

[r e v i s i ó n]

Leche humana. Propiedades y usos clínicos

P. Serrano Aguayo¹, C. Alba Romero²

¹ Médica endocrinóloga. Consultora Certificada en Lactancia Materna (International Certified Lactation Consultant). Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

² Médica neonatóloga. Consultora Certificada en Lactancia Materna (International Certified Lactation Consultant). Unidad de Neonatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Palabras clave

pecho alimentando,
nutrición enteral

>>RESUMEN

La lactancia materna es una función fisiológica con efectos sobre dos organismos al menos, el de la madre y el del hijo, propia de los mamíferos, y que implica a diversas áreas, no solo la nutrición del hijo, sino el correcto funcionamiento y desarrollo de diversos órganos y sistemas, la conducta infantil y materna, la programación futura de la salud de madre y de hijo. El amamantamiento es mucho más que el producto «leche humana», con funciones y efectos más extensos y completos. Aún así, las propiedades de la leche humana, también fuera del amamantamiento, siguen siendo tan interesantes, sorprendentes y beneficiosas como para que se considere como producto nutricional de primera opción, cuando el amamantamiento no es posible. En este artículo se revisa la composición, propiedades y usos clínicos de la leche humana.

Nutr Clin Med 2011; V (2): 91-105

Key words

breast feeding,
enteral nutrition

>>ABSTRACT

Breastfeeding is a physiological function pertaining to the mammals with effects on at least two organisms, the one of the mother and the one of the child, and that implicates several areas, not only the nutrition of the child but also the proper functioning and development of several organs and systems, the child's and the mother's behavior, and the future programing of the mother's and the child's health. Breastfeeding is much more than the product "human milk", with more comprehensive and complete functions and effects. Even so, the properties of the human milk, aside from breastfeeding, still are so interesting, surprising, and beneficial that it may be considered as a first line nutritional product when breastfeeding is not possible. The composition, properties, and clinical uses of human milk are revised in this article.

Nutr Clin Med 2011; V (2): 91-105

Correspondencia

Pilar Serrano

E-mail: mariap.serrano.sspa@juntadeandalucia.es

>>COMPOSICION Y PROPIEDADES DE LA LECHE HUMANA

La leche materna no es un fluido uniforme, sino una secreción de composición variable y compleja, con propiedades nutritivas y funcionales. Varía de una mujer a otra, varía a lo largo de la lactancia, a lo largo del día, y a lo largo de la toma. Los más de 200 componentes descritos de la leche humana incluyen una amplia variedad de moléculas en solución, coloides, estructuras fisicoquímicas complejas, como glóbulos rodeados de membrana, y células vivas, que además interactúan entre sí. La descripción de la composición de la leche, sigue avanzando a medida que se perfeccionan las técnicas de laboratorio. Las funciones de los componentes de la leche, son variadas y extensas, y no del todo conocidas. No solo la nutritiva, sino otras muchas, con efectos en la fisiología del niño, su intestino, sistema de defensa inmunológico, cerebro, metabolismo y la programación del mismo a largo plazo, y la microbiota con la que convive, por solo mencionar algunos de los aspectos más conocidos.

Calostro

Desde el parto hasta el 4° o 5° día, la mama produce una secreción escasa (no mas de 100 ml al día), amarilla y densa, llamada calostro. En comparación con la leche madura, contiene más proteínas (especialmente IgA y lactoferrina), oligosacáridos, vitaminas liposolubles y minerales, pero menos lactosa, citrato y grasa¹ (ver tabla II). Estas características responden a las necesidades nutritivas y reservas del recién nacido, con un aparato digestivo e inmunitario inmaduros. Es muy llamativa la variedad de macromoléculas con un papel bioprotector que contiene. Las inmunoglobulinas que proporciona el calostro ofrecen una protección de particular interés, hasta que el intestino del niño madura. La abundancia de sIgA (inmunoglobulina A secretora) (hasta 60 mg/dl), células somáticas, lactoferrina y oligosacáridos, hacen del calostro un cóctel inmunitario de enorme valor. La cantidad de células en calostro llegan a ser 10⁸ por día², la mayoría son macrófagos, con actividad fagocítica y secreción de factores inmunoreguladores. También contiene linfocitos B y T, compensando la inmadurez de células T del neonato³.

Contiene un inhibidor de la tripsina secretora pancreática (PSTI) que estimula la migración celular y proliferación de las células intestinales en caso de daño celular, manteniendo la integridad intestinal⁴.

La lactoferrina es una glicoproteína, con capacidad de captar hierro, que queda no disponible para bacterias (para las que es un factor de crecimiento), pero muy biodisponible para el niño¹, lo que resulta en propiedades antimicrobianas, antivirales, antiinflamatorias e inmunomoduladoras⁵. Actúa en combinación con sIgA y lisozima aumentando sus propiedades protectoras frente a un amplio espectro de agentes patógenos⁶. También juega un papel importante en la regulación del crecimiento de las células epiteliales del intestino⁷. Junto con otros componentes también presentes, como TGF- β (transforming growth factor- β), interleuquina-10 y eritropoyetina, pueden reducir la respuesta inflamatoria a estímulos en el intestino del neonato⁸.

TABLA I. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE ALGUNOS COMPONENTES DEL CALOSTRO

Componente	Función biológica
Lactoferrina	Actividad antimicrobiana y viral Absorción de Fe en el intestino del lactante Regulación del crecimiento de células intestinales
IgA, IgG e IgM	Protección frente a virus y bacterias
Lisozima	Control del desarrollo de la microbiota intestinal
Componentes celulares:	
• Linfocitos	Síntesis de IgA
• Macrófagos	Almacenamiento y transporte de Igs
Citoquinas	Actividad antiinflamatoria Actividad inmunomoduladora Promoción del crecimiento Actividad quimiotáctica
Oligosacáridos	Prebióticos Fuente de ácido siálico para el tejido nervioso

Carlson (1985)¹², Lawrence y Lawrence (2005)¹³, Playford et al. (2000)¹⁴, Uruakpa et al. (2002)¹.

Es rico en betacaroteno, que le confiere parte de su gran poder antioxidante⁹. Contiene, en mayor proporción que la leche madura fosfolípidos, ácido araquidónico y docosahexaenoico, con un importante papel en el desarrollo del sistema nervioso central¹⁰.

La abundancia de oligosacáridos, que actúan como factor prebiótico, junto con su contenido en bacterias comensales, parece facilitar el establecimiento de una flora intestinal favorable.

El calostro producido en una mujer con parto prematuro es diferente al de una mujer con parto a término, y más cercano a las necesidades del prematuro que del niño a término. Por ejemplo, tras un nacimiento prematuro, hay al menos dos veces más macrófagos, linfocitos, neutrófilos, sIgA, lisozima y lactoferrina¹¹.

