

RESISTENCIA DEL HUESPED A LA INFECCION E IMPORTANCIA DE LA LACTANCIA MATERNA

Dr. LEONARDO MATA. D. Sc.

El feto está protegido de las infecciones gracias a las barreras mecánicas y fisiológicas que le provee el ambiente intrauterino. Desde el momento del nacimiento y a través de toda la vida, el ser humano entra en contacto continuo con el ambiente biológico y es invadido por gérmenes patógenos que pueden causar enfermedades, en especial diarrea. El huesped responde a la agresión mediante mecanismos de resistencia e inmunidad. La resistencia contra las infecciones entéricas es fundamentalmente de dos tipos: no específica y específica, presentándose una mezcla de las dos en la leche humana, (Cuadro N° 1).

CUADRO N° 1

INMUNIDAD EN LA DIARREA INFECCIOSA

FACTORES NO-ESPECIFICOS

Barrera gástrica
Movilidad intestinal
Microflora intestinal

FACTORES INMUNES (intestino)

Sistema inmunosecretor
Inmunidad celular

LECHE HUMANA

Anticuerpos
Células
Factores no-específicos

INISA-09-81

Los factores no específicos consisten en (a) la barrera gástrica, (b) la movilidad intestinal, y (c) la microflora indígena. La barrera gástrica está

determinada fundamentalmente por una alta concentración de iones hidrógeno y probablemente por acciones enzimáticas que reducen significativamente la población de gérmenes que se ingieren.

La movilidad intestinal asegura el tránsito normal del bolo y de los gérmenes y virus que puedan estar en él. Finalmente, la microflora intestinal es responsable de la inhibición y eliminación de una amplia variedad de microorganismos, principalmente bacterias, levaduras y protozoarios con potencial patogénico.

INMUNIDAD SECRETORA

Los factores inmunes que intervienen en la defensa del huésped a nivel intestinal son el sistema inmunosecretor y la inmunidad celular. El linfocito B tiene la capacidad de sintetizar inmunoglobulinas de las que la IgA secretora es predominante, distinta, y la más importante. La IgA secretora es diferente de la IgA del suero en cuanto está constituida por dos moléculas de IgA sérica unidas por la pieza secretora (sintetizada *in situ* en el intestino) y una cadena J que puede inducir polimerización de la IgA y de la IgM *in vivo*. Tal propiedad está ligada a una marcada resistencia de las inmunoglobulinas secretoras a la acción de los jugos digestivos sin que se pierda su acción antimicrobiana.

La IgA sérica se sintetiza primordialmente en células plasmáticas de la lámina propia, principalmente en acúmulos en las placas de Peyer. La acción de la IgA secretora está dirigida a los virus y bacterias y puede ser independiente de los mecanismos clásicos en que median las opsoninas y el complemento. El efecto antimicrobiano de la IgA secretora puede aumentar, sin embargo, al interactuar con la lisozima o con ciertos componentes del complemento. Los coproanticuerpos frecuentemente aparecen antes que los anticuerpos séricos y correlacionan bien con el estado inmune, incluso mejor que los anticuerpos séricos. La ausencia de coproanticuerpos va paralela a una susceptibilidad del huésped a los patógenos. Por el contrario, niveles adecuados de anticuerpos pueden inhibir la adhesión, colonización e invasión por bacterias y virus intestinales.

INMUNIDAD CELULAR

Esta reside en los precursores linfoides que se encuentran en la lámina propia, placas de Peyer, apéndice y otros tejidos linfoides-asociados al intestino (GALT). La respuesta celular no sólo ocurre *in situ* sino que a distancia, consecuente a la migración de células linfoides a sitios distantes, como la mama, después de haber sido estimulados por antígenos a nivel intestinal. Este mecanismo de translocación y eventual anidamiento en otro órgano parece tener gran importancia en la protección del niño alimentado al seno materno. Las células con memoria inmunológica eventualmente pueden regresar al intestino ("homing"). Se ha demostrado que una proporción importante de las células de los nódulos linfoides mesentéricos, de las placas de Peyer, y de los linfocitos de la lámina propia tienen un origen tímico.

ALTERACIONES DE LA RESISTENCIA EN LA DESNUTRICION

Alteraciones en estos mecanismos como son una disminución en la acidez gástrica, una disminución del peristaltismo intestinal y una perturbación en la microbiota indígena, favorecen la adhesión, colonización o penetración de agentes entéricos que inducen diarrea. Tales alteraciones pueden ocurrir en el estado de desnutrición severa, particularmente en lo que atañe a la acidez gástrica y al peristaltismo intestinal. Por otro lado, el uso inadecuado de antibióticos o estados de diarrea crónica y malabsorción, particularmente consecuente a la disentería, puede resultar en perturbaciones profundas de la microbiota y por ende favorecerse las infecciones recurrentes.

