

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.  
Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,  
Natalia Gutiérrez Romero

## **FACTORES ASOCIADOS A LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA DE LA LECHE HUMANA**

**Andrea Valentina Blanco Arenas**

**Ana Gabriela Bonilla Martínez**

**Ricardo Gómez Bello**

**Ernesto González Ballén**

**Natalia Gutiérrez Romero**

**Universidad El Bosque**

**Facultad de Medicina**

**Pregrado en Medicina**

**Bogotá**

**2021**

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.  
Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,  
Natalia Gutiérrez Romero

## **FACTORES ASOCIADOS A LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA DE LA LECHE HUMANA**

**Andrea Valentina Blanco Arenas**

**Ana Gabriela Bonilla Martínez**

**Ricardo Gómez Bello**

**Ernesto González Ballén**

**Natalia Gutiérrez Romero**

**Director: Jeadran Nevardo Malagón Rojas**

**Co Directora: Diana Sánchez Calderón**

**Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano**

**Universidad El Bosque**

**Facultad de Medicina**

**Pregrado en Medicina**

**Bogotá**

**2021**

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.  
Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,  
Natalia Gutiérrez Romero



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,

Natalia Gutiérrez Romero

**AGRADECIMIENTOS:**

Al realizar este trabajo arduo, lleno de obstáculos y adversidades el grupo se siente regocijado de felicidad y

satisfacción de poder cumplir con las metas propuestas que se plantearon desde un comienzo. Este pequeño espacio está dedicado a las personas y a institución a la que pertenecen los integrantes del grupo que es la Universidad El Bosque, y así mismo poder expresarle a la institución nuestros más sinceros agradecimientos al poder brindarnos la oportunidad de realizar esta revisión rápida de la literatura con los docentes de la asignatura de investigación del programa de Medicina.

Le agradecemos profundamente al profesor y tutor el Doctor Jeadran Nevardo Malagón Rojas, por tener siempre un espacio disponible para despejar las dudas que se tenían en el momento, por dar un consejo útil y necesario, y por la gran paciencia que tuvo para la realización del primer proyecto investigativo de cada uno de los integrantes. De igual manera se agradece el inmensurable esfuerzo de cada uno de los padres, tutores o personas a cargo del sostenimiento económico y académico de los miembros del trabajo y que sin su ayuda no se habría podido realizar este proyecto. Y, por último, se agradece a cada uno de los integrantes por la dedicación y persistencia que tuvieron en los momentos de mayor adversidad

## Contenido

### Tabla de contenido

Lista de figuras	5
Introducción	7
Métodos	9
Resultados	10
Composición de la microbiota de la leche humana	13
Factores que influyen en la composición de la microbiota de la leche humana	14
Edad gestacional	14
Tipo de parto	14
Sexo biológico del producto de la gestación	15
Dieta	16
Índice de masa corporal	16
Infección por VIH	17
Ubicación geográfica	17
Probióticos	18
Discusión	18
Conclusiones	21
Referencias bibliográficas	22

### Lista de figuras

Figura 1.....	10
Figura 2.....	12
Figura 3.....	14

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.  
Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,  
Natalia Gutiérrez Romero

## **RESUMEN:**

Esta revisión de la literatura tiene como objetivo investigar el impacto de factores sociodemográficos, culturales y clínicos que puedan influir en la composición de la microbiota de la leche humana. La leche humana es un alimento que proporciona múltiples beneficios para el lactante, entre ellos se encuentra la presencia de múltiples microorganismos que favorecen al sistema inmunológico, los cuales son conocidos como microbiota. En esta revisión de literatura se analiza si existen factores que modifiquen su composición. La búsqueda se realizó a través de PubMed, incluyendo artículos que abordan la microbiota del lactante alimentado exclusivamente con leche de origen humano y no exclusivamente en el tracto gastrointestinal. Se concluye que entre los factores que principalmente pueden alterar la composición de la microbiota se encuentran: la edad gestacional, tipo de parto, sexo biológico del producto de la gestación, dieta, índice de masa corporal, infección por VIH, ubicación geográfica e ingesta de probióticos.

## **PALABRAS CLAVE:**

- Microbiota
- Leche humana
- Microorganismos
- Lactante
- Bacterias
- Lactancia

## **ABSTRACT:**

This study aims to investigate the impact of sociodemographic, cultural, and clinical factors that may influence the composition of the microbiota of breast milk. Breast milk is a food that provides multiple benefits for the infant, among them is the presence of multiple microorganisms that favor the immune system, which is known as microbiota. This review analyzes whether there are factors that modify its composition. The search was carried out through PubMed, including articles that addressed the microbiota of the infant fed exclusively with milk of human origin and not exclusively in the gastrointestinal tract. It is concluded that among the factors that can mainly alter the composition of the microbiota are: gestational age, type of delivery, the biological sex of the gestation product, diet, body mass index, HIV infection, geographic location, and intake of probiotics.

## **KEY WORDS:**

- Microbiota
- Breast milk / Human milk
- Microorganisms
- Infant
- Bacteria
- Breastfeeding

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.  
Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,  
Natalia Gutiérrez Romero

## **FACTORES ASOCIADOS A LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA DE LA LECHE HUMANA**

**Autores; Andrea Valentina Blanco Arenas, Ana Gabriela Bonilla Martínez, Ernesto Gonzales Ballén, Ricardo Gómez Bello, Natalia Gutiérrez Romero.**

El objetivo de este estudio es investigar el impacto de factores sociodemográficos, culturales y clínicos que puedan influir en la composición de la microbiota de la leche humana. Alimento que proporciona múltiples beneficios para el lactante, entre ellos la transferencia de microorganismos que favorecen el desarrollo del sistema inmunológico, dichos microorganismos son conocidos como microbiota. En esta revisión se analiza la influencia de factores que modifiquen la composición de la microbiota. Se examinaron múltiples estudios obtenidos en el motor de búsqueda PubMed, para los cuales se tuvo en cuenta. Se estudiaron varios factores que pudiesen cambiar la composición de la microbiota de la leche humana, con lo que se concluyó que en los factores que principalmente pueden alterar la composición de la microbiota se encuentran: la edad gestacional, tipo de parto, sexo biológico del producto de la gestación, dieta, índice de masa corporal, infección por VIH, ubicación geográfica y probióticos. Siendo la ubicación geográfica y el uso de probióticos los factores con más evidencia a favor en cambios en la composición que influyen directamente en la prevención de patologías inflamatorias del tracto gastrointestinal, en comparación con los otros factores investigados.

### **ABSTRACT**

This study aims to investigate the impact of sociodemographic, cultural, and clinical factors that may influence the composition of the microbiota in breast milk. Breast milk is a food that provides multiple benefits for the infant, among them is the presence of multiple microorganisms that favor the immune system and are known as microbiota. In the human milk there is a high variability of bacterial strains and, in this study it will be analyzed if there can be an influence of multiple factors that can modify such composition. In this review, multiple studies obtained in the search engine PubMed were analyzed, for which specific inclusion criteria were taken into account in order to identify articles that will address human breast milk and the study of its microbiota, and on the part of the exclusion criteria it was mainly taken into account that they will not focus on the microbiota in the gastrointestinal tract of the infant and any other type of milk that is not of human origin. Several factors that could change the composition of the microbiota in breast milk were investigated, and with the search made in the databases it was found that among the factors that can mainly alter the composition of the microbiota are: gestational age, type of delivery, biological sex of the product of gestation, diet, body mass index, HIV infection, geographical location, and probiotics.

### **Introducción**

La leche humana es un alimento natural elaborado por la madre para la nutrición completa del lactante; su componente más importante es la microbiota que con su conjunto de microorganismos

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,

Natalia Gutiérrez Romero

orientan la formación del sistema inmune del bebé (1). Estudios evidencian que en la lactancia humana no solo hay presencia de la microbiota de la leche, pues también se ve asociada a la flora de la piel de la madre, glándulas mamarias y la mucosa oral (2).