El calostro facilita el establecimiento de la flora intestinal deseable, y facilita la expulsión de meconio (efecto laxante) lo que ayuda a controlar las cifras de bilirrubina en el recién nacido. Día tras día, la cantidad de calostro producido va aumentando y se transforma en leche madura. El drenaje del calostro los primeros días, mediante tomas frecuentes, facilita una producción creciente. Suplementar con otros líquidos o leche artificial los primeros días de vida, pone en riesgo la producción y resta los beneficios del calostro.

Leche materna

Tras el calostro, y hasta la aparición de leche madura, sobre el día 15 postparto, la mama produce la llamada leche de transición. A partir de entonces aumenta bruscamente la cantidad de leche producida, siempre que haya estímulo para su producción (succión y drenaje adecuados de la mama), llegando hasta los 900 ml en los primeros 6 meses¹⁵ (más cantidad en caso de gemelos, que proporcionan el doble de estímulo de succión para la producción de leche).

La composición de la leche varía a lo largo de la toma, a lo largo del día y a lo largo de la lactancia¹⁵. Al final de una toma, la cantidad de grasa es 4 a 5 veces mayor, y la de proteínas 1,5 veces mayor, por esta razón es conveniente que las madres no limiten el tiempo que los bebés están mamando de un pecho¹⁶.

El crecimiento de los niños en los primeros 6 meses al menos, no se relaciona con las cantidades de lactosa, lípidos, proteínas ni calorías de la leche, pero sí con la cantidad de leche ingerida¹⁵.

Las asombrosas propiedades de la leche humana se deben a la compleja mezcla de carbohidratos, lípidos, proteínas, minerales, nucleótidos, vitaminas y compuestos bioactivos que se estructuran en ella.

En la tabla II se recogen concentraciones medias de algunos de sus componentes.

TABLA II. COMPOSICIÓN DEL CALOSTRO Y DE LA LECHE MADURA		
Componente	Calostro/ 100 ml	Leche/ 100 ml
Energía (Kcal)	58	70-75
Agua (%)	87,2	87,2
Lactosa (g)	5,3	7,3
Oligosacáridos (g)	1,9	1,3
Proteínas totales (g)	2,3	0,9
Caseína (mg)	140	187
α -lactoalbúmina (mg)	218	161
Lactoferrina (mg)	330	167
IgA (mg)	364	142
Nitrógeno no proteico (mg)	47	42
Grasa total (g)	2,9	4,2
Triacilglicéridos (g)	2,7	4,1
Fosfolípidos (mg)	3,1	2,5
Colesterol (mg)	27	16
Vitamina A (μ g)	89	47
β -caroteno (μ g)	112	23
Vitamina D (μ g)	-	0,04
Vitamina E (μ g)	1.280	315
Vitamina K (μ g)	0,23	0,21
Tiamina (μ g)	15	16
Vitamina B6 (μ g)	12	28
Vitamina B12 (μ g)	200	26
Ácido ascórbico (μ g)	4,4	4
Calcio (mg)	23	28
Magnesio (mg)	3,4	3
Sodio (mg)	48	15
Potasio (mg)	74	58
Cloro (mg)	91	40
Fósforo (mg)	14	15
Cobre (μ g)	46	35
Hierro (μ g)	45	40
Cinc (μ g)	540	166
Yodo (μ g)	12	7
Modificada de Lawrence y Lawrence (2005) ¹³ .		

El contenido calórico oscila entre 64 y 75 Kcal/100 ml¹⁷

El agua supone el 87% de la leche materna, en ella están disueltos el resto de componentes y cubre todas las necesidades de agua al niño, siempre que la lactancia sea sin restricciones, incluso en climas tropicales secos o húmedos¹⁸. Tan solo es necesario dar agua en caso de diarrea intensa o fiebre alta.

Los carbohidratos están presentes en concentraciones entre 5.74 a 7.12 g por 100 ml¹⁹. La lactosa es el carbohidrato mayoritario de la leche humana, con un papel importante en el mecanismo de secreción de la misma, ya que atrae osmóticamente el agua hacia la leche, y es el componente menos variable de la misma. Es la principal fuente de energía para el niño²⁰.

Otros carbohidratos presentes en la leche son los glicanos, polisacáridos u oligosacáridos, de composición compleja. Estimulan el crecimiento intestinal de bifidobacterias e inhiben la adhesión de bacterias patógenas y toxinas bacterianas²¹. Los oligosacáridos de la leche humana son una fuente de ácido siálico, parte integral de la membrana plasmática de las células nerviosas, que se concentra en las dendritas, y puede ser uno de los mecanismos por los que los niños con lactancia materna alcanzan mayor desarrollo cognitivo²².

La grasa es el componente más variable de la leche. Representa entre el 50 y 60 % del valor energético de la leche, y están en cantidad variable entre 0.67 a 6.64 g por 100 ml, con una concentración mayor en la leche del final de la toma¹⁹. Los lípidos de la leche están formados por una compleja mezcla de triacilglicéridos (98%), fosfolípidos (0,8%) y colesterol (0,5%), entre otros. Se secretan en forma de glóbulos emulsionados en la fase acuosa de la leche, en los que también quedan protegidos algunos compuestos bioactivos y vitaminas liposolubles. La composición de ácidos grasos varía según la dieta materna²³.

Las proteínas tienen el perfil de aminoácidos óptimo para el crecimiento y desarrollo del recién nacido. Se encuentran en concentración 0,98 a 1,97 g por 100 ml¹⁹. Entre las más abundantes están las caseínas, estructuradas en forma de micelas. También están presentes otras

proteínas, como la alfa-lactoalbúmina, inmunoglobulinas, seroalbúmina, etc, muchas de las cuales cumplen funciones específicas²⁴.

Los minerales en mayor cantidad son el calcio y el fósforo, que se encuentran asociados a la estructura micelar de la caseína, que le confiere mayor biodisponibilidad²⁰.

Además de los componentes mayoritarios, la leche y el calostro contienen una gran variedad de sustancias bioactivas, y se siguen describiendo otras nuevas, así como avanzando en el conocimiento de la complejidad y naturaleza de las funciones que realizan. Entre ellas, por citar algunas, hay hormonas (leptina, adiponectina, ghrelina²⁵, resistina²⁶, obestatina²⁷), factores de crecimiento²⁸, agentes antiinflamatorios y antioxidantes^{29,30}. Algunos de ellos contribuyen a la maduración gastrointestinal, como por ejemplo las poliaminas y otros factores de crecimiento³¹.