Las observaciones clínicas y patológicas en poblaciones de países en desarrollo han revelado que los niños severamente desnutridos presentan una atrofia marcada del timo, amígdalas, ganglios linfáticos y placas de Peyer. Tal anomalía representa una disminución en la proliferación celular. Además en la desnutrición es posible que ocurra una disminución en la capacidad de síntesis de las inmunoglobulinas y en la función del linfocito T. Así, se presenta un deterioro en la hipersensibilidad tardía y en la transformación blástica y otras funciones del linfocito. Tales alteraciones son persistentes pero se corrigen rápidamente durante la recuperación nutricional. Debe advertirse que esas anomalías suelen presentarse cuando los estados de privación y desnutrición son marcados, aunque ciertas alteraciones en la función del timocito suelen ocurrir en niños que presentaron desnutrición fetal o que desarrollaron desnutrición moderada postnatalmente.

A pesar de que existen alteraciones en los factores de resistencia no específicos y específicos en niños con desnutrición, debe indicarse que éstos pueden no ser los más importantes en determinar la mayor susceptibilidad y menor capacidad de respuesta a la infección que se observa en países en desarrollo. Más bien es evidente que la calidad del ambiente biológico (determinado por el saneamiento ambiental e higiene personal) en que el niño se encuentra es el factor principal. Así en ambientes deficitarios existe amplia oportunidad de exposición frecuente a las toxas infecciosas, siendo que las dosis infecciosas a que el niño puede exponerse suelen ser muy elevadas. Tanto así que la resistencia e inmunidad congénita y adquirida pueden ser vencidas por la invasión de virus o bacterias patógenas del ambiente en altas concentraciones.

EL CALOSTRO Y LA LECHE HUMANA

La leche humana es el factor más importante en determinar la alta resistencia del niño hacia las infecciones entéricas. Tal observación reviste mayor trascendencia por cuanto el efecto de la lactancia materna ofrecida en forma exclusiva durante los primeros meses de vida, protege al niño durante el período de mayor vulnerabilidad y riesgo, esto es, durante el primer año de vida.

La capacidad inmune de la leche materna se deriva de factores diversos que van de una barrera mecánica que se establece entre la boca del

niño y el ambiente biológico, hasta la acción específica de anticuerpos y otras capacidades funcionales inherentes a la leche humana. A pesar de que existe una variada flora microbiana en la areola y ductos externos de la mama, la mayoría de las bacterias que ahí se encuentran están en concentraciones relativamente bajas y usualmente no son patógenas. Así, la relación primordial de la boca del niño con el pezón, inhibe en cierto grado el riesgo de contaminación con gérmenes del ambiente, en alimentos y otros elementos. Por otro lado, siendo la concentración de electrolitos en la leche humana homeostásica, el niño queda saciado y de esa manera se evita la necesidad de agua adicional que en gran probabilidad estaría contaminada en ambientes de pobreza.

Sin embargo, son los factores propiamente anti-infecciosos los que le dan a la leche su carácter único e inimitable. Los factores en cuestión actúan específicamente sobre algún tipo de agente entérico, como es el caso de los anticuerpos en las fracciones IgA secretora, IgM e IgG. (Cuadro N° 2).

CUADRO N° 2

FACTORES ANTI-INFECCIOSOS EN LA LECHE HUMANA. I

ESPECIFICOS	
Anticuerpos (IgA, IgM, IgG)	Inactivación de virus, bacterias, protozoarios
Linfocitos	Síntesis de anticuerpos
Factor anti-estafilococo	Inhibe infección sistémica por Staphylococcus

INISA-09-81

Se han encontrado anticuerpos contra prácticamente todos los agentes que han sido investigados, incluyendo virus, bacterias, protozoarios y levaduras. El título de anticuerpos y la concentración de inmunoglobulinas, son altos en el calostro temprano decreciendo en pocos días para mantener un nivel bajo pero constante en la leche madura. No obstante, si se hace la corrección correspondiente al volumen de leche producido, se observa una alta concentración a través de toda la lactancia, incluso después de un año de lactación. Tales anticuerpos son bastante resistentes a la acción del pH y de los jugos intestinales y mantienen su acción específica en el intestino. Asimismo, los linfocitos sintetizan anticuerpos, mientras que el factor anti-estafilococo tiene un efecto positivo sobre el curso de las infecciones sistémicas por Staphylococcus.

Aparte de estos factores, existen otros de naturaleza no específica, entre los cuales están la lactoferrina, el factor bifido, la lisozima, el complemento y los macrófagos, sin que esto signifique que otros componentes como el interferón, la lactoperoxidasa, los lípidos y la RNAsa no lo sean. (Cuadro N° 3).