La microbiota se define como un conjunto total de microorganismos (bacterias, virus, hongos y parásitos) que habitan el cuerpo humano y que están estrechamente relacionados al desarrollo, fisiología, inmunidad y nutrición del individuo (3). Este grupo de microorganismos y demás componentes se pueden encontrar en diferentes ubicaciones anatómicas; algunas están presentes en la cavidad oral y nasofaringe, otras en el tracto respiratorio, gastrointestinal, urinario, y en la piel (4).

La constitución de estas comunidades y el efecto de la microbiota humana, especialmente aquellas bacterias que coexisten en el tracto gastrointestinal están organizadas en función de varios factores presentes desde el momento del nacimiento hasta la vida adulta (5).

En la microbiota de la leche humana se pueden encontrar una amplia variedad de especies bacterianas de aproximadamente 1.000 unidades formadoras de colonias (UFC/ml) (6). Adicionalmente estudios recientes han demostrado que existe una correlación entre las poblaciones bacterianas de la microbiota de la leche humana y la microbiota intestinal de infantes en periodo de lactancia (2,6,7). Se estima que, en un día, el lactante ingiere alrededor de 800.000 bacterias que se transfieren desde el seno de la madre y viajan a través del tracto gastrointestinal colonizando de forma progresiva el intestino del bebé (7).

Otros reportes de la literatura que realizan una jerarquización de la composición y la heterogeneidad de la microbiota en la leche humana, describen cómo las familias bacterianas más frecuentes a especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus* seguidas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus* y miembros de la familia *Enterobacteriaceae* (4,6).

Existen algunos determinantes que influyen en la concentración y composición de las moléculas presentes en la leche humana, entre los cuales destacan factores como la dieta, el peso, la edad, la salud de la madre y las necesidades propias del lactante (8). La leche humana está estrechamente relacionada con la producción de factores que contribuirán a la formación de la microbiota intestinal (9). Sin embargo, la composición de dicha microbiota no solo dependerá de la leche humana, pues se han reconocido diversos factores que modifican el valor nutricional y la calidad de los beneficios que puede representar el proceso de lactancia, entre los que se incluyen variables de tipo social, demográfico, económico y cultural, aspectos que pueden llegar a tener una relación directa con condiciones como obesidad humana, tabaquismo, diabetes, entre otros (10).

De esta forma, se ha teorizado sobre los determinantes de la composición de la leche humana, en la que se mezclan factores individuales, culturales, sociales y geográficos. Esta revisión tiene como propósito identificar el impacto de los factores socio-demográficos, culturales y clínicos en la composición microbiota bacteriana de la leche humana en mujeres en periodo de lactancia.

## **Métodos**

Se realizó una revisión de la literatura incluyendo trabajos publicados en inglés y español en la base PubMed entre enero de 2000 y julio de 2020. Se incluyeron estudios originales que tuvieran



Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

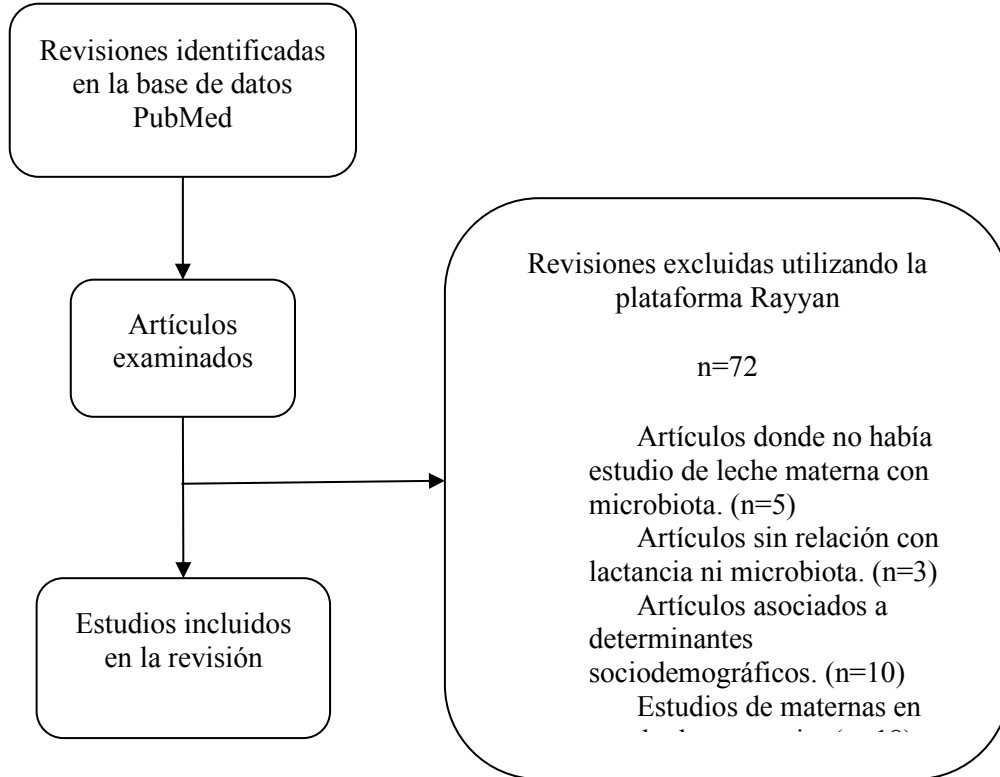
Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,

Natalia Gutiérrez Romero

el propósito de describir las variables asociadas a la composición de la microbiota de la leche humana. Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: Estudio de leche humana, estudio de microbiota de la leche humana, estudio en lactantes, factores sociodemográficos y clínicos como la seropositividad a VIH o el aumento del índice de masa corporal a valores que hagan referencia a la obesidad, basados en métodos de estudio microbiológico. Los criterios de exclusión dentro de la búsqueda fueron: Estudios con leche de fórmula, Estudios de la composición de leche diferente a la humana y estudios de la composición de la leche humana con oligosacáridos o ácidos grasos. Se usó el siguiente algoritmo de búsqueda usando términos MeSH: (“Milk, Human” OR “Breast Milk”) AND (“Breastfeeding” OR Lactation) AND (“Demographic Factor” OR “Socioeconomic Factors”).

Los resultados de la búsqueda fueron subidos a la plataforma web para revisiones Rayyan. Cinco investigadores evaluaron de forma independiente los títulos y resúmenes. Con un total de 87 artículos evaluados, de los cuales 15 fueron seleccionados por cumplir con criterios de inclusión e integrados en la síntesis cualitativa y 72 fueron descartados por criterios de exclusión (Figura 1). Cuando hubo divergencia en la evaluación de los investigadores, esta se dirimió en discusiones del grupo y se tomó la decisión por consenso. Con los artículos finalmente incluidos (n=15) se procedió a realizar lectura completa de los estudios seleccionados y el análisis de los mismos.

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.  
Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,  
Natalia Gutiérrez Romero



**FIGURA 1. Flujograma de elegibilidad según Estructura PRISMA (11).**

## Resultados

Tras el análisis de los estudios incluidos en esta revisión rápida de la literatura, los hallazgos encontrados entre el consumo de probióticos, la ubicación geográfica, la dieta, la edad gestacional, el tipo de parto, el índice de masa corporal, el sexo biológico del producto de la gestación, la infección por VIH y las modificaciones de la composición en la microbiota de la leche humana se describirán a continuación en función de las siguientes variables que se tomaron en cuenta con cada estudio:

- El lugar donde se realizó el estudio
- El número de mujeres evaluadas y
- Los hallazgos más significativos en dicho estudio

La comunidad microbiana de la leche humana puede considerarse como un órgano altamente dinámico, sensible a los estímulos ambientales y que, además, modifica su composición a lo largo de la vida del huésped (12). La transición del calostro a la leche madura influye en la composición bacteriana, lo cual varía también en la abundancia de varios microorganismos. Estos hallazgos destacan la naturaleza dinámica de la leche humana frente a las influencias externas e internas (13). Diferencias en su composición han sido encontradas en muestras de calostro, y en

muestras de leche de uno y seis meses después del parto (Figura 1) (14). En calostro, los géneros que se encuentran más predominantes son *Weisella* y *Leuconostoc*, seguido por *Staphylococcus*,