La leche materna es una fuente importante de bacterias comensales, mutualistas o probióticas para el intestino infantil³². Entre las bacterias predominantes destacan diversas especies de estafilococos, estreptococos y bacterias lácticas. Este fluido representa uno de los factores clave en el desarrollo de la microbiota intestinal infantil. Por especies, destaca *Staphylococcus epidermidis*, tanto en distribución (se encuentra en prácticamente el 100% de las mujeres lactantes sanas) como en lo que respecta a su concentración en dicho fluido (>10³ unidades formadoras de colonias [UFC]/mL). Por tanto, no es casualidad que en los últimos años se esté poniendo de manifiesto que la presencia de esta especie sea una característica diferencial de las heces de lactantes amamantados³³. Se ha demostrado que algunas bacterias Gram-negativas, como *Escherichia coli*, también están ampliamente difundidas en la leche humana³⁴. La leche humana es uno de los factores clave en la iniciación y el desarrollo de la microbiota intestinal del neonato ya que este fluido garantiza un aporte continuo de bacterias durante todo el periodo de lactancia.

Las bacterias de la leche podrían desempeñar un papel importante en la prevención de enfermedades infecciosas y en la maduración del sistema inmunitario.

Algunos estudios recientes indican que al menos una parte de las bacterias comensales existentes

TABLA III. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS PRINCIPALES COMPONENTES DE LA LECHE HUMANA

Proteínas y péptidos	Caseínas α y β	Transporte de minerales (Ca, Fe, Zn, Cu) Precusores de péptidos bioactivos
	Glicomacropéptido	Actividad antiviral Factor bifidogénico Precursor de péptidos bioactivos
	Proteínas del suero: • Lactoferrina	Absorción de hierro Actividad antimicrobiana y antioxidante Inmunomodulación Actividad anticarcinogénica
	• Lisozima	Actividad antimicrobiana (efecto sinérgico con Igs y lactoferrina)
	• Inmunoglobulinas (sIgA, IgG, IgM)	Protección inmunológica
	• α -Lactalbúmina	Síntesis de lactosa en glándula mamaria Transporte de Ca Actividad anticarcinogénica (induce apoptosis de tumores) en asociación con el ácido oleico Actividad antioxidante
	• Otras enzimas: glutatión peroxidasa, catalasa, superóxido dismutasa	
Lípidos	Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga: ácidos araquidónico y docosahexanoico	Desarrollo neurológico, cognitivo y de la función visual
	Ácidos grasos de cadena corta	Actividad antimicrobiana Actividad anticarcinogénica Protección del epitelio intestinal Actividad anticarcinogénica Factor de crecimiento
	Ácido linoleico conjugado	
Glúcidos	Oligosacáridos	Prebióticos
	Mucinas	Ligandos para microorganismos
Otros	Poliaminas	Maduración y desarrollo del epitelio intestinal Inmunomodulación
	Nucleótidos y nucleósidos	Inmunomodulación Desarrollo y funcionamiento del epitelio intestinal Metabolismo lipídico Regulación de distintas funciones Colonización del intestino Protección frente a infecciones Desarrollo del sistema inmunitario Desarrollo cognitivo Protección inmunológica Inhibición de infección por virus
	Hormonas y factores de crecimiento Microbiota comensal (probióticos)	
	Células del sistema inmunitario Membrana del glóbulo graso	

Adaptado de Donovan (2006)³⁶ y Hamosh (2001)³⁷.

en la leche podrían proceder de la microbiota intestinal materna y accederían a la glándula mamaria a través de la ruta enteromamaria³⁵.

>>BENEFICIOS DEL AMAMANTAMIENTO

Numerosas investigaciones documentan diversos e incontestables beneficios de la lactancia materna para las madres, los niños, las familias,

la sociedad y el planeta. Ello incluye beneficios para la salud, nutricionales, inmunológicos, psicológicos, sociales, económicos y medioambientales.

Muchos de ellos son estudios epidemiológicos que muestran que el amamantamiento y la leche humana en niños tienen beneficios para la salud general, el crecimiento y desarrollo, y disminuye un número significativo de enfermedades

agudas y crónicas a corto, medio y largo plazo. Esta evidencia se extiende no solo a países empobrecidos, sino también en países tecnológicamente desarrollados y en poblaciones de clase media.

Disminuye la incidencia, prevalencia, hospitalizaciones, morbilidad y mortalidad de la diarrea³⁸ en países empobrecidos.

Estudios realizados en países desarrollados, proporcionan fuerte evidencia de que la leche humana disminuye la incidencia y/o severidad de la diarrea³⁹⁻⁴³, infecciones respiratorias de tracto inferior⁴⁴⁻⁴⁷, otitis media⁴⁸⁻⁵², bacteriemia^{53,54}, meningitis bacteriana⁵⁵, botulismo⁵⁶, infecciones urinarias⁵⁷, y enterocolitis necrotizante⁵⁸.

La protección frente a infecciones respiratorias y gastrointestinales se extiende más allá del periodo en el que se ha recibido leche materna⁵⁹. Se asocia a menor incidencia de fiebre tras vacunación⁶⁰. Ejerce un papel protector en síndrome de muerte súbita del lactante, con reducción de su incidencia del 50%⁶¹, reducción de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 y 2⁶²⁻⁷², Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa^{73,74} y linfoma^{75,76}. Evita la alergia a proteínas de leche de vaca, que en realidad es una enfermedad iatrogénica, muy frecuente⁷⁷, consecuencia de alimentar a los niños con fórmulas modificadas, a partir de una leche no específica de especie, como es la leche de vaca, fuente de la proteína que se emplea en la fabricación de la mayoría de fórmulas infantiles.

Se relaciona con un mejor estado de salud a largo plazo, con menor tasa de obesidad^{78,79}, hipertensión⁸⁰, y perfil de lípidos más saludable⁸¹.

El amamantamiento se relaciona con un vínculo más saludable, un mejor desarrollo cognitivo⁸² y un mejor rendimiento académico⁸³.

Un estudio realizado en Estados Unidos de Norte América, asocia la lactancia materna con un descenso de riesgo de muerte postnatal⁸⁴. En este estudio de casos y controles, con datos de 1204 muertes neonatales frente a 7740 niños vivos al año, en EEUU, se demuestra que la lactancia materna se asocia a una reducción del riesgo de muerte postnatal por todas las causas (excluyendo malformaciones y cáncer), con 0,79

veces menor riesgo para los que fueron amamantados alguna vez, frente a los que nunca lo fueron. Una duración mayor de la lactancia se asoció con un riesgo aún menor. Las odds ratios variaron de 0,59 para lesiones, a 0,84 para síndrome de muerte súbita del lactante.

Numerosos estudios indican potenciales beneficios de salud para las madres. El aumento de los niveles de oxitocina que ocurre durante el amamantamiento, da lugar a un menor sangrado postparto y una involución uterina más rápida. La amenorrea lactacional, aminora las pérdidas de sangre menstrual meses tras el parto, con el ahorro de hierro consecuente y menor probabilidad de ferropenia. Hay una recuperación mas precoz del peso pregestacional, demora en el retorno de la ovulación, que permite espaciar los nacimientos, mejor remineralización ósea postparto, menor riesgo de osteoporosis y fracturas tras la menopausia, menor riesgo de cáncer de ovario y de mama⁸⁵. La mayor duración de la lactancia también ofrece protección frente a Diabetes mellitus tipo 2 a las madres; por cada año de lactancia se reduce el riesgo en torno al 15%⁸⁶.

