diariamente, o bien, no se pudo acceder a la muestra para no interferir con el acto médico.

Nuestros datos continúan aportando información relevante sobre la importancia de la lactancia materna durante los procesos infecciosos del RN y durante los 6 primeros meses de vida. Con este estudio, se espera poder continuar apoyando la mejora de las condiciones de las madres que están internadas con sus RN, para garantizar una lactancia apropiada y concientizar sobre la importancia de la lactancia no interrumpida durante las jornadas laborales, sobre todo, en aquellos lactantes con factores de riesgo para contraer infección, como es su permanencia en guarderías.

Agradecimientos

Financiamiento: Investigación financiada por el Programa Subsidios Investigadores Mendocinos de la DICyT con fondos de RePRIS, Ministerio de Salud Desarrollo Social y Deportes, Gobierno de Mendoza.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients*. 2011;3(4):442–74.
- Hassiotou F, Geddes DT. Immune Cell Mediated Protection of the Mammary Gland and the Infant during Breast-feeding 1 – 4. *Adv Nutr An Int Rev J*. 2015;6(8):267–75.
- Bryan DL, Hart PH, Forsyth KD, Gibson RA. Immunomodulatory constituents of human milk change in response to infant bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(6):495–502.
- Riskin A, Almog M, Peri R, Halasz K, Srujo I, Kessel A. Changes in immunomodulatory constituents of human milk in response to active infection in the nursing infant. *Pediatr Res*. 2012;71(2):220–5.
- Hibel LC, Schiltz H. Maternal and Infant Secretory Im-

- munoglobulin A across the Peripartum Period. *J Hum Lact*. 2016;32(3):NP44–51.
- Cacho NT, Lawrence RM. Innate immunity and breast milk. *Front Immunol*. 2017;8(MAY).
- Li C, Liu Y, Jiang Y, Xu N, Lei J. Immunomodulatory constituents of human breast milk and immunity from bronchiolitis. *Ital J Pediatr [Internet]*. 2017;43:1–7.
- Castro P, José S, Martín M. Sistema inmunitario de la mucosa intestinal. 2015;8(2):1–15.
- Bourges D, Meurens F, Berri M, Chevalleyre C, Zanella G, Levast B, et al. New insights into the dual recruitment of IgA+B cells in the developing mammary gland. *Mol Immunol*. 2008;45(12):3354–62.
- Brandtzaeg P, Tanneau GM, Hibrand-Saint Oyant L, Chevalleyre CC, Salmon HP. The Mucosal Immune System and Its Integration with the Mammary Glands. *J Histochem Cytochem [Internet]*. 1999;156(2 SUPPL.):1581–92.
- Cassani B, Villablanca EJ, Calisto J De, Wang S, Rodrigo J. Tolerance. 2013;33(1):63–76.
- Garofalo R. Cytokines in Human Milk. *J Pediatr [Internet]*. 1996;156(2):S36–40.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. 2014;6(Kishimoto 1989):1–16.
- Lopez-castejon G, Brough D. Cytokine & Growth Factor Reviews Understanding the mechanism of IL-1 b secretion. *Cytokine Growth Factor Rev [Internet]*. 2011;22(4):189–95.
- Immunology R, Scientific E, Ireland P. Detection of IL-6 in human milk and its involvement in IgA production. 1991;20:267–76.
- Odeón M, Maidana S, Romera S. Relación entre el estrés y el sistema inmune. *Revista de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales ISSN 0328-6312 N° 13*, 2015.- Universidad de Morón, Argentina