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,

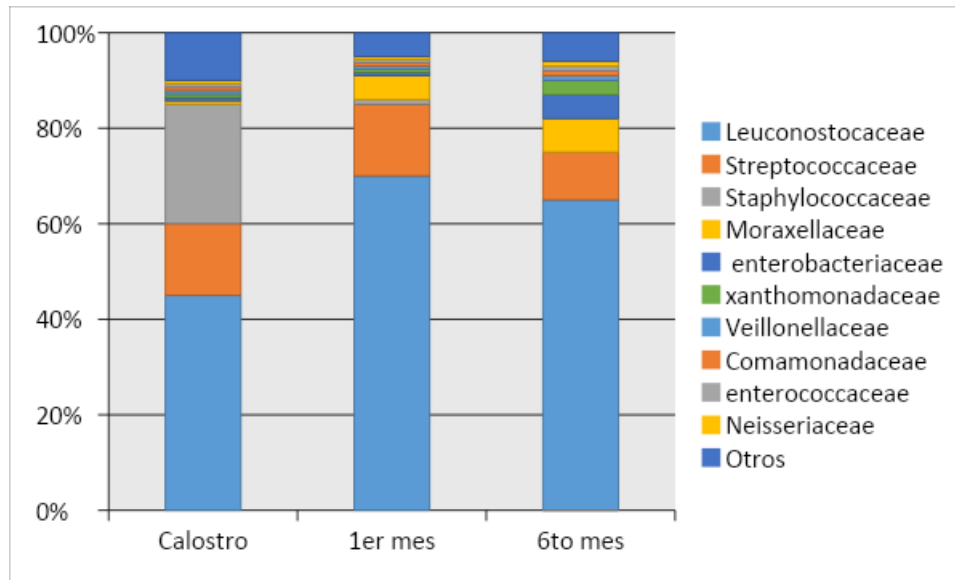
Natalia Gutiérrez Romero

*Streptococcus* y *Lactococcus* (14). Sin embargo, aunque las bacterias del ácido láctico (*Weisella* y *Leuconostoc* habitantes típicos de la cavidad oral) siguen predominando en la leche humana de un mes, los *Lactococcus* aumentan su proporción y los *Streptococcus* disminuyen, en la leche madura de seis meses, la familia *Leuconostocaceae* sigue teniendo una mayor proporción, pero a esta edad hay un aumento en la concentración de bacterias Gram negativas: *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas* (14).

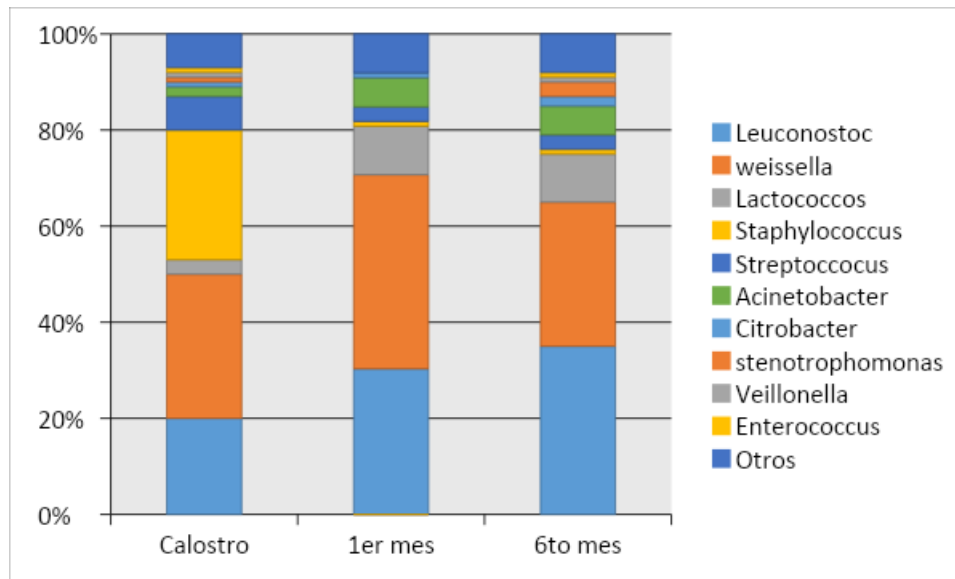
La leche humana está compuesta por sustancias inmunológicas, minerales y proteínas como las globulinas (15). Con respecto a su composición, inicialmente en el calostro abundan componentes inmunológicos como IgA secretora, citocinas, lactoferrina, leucocitos, péptidos antimicrobianos, así como factores de desarrollo como el factor de crecimiento epidérmico y factores bioactivos con una fuerte actividad inmunomoduladora (16,17). El calostro contiene bajas concentraciones de lactosa y grasa en comparación con la leche madura, lo que indica que sus funciones primarias son inmunológicas y tróficas más que nutricionales. Los niveles de sodio, cloruro y magnesio son más altos y los niveles de potasio y calcio son más bajos en el calostro que en la leche posterior (17,18). Al término de la sexta semana de transición se comienza a sintetizar la leche humana madura, siendo unas de las sustancias más complejas debido a su composición como son las grasas, proteínas, carbohidratos, factores bioactivos, minerales, vitaminas y hormonas (19). Adicionalmente, se sintetizan sustancias inmunológicas, proteínas como las globulinas, junto con macrófagos, linfocitos, lactoferrina, lactoperoxidasa y lisozimas (19,15).

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.  
 Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,  
 Natalia Gutiérrez Romero

**A**



**B**



**FIGURA 2.** Composición de la microbiota de la leche humana y su relación con el tiempo de maduración (calostro, 1er mes y 6to mes postparto) A. Proporción en familias bacterianas B. Proporción en géneros bacterianos (14).

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,

Natalia Gutiérrez Romero

### *Composición de la microbiota de la leche humana*

La leche humana posee una microbiota diversa que puede verse modificada por factores intrínsecos y extrínsecos. Dentro de la población destacan diversas especies de los géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Weissella* y *Leuconostoc* (20). Por especies, destaca *Staphylococcus epidermidis*, tanto en distribución como en concentración (20).

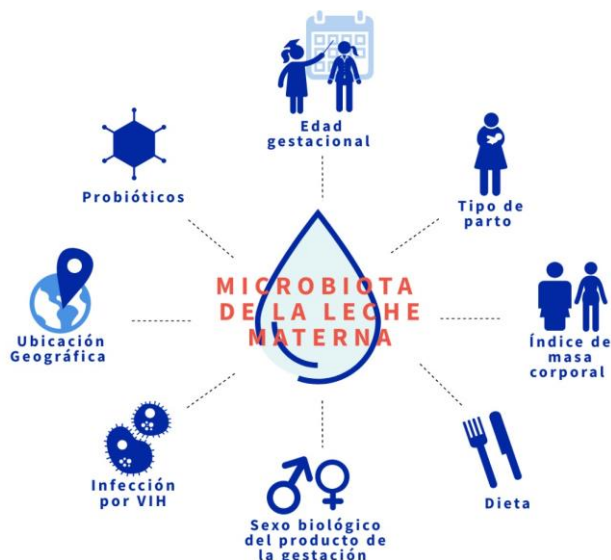
Del género *Lactobacillus*, se han aislado mediante técnicas moleculares en leche de mujeres sanas las especies: *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. gastricus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius* y *L. vaginalis*. Del género *Staphylococcus*, las especies; *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. xylosus*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*. Del género *Streptococcus*, las especies; *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. xylosus*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*. En otras especies de bacterias Gram negativas aisladas se encontraron cepas como: *Acinetobacter johnsonii*, *Bacteroides sp.*, *Burkholderia multivorans*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella milletis*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Kluyvera cryocrescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas pseudoalcaligenes*, *Pseudomonas synxanthia* y *Serratia proteamaculans*. Y entre otras bacterias Gram positivas, se han encontrado; *Actinomyces odontolyticus*, *Arthrobacter cumminsii*, *Bacillus vietnamiensis*, *Bacillus pumilus*, *Corynebacterium aurimucosum*, *Corynebacterium coyleae*, *Corynebacterium pseudogenitalium*, *Gemella haemolysans*, *Kocuria kristinae*, *Kocuria rhizophila*, *Micrococcus luteus*, *Paenibacillus amylolyticus*, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum* y *Rothia mucilaginosa* (20,21,22).