Además de los beneficios individuales, el amamantamiento proporciona beneficios sociales y económicos, incluyendo menor gasto en recursos sanitarios (ahorro de 3,6 billones de dólares anuales en EEUU⁸⁷) y menor absentismo laboral atribuible a cuidados de niños enfermos. Hay beneficios económicos para las familias que ahorran al no tener que comprar fórmula artificial. Menor carga al medio ambiente, al no requerir envases, ni transporte.

>> USOS DE LECHE HUMANA COMO PRODUCTO

La leche humana es el alimento por excelencia para lactantes y niños pequeños, y también para prematuros y niños enfermos. Si no es posible el amamantamiento directo, englobado en la función completa del amamantamiento, la leche de madre propia, administrada por ruta enteral (oral o a través de sonda enteral) sigue conservando muchas de las grandes ventajas del amamantamiento, de especial interés para niños prematuros y/o enfermos. Si tampoco la leche de madre propia ésta disponible o no lo está en cantidad suficiente, como segunda mejor

opción se usa la leche donada de otra madre o madres humanas. Esta puede administrarse fresca o tras congelación, o bien pasteurizada. La leche pasteurizada mantiene muchas de las propiedades bioactivas de la leche materna fresca⁸⁸, y aunque no todas, sigue siendo muy superior a la fórmula artificial⁸⁹. En algunos países, se usa leche humana donada fresca, sin pasteurizar, con estricto control de la salud de las donantes.

Bancos de Leche Humana

En la actualidad, los bancos de leche humana son los que proporcionan leche humana como producto para la alimentación de las personas que la requieran. Se organizan como servicios cuyo propósito es reclutar y recolectar leche humana de mujeres donantes, cribarla, procesarla, clasificarla, almacenarla y distribuirla a los receptores para satisfacer sus necesidades nutricionales específicas, para los que ha sido prescrita por profesionales de salud cualificados. Están distribuidos por muchos países. En España, en el momento de esta publicación, se cuenta con 6 bancos. Una alternativa al uso de leche de banco, es la donación privada, un método menos formal, que implica la conexión directa entre madres que donan leche y familias que la reciben. Algunas de estas familias incluyen control de la donante, con cuestionarios clínicos y tests serológicos, en cuyo caso se requiere el apoyo de un profesional de la salud.

La creación y mantenimiento de los bancos de leche humana, resulta en ahorro en costes de salud a corto y largo plazo⁹⁰.

Tipos de leche usada en bancos de leche humana

La leche humana obtenida de donación no es un producto único, y podríamos hablar de diferentes leches humanas, con características diferenciales que la pueden hacer más apropiada a cada receptor, según sus necesidades. Las necesidades del consumidor pueden ser entendidas como requisitos de calidad a ser satisfechos por las características del producto. La concordancia entre estos dos aspectos es lo que da la medida de la calidad del producto.

Puede clasificarse en base a diferentes criterios:

- Relación del niño con la donante.
 - La leche de la propia madre siempre se muestra la más indicada para un niño. Salvo enfermedad infecciosa de la madre que aconseje su pasteurización (por ejemplo infección VIH), es preferible administrarla fresca.
 - Leche de donante. Procede de otra mujer que no es la madre del niño.
- Tiempo transcurrido desde el parto de la donante. Leche homóloga, es la leche de una mujer cuyo parto ocurrió en tiempo cercano al del nacimiento del receptor. Puesto que la leche humana es de composición cambiante con el tiempo, adaptada a las necesidades del niño, es preferible usar una leche de «edad» similar a la del receptor.
- Tipo de procesamiento:
 - Pasteurizada. La pasteurización se realiza con el fin de eliminar la posibilidad de transmisión de enfermedades infecto contagiosas. La leche pasteurizada mantiene muchas de las propiedades beneficiosas de la leche materna, aunque no todas.
 - Fresca. Mantiene, junto con todas las propiedades beneficiosas de la leche materna, la flora comensal propia de ésta, que confiere efecto probiótico, muy deseable en niños tan vulnerables.
- Acidez (acidez Dornic). Depende del contenido en ácido láctico. La leche recién exprimida tiene acidez muy baja, y no contiene ácido láctico. Éste se forma a partir de la lactosa, por un proceso llevado a cabo por las bacterias presentes en la leche. La cantidad de ácido láctico depende de la cantidad de bacterias que contenga la leche, y del tiempo transcurrido desde la obtención de la misma, y durante el cual, si las condiciones de temperatura han sido favorables a estas bacterias, han podido llevar a cabo la transformación de la lactosa. A mayor contaminación bacteriana y más tiempo transcurrido fuera de la cadena de frío, mayor será la acidez de la leche. Los valores considerados aceptables oscilan entre 1,0 y 8,0 °D⁹¹. La acidez

es una medida de la calidad de la leche. Mas allá de representar un producto de mejor calidad microbiológica, la acidez Dornic se relaciona con la calidad fisicoquímica de la leche y permite hacer inferencias sobre una mayor biodisponibilidad del calcio: Cuanto mas baja la acidez, mas biodisponible el calcio en la leche humana ordeñada, ya que éste se presenta ligado a estructuras moleculares complejas (micelas de caseína) que facilitan su absorción, y que se degradan si la leche es ácida. Por tanto niños con problemas de hipocalcemia se beneficiarán más de recibir una leche de baja acidez. Además, una leche de acidez alta, pierde propiedades nutritivas, por el consumo de lactosa llevado a cabo por las bacterias.

- Contenido calórico. Varía con el contenido en grasa. Puede medirse directamente por espectrometría de masa, o por un método simple, barato y fiable como es el crematocrito⁹².
 - Leche de bajo aporte energético. A pesar de no ser valorizada muchas veces, merece ser destacado el hecho de que las leches de bajo aporte energético son ricas en estructuras inmunobiológicas y sustancias antioxidantes, particularmente importantes en situaciones en que la preocupación mayor gira en torno a cuestiones relacionadas a daños oxidativos de la mucosa, translocación bacteriana y patologías del tubo digestivo⁹¹.
 - Leche de elevado aporte energético. Indicado en situaciones en las cuales la preocupación mayor es la ganancia de peso.

Selección de Receptores de Leche Humana

Aunque cada vez hay más bancos de leche humana, ésta sigue siendo un recurso limitado, por lo que se hace necesario priorizar su uso, por orden de necesidad, siendo los pacientes de mayor riesgo los que ocupan el primer lugar de preferencia. Los niños prematuros son los receptores más frecuentes de la leche humana donada. Según la Asociación de Bancos de Leche Humana de Norte America (Human Milk Banking Association of North America)⁹³ la leche humana puede prescribirse para el tratamiento de varias situaciones, que se describen en la tabla IV, aunque no se limita a ellas.