CUADRO N° 3

FACTORES ANTI-INFECCIOSOS EN LA LECHE HUMANA. II

NO ESPECIFICOS

Lactoferrina	Bacteriostasis
Lisozima	Bacteriolisis
Lactoperoxidasa	Bacteriolisis
Complemento (C3, C4)	Opsonización
Factor(es) bifido(s)	Crecimiento de bifidobacterias
Factor RNAsa	Inhibición viral
Interferón	Inhibición viral
Macrófagos, polimorfon.	Bactericida, fagocitosis
Ligandos	Inhibición bacteriana
Lípidos	Inhibición bacte- riana y viral

INISA-09-81

La lactoferrina posee un efecto quelante que liga al hierro libre manteniéndolo biodisponible para el organismo, lo remueve del beneficio de las bacterias que se requieren para su crecimiento. El efecto es tan poderoso como para detener el crecimiento bacteriano en leches mantenidas en el ambiente sin refrigeración.

El factor (o factores) bifido es una sustancia aparentemente compleja y mal estudiada cuya concentración es más de 40 veces mayor en la leche humana que en otros tejidos del organismo. La sustancia tiene la capacidad de estimular la proliferación de bacilos gram-positivo anaerobios no esporulados, principalmente del género *Bifidobacterium*, acción que probablemente se logra con la cooperación de la lisozima y el complemento. Así, niños alimentados exclusivamente al seno materno, y que nacen en la forma tradicional en el hogar con amplia exposición a las materias fecales de la madre, rápidamente desarrollan una flora predominante en bifidobacterias. La producción de ácidos grasos de cadena corta por dichas bacterias y el bajo pH resultante inhibe eficazmente a los coliformes y otros grupos de bacterias fermentativas y putrefactivas.

Los macrófagos y polimorfonucleares ejercen una función bactericida por fagocitosis y liberación de sustancias bactericidas, que se cree tiene un papel importante en prevenir el desarrollo de la enterocolitis necrotizante aguda. Finalmente, existen ligandos y lípidos en la leche humana que ejercen acciones bacteriostáticas y bactericidas por la remoción de elementos necesarios a las bacterias, o directamente por interacción con los gérmenes.

Resumiendo, son los factores anti-infecciosos de la leche humana los responsables de mantener una higiene homeostática en el tracto gastrointestinal, ya por inhibición o directamente eliminando virus y gérmenes patógenos. Los anticuerpos, lactoferrina, complemento y células mononucleares actúan fundamentalmente a nivel del intestino delgado. Los anticuerpos, factor bifido, lisozima, complemento, y lactoferrina ejercen su acción fundamentalmente a nivel del colon. Tal característica de la leche humana parece explicar la baja incidencia de enfermedad diarreica en niños al seno materno en contraposición con niños destetados, ya sea en países industrializados o en los trópicos.

SESION DE PREGUNTAS CORRESPONDIENTES A LAS CONFERENCIAS

Fisiología de la diarrea aguda infecciosa.

Dr. JORGE FLORES

Características inmunológicas del intestino en el recién nacido y en el lactante menor.

Dr. RAMON TORRES - PINEDO

Resistencia del huésped a la infección e importancia de la lactancia materna.

Dr. LEONARDO MATA

¿En qué caso debe suprimirse la lactancia materna a un niño?

Leonardo Mata: En nuestra experiencia no hay contraindicación para la supresión de la lactancia, salvo en los casos en que haya ictericia relacionada con la lactancia (lo que es rarísima) o en aquellas madres vegetarianas estrictas por muchos años porque presentan deficiencias nutricionales, que se reflejarían en el lactante (por ejemplo de vitamina B12).

Ramón Torres-Pinedo: Y en prematuros de menos de 1.500 Kg. porque no pueden mamar.

Leonardo Mata: A los prematuros se les puede dar calostro y leche materna (por biberón o sonda) a la hora de nacidos y evolucionan muy bien.

¿Si un niño solo recibe seno materno y presenta diarrea Ud. le suprime el seno?

Ramón Torres-Pinedo: Yo no he visto ningún caso. Solo se puede presentar en la deficiencia congénita de lactasa o si la madre está recibiendo alguna droga que pueda provocar efectos secretorios sobre el intestino, hay muy pocas situaciones en que el niño desarrolla infecciones mientras se da lactancia.

¿Si el niño recibe leche materna complementada con leche de vaca y presenta diarrea?

Ramón Torres-Pinedo: Es una pregunta difícil de contestar, hay diarreas que se correlacionan a intolerancia a proteínas en alimentación suplementaria. Nosotros hemos visto 18 niños que recibían como leche suplementaria "Soya" y ellos tenían diarrea atribuible a la leche de soya. La suplementación alimentaria puede tener efectos secundarios por la inmadurez y permeabilidad del epitelio intestinal en las dos primeras semanas de la vida.