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén, Natalia Gutiérrez Romero

### Factores que influyen en la composición de la microbiota de la leche humana

Se ha evidenciado que existen múltiples escenarios extrínsecos que pueden alterar la composición microbiológica de la leche humana, y serán presentados a continuación. El resumen de la elección de los factores que alteran la microbiota de la leche humana se presentan en la figura 2.



**Figura 3.** Factores que pueden comprometer la diversidad de la microbiota de la leche humana. (Autoría propia)

#### *Edad gestacional*

La edad gestacional se ha descrito como un factor que puede tener influencia y determinar cambios en la composición de la microbiota de la leche humana. La evidencia de un estudio realizado en Valencia, España, que tuvo como uno de sus objetivos analizar si la edad gestacional cambia la microbiota de la leche humana con 32 mujeres sanas, muestra que hay una mayor presencia de *Bifidobacterium* en mujeres que tuvieron un parto a término (36 semanas gestación) que en mujeres que tuvieron un parto prematuro y, además, que el recuento de *Enterococcus* spp en la leche humana de mujeres que tuvieron un parto término fue menor. Sin embargo, en otro estudio realizado en Canadá con 39 mujeres caucásicas sanas, que tenía como propósito estudiar el perfil de la microbiota de la leche humana según la edad gestacional, no se evidenció diferencias significativas (23).

#### *Tipo de parto*

El tipo de parto es un factor que ha evidenciado cambios en la composición de la leche humana, ya que las hormonas que se liberan durante el parto pueden influir en la migración de la microbiota intestinal a la leche humana (24). Se ha descrito que, tanto la exposición a ligandos microbianos como

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,

Natalia Gutiérrez Romero

la colonización bacteriana difieren entre los recién nacidos por vía vaginal o por cesárea. Por lo tanto, se plantea la idea de una diversidad asociada, según el método de nacimiento (25).

En diversos estudios enfocados específicamente en la microbiota de la leche humana, se ha documentado alguna evidencia en que el parto por vía vaginal tiene una mayor diversidad bacteriana que en mujeres que tuvieron un parto por cesárea (26,27). Un estudio realizado en mujeres españolas sanas, evaluó el impacto del modo de parto en relación con la microbiota de la leche humana madura en seis mujeres sanas que tuvieron un parto por vía vaginal y cuatro mujeres con un parto por cesárea, encontrando una mayor abundancia de *Bifidobacterium* en mujeres con parto vaginal que aquellas que tuvieron un parto por cesárea. Además, se encontraron evidencias de niveles más altos de *Staphylococcus* spp y menores de *Streptococcus* en mujeres que tuvieron su parto por cesárea frente a las mujeres con parto vaginal (26).

En otro estudio, realizado en 29 madres italianas sin ninguna comorbilidad, se separaron a las madres en dos grupos, 15 mujeres que habían tenido un parto por vía vaginal y 14 por cesárea. Posteriormente al proceso de recolección de las muestras de leche humana, en los resultados tomados del calostro se encontró una mayor concentración de *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Prevotella*, *Pseudomonas* y *Staphylococcus* en las madres con parto vaginal que las del grupo que tuvieron un parto por cesárea (27). Sin embargo, en otros estudios, no se ha documentado una asociación clara.

Por otra parte, en otro estudio de 21 participantes estadounidenses sanas, que tenía como objetivo revisar si había alguna asociación entre la microbiota de la leche humana y el tiempo posparto, el modo de parto y el índice de masa corporal, pero no se encontró relación entre la composición de la microbiota de la leche humana y el modo de parto (28). Y también en otro ensayo clínico que consideró 393 mujeres caucásicas canadienses sanas en periodo de lactancia, analizó si el índice de masa corporal y el tipo de parto afectan la composición de la microbiota de la leche humana, pero no se encontró asociación con esta última variable y la microbiota de la leche humana (29).

Se encontraron hallazgos respecto a la variación de la microbiota de la leche humana al comparar el modo de parto (vaginal o cesárea) entre cuatro países diferentes (España, Finlandia, Sudáfrica y China) (30). Entre los microorganismos con mayor prevalencia se encontraron los hongos, específicamente los del género *Cryptococcus*, los cuales tienen un porcentaje más significativo en las muestras de madres que tuvieron un parto por vía vaginal (30). Así mismo, se observaron cambios específicos a nivel de cada especie de hongos dentro de cada país (30).

#### *Sexo biológico del producto de la gestación*

Respecto al sexo biológico, en algunos estudios se identificó que puede tener relación con la diversidad de la leche humana. Un estudio realizado en Canadá con madres sanas, evaluó la composición de la leche humana frente a la forma en que se lactaba al recién nacido y según el sexo del lactante, y demostró que el sexo masculino influye en la disminución de la diversidad de la microbiota de la leche humana (29). Además, se encontró que había una mayor presencia de *Streptococcus* y menor concentración de *Staphylococcus* en la microbiota de la leche humana de madres de gestantes, cuyo producto de gestación era de sexo masculino (29). Sin embargo, un estudio que se realizó en Canadá en 39 mujeres caucásicas, que tenía como objetivo determinar la relación

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,

Natalia Gutiérrez Romero

entre el sexo biológico de la gestante y la microbiota de la leche humana, no evidenció tal asociación (30).

### *Dieta*

Se documentó una asociación entre la variación de la microbiota en función de la alimentación de la madre. En un estudio de 50 participantes, que incluyó a 30 madres de Burundi y 20 mujeres de Verona, Italia, que estaban sanas, tanto ellas como sus hijos, se encontraron varias diferencias en las comunidades bacterianas, en donde las madres italianas tenían una dieta rica en calorías y alta en proteínas animales, azúcar y grasa con presencia de *Abiotrophia* y *Alloiococcus* en el calostro y de *Parabacteroides* en la leche madura. Por otro lado, las madres de Burundi, quienes tenían una dieta rica en fibra como los cereales, legumbres y verduras, y bajas en proteína animal, fueron consistentes con la presencia de *Aquabacterium*, *Peptostreptococcus*, *Serratia* en calostro y en leche madura (31). En otro estudio realizado en Estados Unidos con 21 participantes, se observaron hallazgos sobre la relación de la ingesta de calorías con el aumento de la concentración de *Granulicatella* (28). En cuanto a alimentos específicos, en Siria el consumo de verduras fermentadas se asoció con un aumento de *L. plantarum* en la leche humana y en Burundi se encontró la presencia de *Rhizobium* como un simbionte de las legumbres (31,32).

### *Índice de masa corporal*

Frente a esta variable, la evidencia se ha mostrado contradictoria. Mientras algunos autores afirman que las mujeres con índice de masa corporal (IMC) elevado difieren respecto a los microorganismos presentes en mujeres con IMC disminuido o en rango normal (33), hay otros estudios que no lograron concluir una asociación clara. La microbiota de la leche humana en mujeres con sobrepeso disponen de una menor diversidad de ciertos microorganismos, lo cual se evidenció en su estudio realizado en la México en el cual se recolectaron muestras de leche humana en 10 participantes en un rango de edad entre los 25-28 años el cual se observó una población disminuida de *Streptococcus* (33).

Un estudio realizado en Finlandia con 18 mujeres en periodo de lactancia evidenció que las mujeres con un IMC alto tienen una composición menos diversa de microorganismos en la leche humana, pero, cuentan con mayores cargas bacterianas totales y una mayor abundancia de *Lactobacillus* en el calostro (14). Sin embargo, dos estudios realizados respectivamente en un grupo de 133 mujeres sanas finlandesas sin ninguna comorbilidad y en 393 mujeres canadienses caucásicas, tuvieron como objetivo revisar si el índice de masa corporal, y otros factores, podrían afectar la microbiota de la leche humana, obteniendo resultados que no demostraban ninguna relación entre estas dos variables en ambos estudios (29,34).