TABLA IV. SITUACIONES MAS FRECUENTES PARA USO DE LECHE HUMANA

- Prematuridad
- Malabsorción e Intestino corto
- Intolerancia a la nutrición enteral
- Deficiencias inmunológicas
- Anomalías congénitas
- Nutrición postquirúrgica
- Hipoxia fetal
- Fallo de lactancia
- Adopción
- Enfermedad de la madre que requiere interrupción temporal de la lactancia
- Riesgo biológico para el niño a través de la leche de su madre
- Muerte de la madre

Como criterios de prioridad para la dispensación de leche humana a los receptores con mayor necesidad, se sugieren los reflejados en la tabla V⁹³.

La leche humana, también puede tener un papel en la nutrición de adultos, con particular interés en sus propiedades inmunológicas y efectos biológicos. Cuando hay excedente de leche humana, y una vez satisfechos los requerimientos de

TABLA V. CRITERIOS DE PRIORIDAD PARA DISPENSACIÓN DE LECHE HUMANA

- 1. Factores del receptor**
 - Edad
 - Tiempo de necesidad previsto
 - Tipo de enfermedad
 - Pronóstico
 - Prevención de problemas
 - Investigación
 - Capacidad de pago* (si la necesidad médica no es evidente)
- 2. Factores maternos**
 - Producción de leche insuficiente
 - Contraindicación médica de lactancia
 - Adopción
 - Elección
- 3. Factores cronológicos**
 - Uso a corto plazo
 - Probabilidad de recuperación
 - Tratamiento preventivo
- 4. Aspectos éticos**
 - Beneficio de la comunidad (BC)
 - Beneficio/elección individual (BI)

* En España la donación y recepción de leche humana, es altruista y gratuita.

TABLA VI. ORDEN DE PRIORIDAD DE MAYOR A MENOR, BASADO EN FACTORES, DE MÁS A MENOS CRÍTICO, BC Y BI

1. Niños prematuros, enfermos (1,2,3-BC y BI)
2. Niños prematuros, sanos (2,3-BC y BI)
3. Niños menores de 12 meses con enfermedades susceptibles de responder a tratamiento con leche humana (1,2,3-BC y BI)
4. Individuos de más de 12 meses con enfermedades susceptibles de responder a tratamiento con leche humana (1,2,-BC y BI)
5. Contratos de investigación para uso clínico en estudios bien diseñados (1,3-BC y BI)
6. Individuos de más de 12 meses con enfermedades crónicas, con capacidad funcional normal, y bajos requerimientos de leche humana (3-BC y BI)
7. Individuos de más de 12 meses con enfermedades crónicas, con capacidad funcional normal, y altos requerimientos de leche humana (3-BC y BI)
8. Individuos de más de 12 meses con enfermedades crónicas, con capacidad funcional baja, y bajos requerimientos de leche humana (BI)
9. Individuos de más de 12 meses con enfermedades crónicas, con capacidad funcional baja, y altos requerimientos de leche humana (3-BC y BI)
10. Niños para uso corto en el tiempo, aún sin patología
11. Investigación de laboratorio (leche no apta para consumo por fármacos de la donante o falta de pruebas completas de la donante)

todos los niños que la necesitan, algunos bancos han proporcionado leche humana a adultos inmunocomprometidos, transplantados, con enfermedades gastrointestinales o cáncer⁹⁴⁻⁹⁷. Es necesaria más investigación en esta área.

Nutrición enteral en el neonato

En los niños más prematuros y enfermos, la nutrición enteral es un desafío por la inmadurez de su sistema digestivo, y de todos sus sistemas en general, y por ser una etapa que fisiológicamente corresponde a un crecimiento y maduración rápidos.

La nutrición enteral debe considerarse para niños con signos vitales estables. La nutrición enteral mínima o trófica, se inicia idealmente, y cuando el niño esté estable desde punto de vista respiratorio, en la primera semana de vida.

El uso de leche humana, idealmente de madre propia, permite una tolerancia más precoz a la nutrición enteral, y una independencia de la nutrición parenteral. Paralelamente, la succión no nutritiva del pecho materno y los Cuidados Canguro, con contacto piel con piel del niño con su madre, facilitan la producción de leche de la madre, y la lactancia materna^{98,99}, además de otros beneficios para el niño¹⁰⁰.

El uso de leche materna para alimentar a niños de alto riesgo ha mostrado grandes ventajas, para prevenir complicaciones, para mejorar la tolerancia enteral y para lograr mejores resultados a corto, medio y largo plazo.

Los nacidos prematuramente y los recién nacidos enfermos son niños vulnerables y tienen una alta morbilidad con mayor riesgo de complicaciones y secuelas. Las principales morbilidades son daño cerebral, con parálisis cerebral o alteración del neurodesarrollo, déficits neurosensoriales y retinopatía, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante y complicaciones infecciosas¹⁰¹. Los supervivientes de prematuridad extrema, al llegar a la etapa de adulto joven tienden a tener más peso para su talla¹⁰²⁻¹⁰⁴, más probabilidad de insulínresistencia¹⁰⁵, de hipertensión arterial¹⁰⁶, daños sensoriales¹⁰⁷, déficit intelectual^{108,109}, y déficit cognitivo¹¹⁰.

Investigaciones realizadas en niños pretérmino indican que la leche humana promueve la adaptación del tracto gastrointestinal del estado fisiológico intrauterino al extrauterino, como lo evidencia la disminución de la permeabilidad intestinal¹¹¹, mayor actividad de lactasa y menor tiempo para alcanzar la nutrición enteral completa¹¹².

El uso de leche humana, en lugar de fórmula artificial en estos niños, se asocia a múltiples y extensos beneficios:

- Aparato Digestivo. La nutrición enteral con leche humana en estos niños mejora la motilidad intestinal, la tolerancia digestiva a la nutrición, permite alcanzar las necesidades totales por vía enteral más precozmente, estimula la respuesta hormonal intestinal, y disminuye los problemas asociados a la nutrición parenteral prolongada¹¹³⁻¹¹⁷. Llegar a la nutrición enteral completa es un objetivo importante ya que se asocia a menor riesgo de

sepsis tardía¹¹⁸, disfunción hepática¹¹⁹, fallo de crecimiento¹²⁰ y escasa masa osea¹²¹. Reducir el tiempo para lograr una nutrición enteral completa usando formula artificial puede asociarse a mayor incidencia de enteritis necrotizante. Esto no ocurre cuando la nutrición enteral se lleva a cabo con leche humana^{58,122}, lo que tiene implicaciones clínicas y económicas importantes.

- **Defensa Del Huesped.** La alimentación con leche humana disminuye la alta tasa de infección hospitalaria que padecen los niños prematuros y enfermos hospitalizados¹²³. La incidencia de sepsis tardía disminuye, de forma dosis dependiente de la cantidad de leche humana recibida¹²⁴.