¿Por qué es mejor la leche de la propia madre?

Ramón Torres-Pinedo: Para contestar a esa pregunta tendríamos que repetir todo lo que se dijo aquí hasta el momento, y lo que se dirá en el futuro. La leche materna contiene factores inmunológicos de gran especificidad que reflejan la experiencia inmunológica de la madre y que confieren inmunidad pasiva al intestino del niño. Además de esto existen factores, tales como la hormona del crecimiento epitelial, cuyo contenido en el calostro podría ser de gran importancia para el crecimiento y la maduración del intestino del lactante. De tales principios, que caen bajo la categoría de lo que podríamos llamar factores de identidad de la leche materna, aún sabemos muy poco.

¿Cuál es la mejor manera de conservar la leche materna y cuál es el efecto de la conservación sobre los mecanismos defensivos de la misma?

Leonardo Mata: Puede pasar de 3 a 6 horas a temperaturas ambiente en el trópico sin que se descomponga, o en refrigeración se puede guardar en envases limpios por 12 a 48 horas. Todos los procesos de esterilización van a desnaturalizar factores inmunológicos y bioquímicos de la leche materna.

Jorge Flores: Se debe administrar leche de la misma madre porque ella está expuesta a los mismos microbios a los que está expuesto el niño y probablemente tenga anticuerpos contra ellos.

¿Si la madre toma anticonceptivos debe seguir lactando?

Leonardo Mata: Los anticonceptivos van a interferir con la lactancia. Hay algunos anticonceptivos que no interfieren con la lactancia materna completa pero aún no están disponibles en Latinoamérica. Pero la lactan-

cia materna completa (hay estudios epidemiológicos sobre esto) es el mejor anticonceptivo.

¿Si a una madre se le diagnostica sífilis al final del embarazo debe el hijo de ella recibir lactancia materna?

Leonardo Mata: Los treponemas pueden pasar a la leche materna, por lo que si la sífilis materna se comprueba, y el niño está sano, no debe ser alimentado por su madre.

¿Hasta qué edad debe recibir el niño leche materna?

Ramón Torres-Pinedo: Esto, yo creo, depende de muchos factores: la actitud y el estado de salud de la madre, la cultura, el ambiente etc. Una edad razonable para comenzar con alimentación suplementaria es entre los 3 y los 6 meses de edad, pero en esto no existe una regla fija. Otros factores determinantes son sin duda la producción de leche que puede disminuir después de lactancia prolongada.

¿Cuál es el mecanismo productor de diarrea del VIP y de la Serotonina?

Jorge Flores: Ambas son hormonas que actúan a través de la estimulación de la adenil ciclasa intestinal, estimulando las células epiteliales por medio de receptores específicos colocados en la parte basal de ellas. El papel fisiológico de estas hormonas se desconoce en este sentido, pero se sabe que cuando son secretadas en forma abundante (manifestaciones paraneoplásicas) son capaces de producir diarreas severas.

¿Los rotavirus en su mecanismo de acción además de lesionar el vértice de las vellosidades no alteran a la ATPasa y alteran la bomba de sodio y potasio del enterocito?

Jorge Flores: El agente productor de la gastroenteritis transmisible del cochino (un coronavirus) se ha estudiado ampliamente en este respecto y parece producir tal disminución del transporte activo de sodio. Para los rotavirus, no existe un modelo animal experimental que permita hacer tales estudios en forma concluyente. Se piensa que tal efecto sobre el transporte de sodio, si ocurre, pero como consecuencia del daño celular no específico.

Relación entre vacunación antipoliomielítica y lactancia materna. ¿Se debe suspender la lactancia materna 3 horas antes o después de la vacunación?

Leonardo Mata: No recomendamos que se suspenda desde el punto de vista práctico. El niño se debe vacunar aunque esté recibiendo la lactancia materna.

¿Qué opina de la introducción de cítricos y cereales en la alimentación del lactante y el desarrollo de procesos alérgicos y a que edad se deben de introducir? ¿Cuál debe ser la dieta durante los primeros meses de la vida?

Ramón Torres-Pinedo: Como dije anteriormente, la alimentación al seno debe prolongarse por lo menos tres meses. Durante dicho período, de no existir circunstancias especiales, no es conveniente suplementar con alimentación artificial. Una vez que se decida introducir alimentos, lo común es empezar con cereales, vegetales y frutas, y pasar a las carnes, huevos y alimentos mixtos. Una vez que se ha llegado a esta fase, no hay ya una razón poderosa para no iniciar el destete.