Un estudio, realizado en 80 mujeres chinas evidenció en sus resultados la notable influencia que tiene la edad humana y el IMC sobre organismos bacterianos y fúngicos específicos (30). En todas las muestras de leche humana se identificó la presencia de ADN fúngico, evidenciando una importante



Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,

Natalia Gutiérrez Romero

dominancia por *Basidiomycota* (58,65%) y *Ascomycota* (41,03%), siendo *Malassezia* y *Davidiella* los géneros más prevalentes. Así mismo, se llegó a la conclusión de que dichos microorganismos pueden estar aumentados en edades avanzadas y en mujeres con un IMC elevado (30).

### *Infección por VIH*

El virus del VIH puede producir alteraciones en la microbiota de la leche humana. Estudios apoyan el hecho de que hay una mayor presencia de *Lactobacillus* spp. Uno de estos fue realizado en 50 madres participantes de Puerto Príncipe, Haití, en el cual se estudiaron posibles cambios en la leche humana a causa del VIH; en dicho estudio se realizó una división de grupos equitativamente entre madres VIH positivas y VIH negativas, teniendo en cuenta que las madres VIH positivas tuvieron más exposición a antibióticos durante el embarazo y encontrando índices de masa corporal más altos respecto a las madres VIH negativas (35).

Adicionalmente, no se evidenciaron diferencias significativas en las comunidades bacterianas de la leche humana entre madres VIH positivas y VIH negativas (35). Sin embargo, al analizar muestras de heces de los lactantes, se identificó un aumento relativo de *Enterococcaceae* y *Fusobacterium* en lactantes amamantados por madres VIH negativas, mientras que en las madres VIH positivas, la leche humana conducía a un aumento de *Bifidobacteriaceae* en las heces del lactante (35).

Sin embargo, otro estudio realizado en 554 mujeres embarazadas de 18 años o más de Ciudad del Cabo, Sudáfrica, demostró que la microbiota de la leche humana, a nivel de filo está dominada por *Firmicutes* y *Actinobacteria* y, a nivel de género se evidenció un predominio de *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Rothia*. Así mismo, este estudio respalda que no se encontraron diferencias en la composición y variedad bacteriana al comparar la leche humana de mujeres VIH positivo y de mujeres sin VIH. Cabe destacar que, las madres VIH positivo que participaron en el estudio estaban recibiendo terapia retroviral. Adicionalmente, como datos importantes se registraron niveles bajos del ARN del VIH y niveles elevados de linfocitos T CD4 (36).

### *Ubicación geográfica*

La ubicación geográfica es uno de los factores involucrados en la modificación de las diferentes cepas bacterianas presentes en la microbiota de la leche humana (33). En un estudio se evidenció que las mujeres nacidas en EE. UU. (Washington) y Europa presentaban en la leche humana una gran abundancia de cepas bacterianas de *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Serratia* y *Corynebacteria*, sin embargo, en las mujeres procedentes de Estados Unidos se evidenció una menor concentración de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* comparados con la microbiota de las mujeres procedentes de Europa (33).

En otro estudio realizado en mujeres sanas de Italia y Burundi, se encontraron en la microbiota de la leche humana, comunidades bacterianas predominantes de *Achromobacter*, *Acinetobacter*, *Delftia*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Gemella*, *Halomonas*, *Pseudomonas*, *Rhizobium*, *Rothia*, sin

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,

Natalia Gutiérrez Romero

*embargo se detectaron algunas desigualdades* en las cepas bacterianas de las madres italianas compuesta con *Agrobacterium*, *Corynebacterium*, *Flavobacterium*, *Propionibacterium*, y en la muestra de leche humana de madres de Burundi se hallaron cepas bacterianas de *Enterococcus*, *Klebsiella*, y *Serratia* (31).

En un estudio en el que se comparó la abundancia de la microbiota de la leche humana en Sudáfrica, Finlandia, China y España con 80 participantes, se encontró una mayor concentración de *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonadaceae* (en el país africano), *Firmicutes* (en el país de Europa del norte), *Streptococcus* (en el país asiático) y *Cutibacterium* y *Pseudomonas* (en el país europeo) (30). Se encontró que las cepas prevalentes eran *Basidiomycota* y *Ascomycota*, siendo *Malassezia* y *Davidiella* los géneros más dominantes en todos los países del estudio (30).

En un estudio realizado en Sudáfrica, en dos diferentes zonas del país (Mbekweni y TC Newman) con 554 participantes, se encontró que a pesar de que los participantes eran del mismo país, las mujeres Mbekweni tenía una mayor abundancia de *Streptococcus*, pero en TC Newman predominaban los géneros *Staphylococcus*, *Acinetobacter* y *Escherichia Shigella* (37). La composición bacteriana a nivel familiar también difirió entre muestras de diferentes regiones geográficas en China y Taiwán evidenciado en dos estudios de 133 y 89 participantes (38,39).

Por otro lado, en un estudio de China se analizaron muestras de leche humana en 89 mujeres sanas de 11 regiones distintas; demostrando comunidades de alta dominancia clasificados en tres grupos de *Streptococcus* (68.16%), *Enterococcus* (63.13%), y *Staphylococcus* (55,17%), igualmente se detectó una mayor diversidad de dominancia por *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus gasseri*, en las regiones del Noreste y norte de China (38). Se concluyó una similitud de las comunidades bacterianas en las regiones del norte y noreste de China sin tener alguna relación directa con la población del sur de China (38).

### *Probióticos*

En un estudio realizado en 66 participantes (mujeres lactantes sanas), en donde la mitad fue expuesta a la administración de un probiótico oral VSL-3 (VSL Pharmaceuticals, Inc, Towson, MD, EE.UU.) compuesto por paquetes de  $9 \times 10^{+8}$  mil millones de bacterias liofilizadas viables de cuatro cepas de *Lactobacilos* (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*), tres cepas de *Bifidobacterias* (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*), y una cepa de *Streptococcus thermophilus*; y la otra mitad a placebo (almidón de maíz) se pudo evidenciar que las cantidades de *Lactobacilos* y *Bifidobacterias* fueron significativamente más altas en calostro y leche madura en las mujeres con suplementación de probióticos y que además tuvieran el factor de parto vaginal asociado (40).

## **Discusión**

De acuerdo a los reportes de la literatura consultada, existe evidencia variable frente a la documentación de cambios en la composición de la microbiota de la leche humana en función de factores como la edad gestacional, el tipo de parto, el sexo del producto de la gestación, la ubicación

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,

Natalia Gutiérrez Romero

geográfica, la dieta, el IMC, y el consumo de probióticos en la etapa prenatal. La literatura reporta que en la microbiota de la leche humana los diferentes géneros bacterianos que fueron mayoritariamente documentados fueron *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Weissella* y *Leuconostoc*, sumado a la presencia de hongos, virus, citoquinas y sustancias inmunoregulatoras (8, 14).

La presencia de *Bifidobacterium* y la escasa presencia de *Enterococcus* estarían asociadas a la edad gestacional, siendo *Bifidobacterium* predominante en mujeres con parto a término y la disminución de *Enterococcus* en los partos pre término, aun así, es difícil una comparación entre los estudios analizados puesto que se desconoce con exactitud la exposición a antibióticos, medicamentos durante la gestación y otros factores externos. Estos resultados en comparación con revisiones sistemáticas coinciden en la presencia de mayor abundancia relativa y absoluta de *Bifidobacterium* en mujeres que tuvieron un parto a término (24, 41). Algunos de los beneficios asociados a la presencia de *Bifidobacterium* en el tracto gastrointestinal del recién nacido se relacionan con su capacidad para metabolizar los oligosacáridos de la leche humana, además de una función probiótica, la cual podría ser beneficiosa y tener un gran impacto positivo en la reducción de la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC) en infantes (42, 43).