El haber recibido leche humana durante el ingreso disminuye la probabilidad de reingresar, al menos hasta los tres años siguientes al alta¹²⁵⁻¹²⁷, con efecto dependiente de la dosis de leche humana recibida, con un 5% de reducción de probabilidad de reingreso por cada 10 ml/Kg/día de leche humana recibida¹²⁸.

- **Neurodesarrollo.** El neurodesarrollo a largo plazo de niños prematuros es motivo de preocupación puesto que con frecuencia se ve comprometido. Varios estudios sugieren que la alimentación recibida durante la hospitalización puede afectar este resultado. El haber recibido leche humana se asocia con un aumento del coeficiente intelectual a los 8 años de 8 puntos, algo mas de una desviación standard¹²⁹. Los beneficios cognitivos y psicomotores son evidentes en la adolescencia¹³⁰. Los resultados son tanto mejores cuanto mayor es la cantidad de leche humana recibida¹²⁵.

También se asocia ↓ con menor tasa de retinopatía de la prematuridad^{131,132}.

- **Síndrome Metabólico.** Programación Metabólica. Hay una evidencia creciente de que la nutrición temprana, al inicio de la vida, determina la programación metabólica a largo plazo. La alimentación de prematuros con leche humana disminuye el riesgo de desarrollar síndrome metabólico más adelante en la vida¹³³.

Un crecimiento más rápido, gracias a una fórmula artificial con mayor densidad nutritiva

que la de la leche humana, se asocia a efectos deletéreos a largo plazo^{134,135}.

- **Estado Nutricional.** La cantidad de energía, proteínas y otros nutrientes de la leche humana, puede presentar grandes variaciones. Los requerimientos nutritivos de los prematuros son mayores que los de los niños a término, y aunque la leche de una mujer se adapta a las necesidades de cada niño, siendo por ejemplo más densa en proteínas la de madres de prematuros, no siempre está disponible la leche de madre propia, o al menos una leche homóloga. Ha sido definido como ideal, lograr que el prematuro crezca del mismo modo que lo haría si estuviera dentro del útero de su madre. Lograr este ritmo de crecimiento, es un reto, y a menudo, los resultados están muy por debajo de este «ideal». Sin embargo, el objetivo del soporte nutricional no debería definirse solo en base a parámetros antropométricos y de crecimiento, sino buscando lograr un mejor estado de salud, a corto, medio y largo plazo. Por ello los objetivos deberían ser proporcionar el soporte nutricional que mejor estado de salud proporcione, en lugar de buscar simplemente el mayor aporte de nutrientes o un mayor crecimiento. Las fórmulas artificiales, suelen ser de mayor densidad que la leche humana, y pueden proporcionar un mayor ritmo de crecimiento. No obstante, la nutrición realizada con leche humana, ha demostrado ser más ventajosa, a múltiples niveles, que la realizada con fórmula artificial, como se ha mencionado anteriormente. El régimen de soporte nutricional está por definir, pero probablemente incluya una alta proporción de leche humana.

- **Enterocolitis Necrotizante.** La enterocolitis necrotizante (EN) está entre las enfermedades más frecuentes y devastadoras que afectan a neonatos, con una prevalencia del 7% de niños de peso entre 500 y 1500 g¹³⁶. Conlleva una enorme morbilidad, con efectos sistémicos, que incluyen el daño cerebral. Y una mortalidad entre 20 y 30% si llegan a requerir cirugía¹³⁷. Es la causa más importante de síndrome de intestino corto en pacientes pediátricos. Entre los factores predisponentes o de riesgo está la nutrición enteral con fórmula artificial, lo que a menudo promueve el uso prolongado de nutrición parenteral, que

aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria. El uso de leche humana reduce en gran medida la incidencia de esta temible enfermedad. La leche humana

exclusivamente, frente a formula artificial reduce en 6,5 veces los casos de EN, y en 3 veces si se compara mezcla de leche humana y formula con formula exclusivamente⁵⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uruakpa FO, Ismond MAH, Akobundu ENT. Colostrum and its benefits: a review. *Nutr Res* 2002; 22: 755-767.
2. Michie CA. The long term effects of breastfeeding: a role for the cells in breast milk? *J Trop Pediatr* 1998; 44: 2-3.
3. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutrition* 2005; 135 (1): 1-4.
4. Marchbank T, Weaver G, Nilsen-Hamilton M, Playford RJ. Pancreatic secretory trypsin inhibitor is a major motogenic and protective factor in human breast milk. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G697-G703.
5. Steijns JM, Van Hooijdonk AC. Occurrence, structure, biochemical properties and technological characteristics of lactoferrin. *Br J Nutr* 2000; 84 (Supl 1): S11-S17.
6. Kussendrager K. Lactoferrin and lactoperoxidase. *Int Food Ingred* 1993; 6: 17-21.
7. Playford RJ, Macdonald CE, Johnson WS. Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 5-14.
8. Walker A. Breast Milk as the Gold Standard for Protective Nutrients. *J Pediatr* 2010; 156: S3-S7.
9. Lindmark-Månsson H, Akesson B. Antioxidative factors in milk. *Br J Nutr* 2000; 84 (Supl 1): S103-S110.
10. Sala-Vila A, Castellote AI, Rodríguez Palmero M, et al. Lipid composition in human breast milk from Granada (Spain): Changes during lactation. *Nutrition* 2005; 21: 467-473.
11. Mathur NB, Dwarkadas AM, Sharma VK, Saha K, Jain N. Anti-infective factors in preterm human calostrum. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1039-1044.
12. Carlson SE. N-Acetylneuraminic acid concentrations in human milk oligosaccharides and glycoproteins during lactation. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 720-726.
13. Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding. A guide for the medical profession. 6th ed. St. Louis: Mosby. 2005.
14. Playford RJ, Macdonald CE, Johnson WS. Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 5-14.
15. Mitoulas LR, Kent JC, Cox DB, Owens RA, et al. Variation in fat, lactose and protein in human milk over 24 h and throughout the first year of lactation. *British Journal of Nutrition* 2002; 88: 29-37.
16. Kent J. How breastfeeding work. *J Midwifery Women's Health* 2007; 52(6): 564-570.
17. Saarela T, Kokkonen J, Koivisto M. Macronutrient and energy contents of human milk fractions during the first six months of lactation. *Acta Paediatr* 2005; 94 (9): 1176-1181.
18. Almroth S, Bidinger PD. No need for water supplementation for exclusively breast-fed infants under hot and arid conditions. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 602-604.
19. Sauer CW, Kim JH. Human milk macronutrient analysis using point-of-care near-infrared spectrophotometry. *Journal of Perinatology* 2011; 31: 339-343.
20. Hurley WL. Milk composition. ANSCI 308 Lactation Biology. 2007.
21. Kunz C, Rudloff S, Baier W, et al. Oligosaccharides in human milk: structural, function, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 699-722.
22. Hanson L. Breastfeeding: A complex support system for offspring. *Pediatr Int* 2002; 44 (4): 347-352.
23. Jensen RG. Lipids in human milk. *Lipids* 1999; 34: 1243-1271.
24. Lonnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1537S-1543S.
25. Savino F, Liguori SA. Update on breast milk hormones: leptin, ghrelin and adiponectin. *Clinical Nutrition* 2007; 27: 42-47.
26. Ilcol YO, Hizli ZB, Eroz E. Resistin is present in human breast milk and it correlates with maternal hormonal status and serum level of C-reactive protein. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2008; 46: 118-124.
27. Aydin S, Ozkan Y, Erman F, et al. Presence of obestatin in breast milk: relationship among obestatin, ghrelin, and leptin in lactating women. *Nutrition* 2008; 24: 689-693.