La evidencia propone que la microbiota es variable dependiendo del sexo del feto. Mientras estudios mostraron que el sexo masculino del bebé puede condicionar una mayor presencia de *Staphylococcus*, otra revisión de la literatura encontró que las madres con gestantes masculinos tendrían una mayor presencia de *Streptococcus* y menor de *Staphylococcus* (44). Un estudio mostró que en comparación con el sexo femenino se encontraría disminuida esta población de bacterias. Sin embargo, se requieren más estudios que permitan soportar una conclusión ya que en otros estudios se ha reportado que no existiría tal asociación de la microbiota con el sexo.

Según los hallazgos de los estudios analizados que tenían en cuenta la ubicación geográfica, se pudo evidenciar que la presencia de los géneros *Streptococcus* y *Staphylococcus* pueden ser universales en la microbiota de la leche humana independientemente de donde la gestante habite, sin embargo, la técnica de recolección puede subestimar las concentraciones de bacterias presentes en la leche humana (44). Por su parte, un estudio mostró ciertas diferencias en relación a la concentración de las comunidades bacterianas, en donde las maternas que poseen menor concentración de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* aumentan el riesgo del feto para presentar enfermedad inflamatoria intestinal asociado a la pérdida de la actividad antiinflamatoria (45)

Vale la pena resaltar que, no solo la ubicación geográfica y lugar de nacimiento de la madre representan variaciones en la composición de la microbiota de la leche humana. A nivel del núcleo familiar, también se han identificado variaciones, especialmente en regiones de China y Taiwán. Se concluyó una similitud de las comunidades bacterianas en las regiones del norte y noreste de China sin tener alguna relación directa con la población del sur de China. Es pertinente agregar que, dentro de todos los factores analizados, la ubicación geográfica es la que cuenta con más evidencia de afectar la composición de la microbiota de la leche humana, dado que este es el factor más estudiado en otras revisiones (44).

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,  
Natalia Gutiérrez Romero

Por otra parte, se documentaron 2 de estudios que apoyan que el consumo de probióticos en la etapa prenatal evidenció un impacto en la cantidad y variedad de bacterias presentes en la microbiota de la leche humana, siendo las cantidades de Lactobacilos y Bifidobacterias significativamente más altas en el calostro y la leche madura en mujeres con suplementación de probióticos a comparación de aquellas que han sido expuestas a placebos o no se les ha suministrado ningún tipo de suplementación (42, 43, 46). La presencia de una mayor cantidad de estas bacterias trae consigo beneficios para el desarrollo adecuado de la microbiota intestinal del lactante y su adecuada función a corto plazo y a futuro. Las Bifidobacterias han evidenciado beneficios relacionados con una menor tasa de estreñimiento, infección por *Helicobacter pylori*, Síndrome de colon irritable (SCI), complicaciones por colitis ulcerosa, diarrea retroviral en bebés y diarrea en adultos (44). Por su parte, los Lactobacilos representan un papel fundamental en la regeneración de la flora intestinal y en la regulación de la función intestinal, estimulando la motilidad y adhiriéndose a las paredes intestinales, impidiendo el asentamiento de bacterias perjudiciales para el mantenimiento adecuado de la microbiota intestinal (45).

En contraposición, los resultados de dos revisiones sistemáticas difieren de estas conclusiones, al demostrar que la administración de probióticos durante el embarazo no afecta la composición de la microbiota de la leche humana (44). De hecho, uno de estos estudios afirma que las bacterias probióticas administradas no influyeron en ningún tipo de cambio en la microbiota de la leche humana de las lactantes, pudiendo aislar dichas bacterias en las deposiciones de estas mujeres, demostrando su poca absorción y poca acción en el cuerpo de las madres (47).

Frente al tipo de dieta de la madre gestante, los estudios que relacionan el factor de tipo de alimentación y la microbiota de la leche humana son escasos. Se documentó una mayor concentración de *Granulicatella* y *Abiotrophia* bacterias habituales de la microbiota oral e intestinal han sido encontrados en dietas hipercalóricas, *Lactobacillus plantarum* en dietas con alimentos fermentados y en dietas con alto consumo de legumbres y verduras se ha encontrado hallazgos de *Rhizobium*. (48).

La relación del índice de masa corporal y la composición en la microbiota de la leche humana es controversial. Aunque según algunos estudios un IMC alto ha tenido relación con hallazgos de una menor diversidad de microorganismos, una disminución de *Streptococcus*, una mayor abundancia de *Lactobacillus* y una mayor dominancia de ADN fúngico de *Basidiomycota* y *Ascomycota*. otros estudios no han mostrado una relación significativa entre estos dos factores. Así mismo se ha visto que una disminución de la variedad de bacterias en la composición de la microbiota de la gestante podría estar relacionada con enfermedades crónicas no transmisibles como lo es el caso de la enfermedad celíaca, la obesidad, el asma, la artritis juvenil, la enfermedad inflamatoria intestinal e inmunodeficiencia (49,50). Está controversia en la asociación del factor de IMC con la composición de la microbiota de la leche humana está presente y evidenciada en la revisión comparada, lo cual abre el reto de realizar nuevos estudios que estén disponibles para la comparación de los hallazgos (44).

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se considera un factor poco influyente en la modificación de la composición de la microbiota de la leche humana, según los estudios consultados. En la microbiota de la leche de mujeres infectadas por el VIH se encontró una

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,

Natalia Gutiérrez Romero

mayor abundancia relativa y absoluta de *Lactobacillus* en su leche humana frente a las que no están infectadas. En comparación con otras revisiones no se encontraron diferencias en la composición de la microbiota de la leche humana, sin importar factores como los niveles del ARN del VIH, el uso de terapia antirretroviral durante los estudios o los recuentos elevados de células TCD4. Sin embargo, dicha revisión reporta una cantidad aumentada de oligosacáridos que se verían influenciados por el estado de infección humana por VIH, planteando la hipótesis de posibles cambios en la microbiota de lactantes expuestos al virus frente a los que no (44). Dicha hipótesis podría ser soportada por el hallazgo de que en las madres VIH positivas, la leche humana conducía a un aumento de *Bifidobacteriaceae* en las heces del lactante.

Con respecto al método de parto, se encontraron asociaciones en las diferencias existentes en las poblaciones y concentraciones de ciertos microorganismos. Existe documentado que las mujeres que tuvieron parto por cesárea, tuvieron una menor abundancia de la microbiota de la leche humana en estos microorganismos: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Prevotella*, *Pseudomonas* y *Haemophilus*, mientras que las mujeres que tuvieron un parto vaginal tuvieron una mayor abundancia en estas cepas bacterianas (44).

Las *Proteobacterias* como lo son el caso de las *Pseudomonas* y *Haemophilus* podrían estar relacionadas a las concentraciones de ácidos grasos monoinsaturados, y estos lípidos se asocian de forma negativa con la abundancia relativa de *Proteobacterias*, mientras que la abundancia relativa de *Lactobacillus* se correlaciona positivamente con las concentraciones de ácidos grasos monoinsaturados (51). Por otra parte, la mayor abundancia de *Bifidobacterium*, *Staphylococcus spp* y la población reducida de *Streptococcus* que fueron hallazgos del presente trabajo podrían estar asociados a el impacto positivo como factor protector frente al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles en los recién nacidos a comparación de los nacidos por cesárea; este mismo beneficio ha sido demostrado y atribuido al inicio de la lactancia humana y su duración ya que favorecen a la maduración y composición de la microbiota del lactante (52, 51).

Las limitaciones de esta revisión han sido que la mayoría de los estudios son pequeños y con un diseño heterogéneo ya que varían en métodos de recolección, almacenamiento y análisis de las muestras procesadas lo que dificulta su comparación. Además, hay estudios donde no se evidenciaron cambios significativos según el factor analizado ya que han sido contradictorios, por lo cual se requieren estudios nuevos que puedan sustentar una conclusión definitiva.

### **Conclusiones**

Existe relación de múltiples factores con cambios en la composición de la leche humana. Los dos factores que presentaron una clara evidencia frente a los cambios en la microbiota son: la ubicación geográfica, siendo el factor que presenta más evidencia de los estudios incluidos y el consumo de probióticos en la madre.