28. Kobata R, Tsukahara H, Ohshima Y, et al. High levels of growth factors in human breast milk. *Early Human Development* 2008; 84: 67-69.
29. L'Abbe MR, Friel JK. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase content of human milk from mothers of premature and full-term infants during the first 3 months of lactation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 270-274.
30. Goldman AS, Thorpe LW, Goldblum RM, Hanson LA. Antiinflammatory properties of human milk. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 689-695.
31. Larqué E, Sabater-Molina M, Zamora S. Biological significance of dietary polyamines. *Nutrition* 2007; 23 (1): 87-95.
32. Rodríguez JM, Jiménez E, Merino V, et al. Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas. *Acta Pediatr Esp* 2008; 66(2): 77-82.
33. Adlerberth I, Lindberg E, Aberg N, Hesselmar B, Saalman R, Strannegard IL, et al. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle. *Pediatric Res* 2006; 59: 96-101.
34. Martín R, Heilig HG, Zoetendal EG, et al. Cultivation independent assessment of the bacterial diversity of breast milk of healthy women. *Res Microbiol* 2007; 158: 31-37.
35. Pérez PF, Doré J, Leclerc M, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: Lessons from maternal cells? *Pediatrics* 2007; 119 (3): e724-e732.
36. Donovan SM. Role of human milk components in gastrointestinal development: current knowledge and future needs. *J Pediatr* 2006; 149: S49-S61.
37. Hamosh M. Bioactive components in human milk. *Pediatr Clin N Am* 2001; 48: 69-86.
38. Lamberti LM, Fischer Walker CL, Noiman A, Victora C, Black RE. Breastfeeding and the risk for diarrhea morbidity and mortality. *BMC Public Health* 2011; 13; 11 Supl. 3: S15.
39. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen-Rivers LA. Differences in morbidity between breast-fed and formula-fed infants. *J Pediatr* 1995; 126: 696-702.
40. Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, et al. Protective effect of breast feeding against infection. *Br Med J* 1990; 300: 11-16.
41. Kovar MG, Serdula MK, Marks JS, et al. Review of the epidemiologic evidence for an association between infant feeding and infant health. *Pediatrics* 1984; 74: S615-S638.
42. Popkin BM, Adair L, Akin JS, et al. Breast-feeding and diarrheal morbidity. *Pediatrics* 1990; 86: 874-882.
43. Beaudry M, Dufour R, Marcoux S. Relation between infant feeding and infections during the first six months of life. *J Pediatr* 1995; 126: 191-197.
44. Frank AL, Taber LH, Glezen WP, et al. Breast-feeding and respiratory virus infection. *Pediatrics* 1982; 70: 239-245.
45. Wright AI, Holberg CJ, Martinez FD, et al. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. *Br Med J* 1989; 299: 945-949.
46. Chen Y. Synergistic effect of passive smoking and artificial feeding on hospitalization for respiratory illness in early childhood. *Chest* 1989; 95: 1004-1007.
47. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, et al. Relationship of infant feeding to recurrent wheezing at age 6 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 758-763.
48. Saarinen UM. Prolonged breast feeding as prophylaxis for recurrent otitis media. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 567-571.
49. Duncan B, Ey J, Holberg CJ, et al. Exclusive breast-feeding for at least 4 months protects against otitis media. *Pediatrics* 1993; 91: 867-872.
50. Owen MJ, Baldwin CD, Swank PR, et al. Relation of infant feeding practices, cigarette smoke exposure, and group child care to the onset and duration of otitis media with effusion in the first two years of life. *J Pediatr* 1993; 123: 702-711.
51. Paradise JL, Elster BA, Tan L. Evidence in infants with cleft palate that breast milk protects against otitis media. *Pediatrics* 1994; 94: 853-860.
52. Aniansson G, Alm B, Andersson B, et al. A prospective cohort study on breast-feeding and otitis media in Swedish infants. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 183-188.
53. Cochi SL, Fleming DW, Hightower AW, et al. Primary invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: a population-based assessment of risk factors. *J Pediatr* 1986; 108: 887-896.
54. Takala AK, Eskola J, Palmgren J, et al. Risk factors of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease among children in Finland. *J Pediatr* 1989; 115: 694-670.
55. Istre GR, Conner JS, Broome CV, et al. Risk factors for primary invasive *Haemophilus influenzae* disease: increased risk from day care attendance and school-aged household members. *J Pediatr* 1985; 106: 190-195.
56. Arnon SS. Breast feeding and toxigenic intestinal infections: missing links in crib death? *Rev Infect Dis* 1984; 6: S193-S201.