La importancia de la ubicación geográfica el cual demostró ser el factor con mayor evidencia a favor en el estudio, revelando una relación de *Bifidobacterias* y *Lactobacilos* más prevalente en la leche humana de mujeres procedentes de Europa que de Estados Unidos. Dicho lo anterior, se

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.  
Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén,  
Natalia Gutiérrez Romero

concluyó que la presencia aumentada de estos dos grupos bacterianos trae consigo varios beneficios gastrointestinales, y de manera directa el déficit de estos alteró la función anti inflamatoria contribuyendo al progreso de enfermedades inflamatorias intestinales.

El consumo de probióticos por parte de las madres, se relaciona con una mayor presencia de Bifidobacterias y Lactobacilos en la leche humana. Las presencias de dichos microorganismos benefician la flora intestinal, la motilidad intestinal, y previenen el desarrollo enfermedades crónicas del aparato digestivo e infecciones gastrointestinales

Los resultados controversiales obtenidos de factores cómo edad gestacional, método de parto, dieta, IMC, sexo biológico y VIH no nos permiten concluir su relación beneficiosa o sus alteraciones en la composición de la leche humana, se necesitan más estudios que soporten la evidencia actualmente descrita.

### **Agradecimientos**

Al realizar este trabajo arduo, lleno de obstáculos y adversidades el grupo se siente regocijado de felicidad y satisfacción de poder cumplir con las metas propuestas que se plantearon desde un comienzo. Este pequeño espacio está dedicado a las personas y a la institución a la que pertenecen los integrantes del grupo que es la Universidad El Bosque, y así mismo poder expresarle a la institución nuestros más sinceros agradecimientos al poder brindarnos la oportunidad de realizar esta revisión rápida de la literatura con los docentes de la asignatura de investigación del programa de Medicina.

Le agradecemos profundamente a nuestros profesores y tutores el Doctor Jeadran Nevardo Malagón Rojas y la Dra. Diana Sánchez Calderón, por tener siempre un espacio disponible para despejar las dudas que se tenían en el momento, por dar un consejo útil y necesario, y por la gran paciencia que tuvo para la realización del primer proyecto investigativo de cada uno de los integrantes. De igual manera se agradece el inmensurable esfuerzo de cada uno de los padres, tutores o personas a cargo del sostenimiento económico y académico de los miembros del trabajo y que sin su ayuda no se habría podido realizar este proyecto. Y, por último, se agradece a cada uno de los integrantes por la dedicación y persistencia que tuvieron en los momentos de mayor adversidad.

### **Referencias bibliográficas**

1. 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* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Sep 8];171(7):647–54. Available from: [/pmc/articles/PMC5710346/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400268/)
2. Ojo-Okunola A, Nicol M, du Toit E. Human breast milk bacteriome in health and disease [Internet]. Vol. 10, *Nutrients*. *Nutrients*; 2018 [cited 2021 Sep 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400268/>
3. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, et al. Microbiota and metabolic diseases [Internet]. Vol. 61, *Endocrine*. *Endocrine*; 2018 [cited 2021 Sep 8]. p. 357–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721802/>
4. González, Rina María; Bravo G. La microbiota del humano. *Ciencia* [Internet]. 2nd ed. 2017 [cited 2021 Sep 8];68(3):60–6. Available from:

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén, Natalia Gutiérrez Romero

[https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68\\_2/PDF/Microbiotadelhumano.pdf](https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68_2/PDF/Microbiotadelhumano.pdf)

5. Ahern PP, Faith JJ, Gordon JI. Mining the human gut microbiota for effector strains that shape the immune system [Internet]. Vol. 40, *Immunity*. NIH Public Access; 2014 [cited 2021 Sep 8]. p. 815–23. Available from: [/pmc/articles/PMC4118768/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24118768/)
6. Doare K Le, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity [Internet]. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Front Immunol; 2018 [cited 2021 Sep 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599768/>
7. Simpson MR, Avershina E, Storrø O, Johnsen R, Rudi K, Øien T. Breastfeeding-associated microbiota in human milk following supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* La-5, and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bb-12. *J Dairy Sci* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Sep 8];101(2):889–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29248229/>
8. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. Nutrients and Bioactive Factors. Vol. 60, *Pediatric Clinics of North America*. Elsevier; 2013. p. 49–74.
9. Robledo Martínez R, Escobar Díaz F. LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES EN COLOMBIA. *Boletín del Obs en Salud* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2021 Sep 14];3(4). Available from: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/bos/article/view/17968>
10. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Rev Esp Nutr Humana y Diet* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 8];20(2):148–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25554246/>
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
12. Moreno M, García J, Cherem J. Microbioma humano. *Rev la Fac Med la UNAM* [Internet]. 2018 Dec [cited 2021 Sep 8];61(6):7–19. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v61n6/2448-4865-facmed-61-06-7.pdf>
13. Aakko J, Kumar H, Rautava S, Wise A, Autran C, Bode L, et al. Human milk oligosaccharide categories define the microbiota composition in human colostrum. *Benef Microbes* [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 8];8(4):563–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28726512/>
14. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2021 Sep 8];96(3):544–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22836031/>
15. Gary F, Kenneth J, Bloom S, Dashe J, Spong C, Hoffman B, et al. El puerperio | *Williams Obstetricia, 25e* | AccessMedicina | McGraw Hill Medical. In: *Williams OBSTETRICIA* [Internet]. 25th ed. 2018 [cited 2021 Sep 8]. Available from: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezproxy.unbosque.edu.co/content.aspx?bookid=2739&sectionid=229288128#1166851954>
16. Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K, Nakae H, Matsuo T. Cytokines differentially regulate CXCL10 production by interferon--stimulated or tumor necrosis factor--stimulated human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*. 2009 Apr;44(2):225–31.
17. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. Nutrients and Bioactive Factors [Internet]. Vol. 60, *Pediatric Clinics of North America*. NIH Public Access; 2013 [cited 2021 Sep 8]. p. 49–74. Available from: [/pmc/articles/PMC3586783/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24118768/)
18. Sohn K, Kalanetra KM, Mills DA, Underwood MA. Buccal administration of human colostrum: Impact

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén, Natalia Gutiérrez Romero

on the oral microbiota of premature infants. *J Perinatol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Sep 8];36(2):106–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658119/>

19. Selma-Royo M, Calatayud Arroyo M, García-Mantrana I, Parra-Llorca A, Escuriet R, Martínez-Costa C, et al. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: impact on host response and intestinal function. *Microbiome* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Sep 8];8(1). Available from: </pmc/articles/PMC7685601/>
20. Rodríguez JM, Jiménez E, Merino V, Maldonado A, Marín ML, Fernández L, et al. Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas [Internet]. Vol. 66, *Acta Pediatrica Espanola*. 2008 [cited 2021 Sep 8]. p. 77–82. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/252628662\\_Microbiota\\_de\\_la\\_leche\\_humana\\_en\\_condiciones\\_fisiologicas](https://www.researchgate.net/publication/252628662_Microbiota_de_la_leche_humana_en_condiciones_fisiologicas)
21. Martín R, Heilig HGJ, Zoetendal EG, Jiménez E, Fernández L, Smidt H, et al. Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women. *Res Microbiol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2021 Sep 8];158(1):31–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17224259/>
22. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UME, Beck DL, Abdo Z, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One* [Internet]. 2011 [cited 2021 Sep 8];6(6):21313. Available from: </pmc/articles/PMC3117882/>
23. Urbaniak C, Angelini M, Gloor GB, Reid G. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 8];4. Available from: </pmc/articles/PMC4702315/>
24. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Sep 8];34(8):599–605. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674981/>
25. Marlene Ortiz M, Harris PR. Importance of the delivery route in the acquisition of the microbiome in early childhood [Internet]. Vol. 90, *Revista Chilena de Pediatría*. Sociedad Chilena de Pediatría; 2019 [cited 2021 Sep 8]. p. 476–7. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062019000500476&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062019000500476&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
26. Cabrera-Rubio R, Mira-Pascual L, Mira A, Collado MC. Impact of mode of delivery on the milk microbiota composition of healthy women. *J Dev Orig Health Dis* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 8];7(1):54–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26286040/>
27. Toscano M, De Grandi R, Peroni DG, Grossi E, Facchin V, Comberati P, et al. Impact of delivery mode on the colostrum microbiota composition. *BMC Microbiol* [Internet]. 2017 Sep 25 [cited 2021 Sep 8];17(1). Available from: </pmc/articles/PMC5613475/>
28. Williams JE, Carrothers JM, Lackey KA, Beatty NF, York MA, Brooker SL, et al. Human milk microbial community structure is relatively stable and related to variations in macronutrient and micronutrient intakes in healthy lactating women. *J Nutr* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Sep 8];147(9):1739–48. Available from: </pmc/articles/PMC5572491/>
29. Moossavi S, Sepehri S, Robertson B, Bode L, Goruk S, Field CJ, et al. Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2019 Feb 13 [cited 2021 Sep 8];25(2):324–335.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763539/>
30. Boix-Amorós A, Puente-Sánchez F, du Toit E, Linderborg KM, Zhang Y, Yang B, et al. Mycobiome profiles in breast milk from healthy women depend on mode of delivery, geographic location, and



Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén, Natalia Gutiérrez Romero

interaction with bacteria. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Sep 8];85(9). Available from: [/pmc/articles/PMC6495746/](#)

31. Drago L, Toscano M, De Grandi R, Grossi E, Padovani EM, Peroni DG. Microbiota network and mathematic microbe mutualism in colostrum and mature milk collected in two different geographic areas: Italy versus Burundi. *ISME J* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Sep 8];11(4):875–84. Available from: [/pmc/articles/PMC5364364/](#)
32. Albesharat R, Ehrmann MA, Korakli M, Yazaji S, Vogel RF. Phenotypic and genotypic analyses of lactic acid bacteria in local fermented food, breast milk and faeces of mothers and their babies. *Syst Appl Microbiol* [Internet]. 2011 [cited 2021 Sep 8];34(2):148–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21300508/>
33. Davé V, Street K, Francis S, Bradman A, Riley L, Eskenazi B, et al. Bacterial microbiome of breast milk and child saliva from low-income Mexican-American women and children. *Pediatr Res* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Sep 8];79(6):846–54. Available from: [/pmc/articles/PMC4899194/](#)
34. Hermansson H, Kumar H, Collado MC, Salminen S, Isolauri E, Rautava S. Breast milk microbiota is shaped by mode of delivery and intrapartum antibiotic exposure. *Front Nutr* [Internet]. 2019 Feb 4 [cited 2021 Sep 8];6. Available from: [/pmc/articles/PMC6369203/](#)
35. González R, Mandomando I, Fumadó V, Sacoó C, Macete E, Alonso PL, et al. Breast milk and gut microbiota in African mothers and infants from an area of high HIV prevalence. *PLoS One* [Internet]. 2013 Nov 26 [cited 2021 Sep 8];8(11). Available from: [/pmc/articles/PMC3841168/](#)
36. Bender JM, Li F, Martelly S, Byrt E, Rouzier V, Leo M, et al. Maternal HIV infection influences the microbiome of HIV-uninfected infants. *Sci Transl Med* [Internet]. 2016 Jul 27 [cited 2021 Sep 8];8(349):349. Available from: [/pmc/articles/PMC5301310/](#)
37. Ojo-Okunola A, Claassen-Weitz S, Mwaikono KS, Gardner-Lubbe S, Stein DJ, Zar HJ, et al. Influence of socio-economic and psychosocial profiles on the human breast milk bacteriome of south african women. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Sep 8];11(6). Available from: [/pmc/articles/PMC6627120/](#)
38. Ding M, Qi C, Yang Z, Jiang S, Bi Y, Lai J, et al. Geographical location specific composition of cultured microbiota and: *Lactobacillus* occurrence in human breast milk in China. *Food Funct* [Internet]. 2019 Feb 20 [cited 2021 Sep 8];10(2):554–64. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2019/fo/c8fo02182a>
39. Li SW, Watanabe K, Hsu CC, Chao SH, Yang ZH, Lin YJ, et al. Bacterial composition and diversity in breast milk samples from mothers living in Taiwan and Mainland China. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 May 30 [cited 2021 Sep 8];8(MAY). Available from: [/pmc/articles/PMC5447776/](#)
40. Mastromarino P, Capobianco D, Miccheli A, Praticò G, Campagna G, Laforgia N, et al. Administration of a multistrain probiotic product (VSL#3) to women in the perinatal period differentially affects breast milk beneficial microbiota in relation to mode of delivery. *Pharmacol Res* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Sep 8];95–96:63–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25836922/>
41. Butte NF, Garza C, Johnson CA, Smith EOB, Nichols BL. Longitudinal changes in milk composition of mothers delivering preterm and term infants. *Early Hum Dev* [Internet]. 1984 [cited 2021 Sep 8];9(2):153–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6714135/>
42. Duranti S, Lugli GA, Milani C, James K, Mancabelli L, Turrone F, et al. *Bifidobacterium bifidum* and the infant gut microbiota: an intriguing case of microbe-host co-evolution. *Environ Microbiol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Sep 8];21(10):3683–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31172651/>

Factores asociados a la composición de la microbiota de la leche humana.

Andrea Blanco Arenas, Ana Bonilla Martínez, Ricardo Gómez Bello, Ernesto González Ballén, Natalia Gutiérrez Romero

43. Samuels N, Van De Graaf R, Been J V., De Jonge RCJ, Hanff LM, Wijnen RMH, et al. Necrotising enterocolitis and mortality in preterm infants after introduction of probiotics: A quasi-experimental study. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Aug 22 [cited 2021 Sep 8];6. Available from: [/pmc/articles/PMC4992873/](#)
44. Zimmermann P, Curtis N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition [Internet]. Vol. 81, *Journal of Infection*. *J Infect*; 2020 [cited 2021 Sep 8]. p. 17–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32035939/>
45. Oh NS, Joung JY, Lee JY, Kim Y. Probiotic and anti-inflammatory potential of *Lactobacillus rhamnosus* 4B15 and *Lactobacillus gasseri* 4M13 isolated from infant feces. *PLoS One* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Sep 8];13(2). Available from: [/pmc/articles/PMC5812581/](#)
46. Sakanaka M, Gotoh A, Yoshida K, Odamaki T, Koguchi H, Xiao JZ, et al. Varied pathways of infant gut-associated *Bifidobacterium* to assimilate human milk oligosaccharides: Prevalence of the gene set and its correlation with bifidobacteria-rich microbiota formation [Internet]. Vol. 12, *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020 [cited 2021 Sep 8]. Available from: [/pmc/articles/PMC7019425/](#)
47. Douillard FP, Ribbera A, Kant R, Pietilä TE, Järvinen HM, Messing M, et al. Comparative Genomic and Functional Analysis of 100 *Lactobacillus rhamnosus* Strains and Their Comparison with Strain GG. *PLoS Genet* [Internet]. 2013 Aug [cited 2021 Sep 8];9(8): e1003683. Available from: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1003683>
48. Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. *Pediatr Res* [Internet]. 2012 Jul [cited 2021 Sep 8];72(1):77–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453296/>
49. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, Ngom-Bru C, Brück WM, Berger B, et al. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio* [Internet]. 2015 Feb 3 [cited 2021 Sep 8];6(1). Available from: [/pmc/articles/PMC4323417/](#)
50. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section chronic immune disorders. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Sep 8];135(1): e92–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452656/>
51. Kumar H, du Toit E, Kulkarni A, Aakko J, Linderborg KM, Zhang Y, et al. Distinct patterns in human milk microbiota and fatty acid profiles across specific geographic locations. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 Oct 13 [cited 2021 Sep 8];7(OCT):1619. Available from: [/pmc/articles/PMC5061857/](#)
52. Ward TL, Hosid S, Ioshikhes I, Altosaar I. Human milk metagenome: A functional capacity analysis [Internet]. Vol. 13, *BMC Microbiology*. BioMed Central; 2013 [cited 2021 Sep 8]. p. 116. Available from: [/pmc/articles/PMC3679945/](#)