57. Pisacane A, Graziano L, Mazzarella G, et al. Breast-feeding and urinary tract infection. *J Pediatr* 1992; 120: 87-89.
58. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990; 336: 1519-1523.
59. Duijts L, Jaddoe VW, Hofman A, et al. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics* 2010; 126: e18-e25.
60. Pisacane A, Continisio P, Palma O, et al. Breastfeeding and Risk for Fever After Immunization *Pediatrics* 2010; 125: e1448-e1452.
61. Vennemann MM, Bajanowski T, Brinkmann B, et al. Does Breastfeeding Reduce the Risk of Sudden Infant Death Syndrome? *Pediatrics* 2009; 123: e406-e410.
62. Sorkio S, Cuthbertson D, Bärlund S, et al. TRIGR Study Group. Breastfeeding patterns of mothers with type 1 diabetes: results from an infant feeding trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26 (3): 206-211.
63. Holmberg H, Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J. ABIS Study Group. Short duration of breast-feeding as a risk-factor for beta-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. *Br J Nutr* 2007; 97 (1): 111-116.
64. Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, ABIS-study group. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children. *Br J Nutr* 2006; 95 (3): 603-608.
65. Taylor JS, Kacmar JE, Nothnagle M, Lawrence RA. A systematic review of the literature associating breastfeeding with type 2 diabetes and gestational diabetes. *J Am Coll Nutr* 2005; 24 (5): 320-326.
66. Sadauskaite-Kuehne V, Ludvigsson J, Padaiga Z, Jasinskiene E, Samuelsson U. Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(2): 150-157.
67. Gunderson EP. Breast feeding and diabetes: long term impact in mothers and their infants. *Curr Diab Rep* 2008; 8 (4): 279-286.
68. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, Trikalinos T, Lau J. Breastfeeding and Maternal and Infant Health Outcomes in Developed Countries. Evidence Report/Technology Assessment No. 153 (Prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0022). AHRQ Publication No. 07-E007. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2007.
69. Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (5): 1506S-1513S.
70. Mayer EJ, Hamman RF, Gay EC, et al. Reduced risk of IDDM among breast-fed children. *Diabetes* 1988; 37: 1625-1632.
71. Virtanen SM, Rasanen L, Aro A, et al. Infant feeding in Finnish children 7 yr of age with newly diagnosed IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 415-417.
72. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994; 17: 13-19.
73. Koletzko S, Sherman P, Corey M, et al. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *Br Med J* 1989; 298: 1617-1618.
74. Rigas A, Rigas B, Glassman M, et al. Breast-feeding and maternal smoking in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in childhood. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 387-392.
75. Davis MK, Savitz DA, Graubard BI. Infant feeding and childhood cancer. *Lancet* 1988; 2: 365-368.
76. Shu X-O, Clemens J, Zheng W, et al. Infant breastfeeding and the risk of childhood lymphoma and leukaemia. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 27-32.
77. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr* 2010; 23: 10-25.
78. Butte NF. The role of breastfeeding in obesity. *Pediatric Clinics of North America* 2001; 48: 189-198.
79. Ryan AS. Breastfeeding and the risk of childhood obesity. *Coll Antropol* 2007; 31 (1): 19-28.
80. Martin RM, Gunnell D, Smith GD. Breastfeeding in Infancy and Blood Pressure in Later Life; Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 15-26.
81. Owen CG, Whincup PH, Kaye SJ, et al. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am J Clin Nutr* 2008; 88 (2): 305-314.
82. Jedrychowski W, Perera F, Jankowski J, et al. Effect of exclusive breastfeeding on the development of children's cognitive function in the Krakow prospective birth cohort study. *Eur J Pediatr* 2011. [Epub ahead of print]
83. Oddy WH, Li J, Whitehouse AJ, et al. Breastfeeding duration and academic achievement at 10 years. *Pediatrics* 2011; 127: e137-e145.
84. Chen A, Rogan WJ. Breastfeeding and the Risk of Postneonatal Death in the United States. *Pediatrics* 2004; 113: e435-e439.

85. American Academy Of Pediatrics. Policy Statement. Organizational Principles To Guide And Define The Child Health Care System And/Or Improve The Health Of All Children. Breastfeeding And The Use Of Human Milk. *Pediatrics* 2005; 115 (2): 496-506.
86. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, et al. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2005; 294 (20): 2601-2610.
87. Weimer J. The Economic Benefits of Breast Feeding: A Review and Analysis. Food Assistance and Nutrition Research Report No. 13. Washington, DC: Food and Rural Economics Division, Economic Research Service, US Department of Agriculture; 2001.
88. Tully D, Jones F, Tully MR. Donor milk: What's in it and what's not. *J Human Lact* 2001; 17 (2): 152-155.
89. Arslanoglu S, Ziegler EE, Moro GE, et al. Donor human milk in preterm infant feeding: evidence and recommendations. *J Perinat Med* 2010; 38 (4): 347-351.
90. Arnold LD. The cost- effectiveness of using banked donor milk in the neonatal intensive care unit: prevention of necrotizing enterocolitis. *J Hum Lact* 2002; 18 (2): 172-177.
91. Aprício Guerra de Almeida J, Guimarães V, Reis Novak F. Normas Técnicas de la red de bancos de leche de Brasil para bancos de leche humana. Red Brasileña de Bancos de Leche Humana FIOCRUDAZ/IFF-BLH. Centro de Referencia Nacional para Bancos de Leche humana – Instituto Fernandes Figueira / Fundación Oswaldo Cruz / Ministerio de Salud. 2005.
92. Meier PP, Engstrom JL, Murtaugh MA, et al. Mothers' milk feedings in the neonatal intensive care unit: accuracy of the creatinocrit technique. *J Perinatol* 2002; 22 (8): 646-649.
93. Guidelines for the Establishment and operation of a Donor Human Milk Bank. Human Milk Banking Association of North America. 2011. Raleigh, NC. USA.
94. Tully MR. Banked human milk in the treatment of IgA deficiency and allergy symptoms. *J Hum Lact* 1990; 6 (2): 75-77.
95. Radetsky P. «Got cancer killers?» *Discover* 1999. p. 68-75.
96. Merhav HJ, Wright HI, Miele LA, Van Thiel DH. Treatment of IgA deficiency in liver transplants with human breast milk. *Transpl Int* 1995; 8 (4): 327-329.
97. Wiggins PK, Arnold LD. Clinical case history: donor milk use for severe gastroesophageal reflux in an adult. *J Hum Lact* 1998; 14 (2): 157-159.
98. Meier PP. Supporting lactation in mothers with very low birth weight infants. *Pediatr Annals* 2003; 32: 317-325.
99. Nagai S, Yonemoto N, Rabesandratana N, et al. Long Term Effects of Earlier Initiated Continuous Kangaroo-Mother-Care (KMC) for Low-Birth-Weight (LBW) infants in Madagascar. *Acta Paediatr* 2011. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02372.x. [Epub ahead of print]
100. Conde-Agudelo A, Belizán JM, Diaz-Rossello J, et al. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16 (3): CD002771.
101. Lacovidou N, Varsami M, Syggellou A. Neonatal outcome of preterm delivery. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1205: 130-134.
102. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Ford GW, Davis NM. Extremely low birth weight and body size in early adulthood. *Arch Dis Child* 2004; 89 (4): 347-350.
103. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Paneth N, Pinelli J, Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. *Pediatr Res* 2006; 60 (6): 751-758.
104. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics* 2003; 112 (1): e30-e38.
105. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 2007; 356 (20): 2053-2063.
106. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation* 2005; 112 (22): 3430-3436.
107. Saigal S, Stoskopf B, Boyle M, et al. Comparison of current health, functional limitations, and health care use of young adults who were born with extremely low birth weight and normal birth weight. *Pediatrics* 2007; 119 (3): e562-e573.
108. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008; 359 (3): 262-273.
109. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 346 (3): 149-157.
110. Allin M, Walshe M, Fern A, et al. Cognitive maturation in preterm and term born adolescents. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (4): 381-386.

111. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou CN, Smith EO. Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants. *Pediatr Res* 1998; 44 (4): 519-523.
112. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Smith EO. Early feeding, feeding tolerance, and lactase activity in preterm infants. *J Pediatr* 1998; 133 (5): 645-649.
113. Meetze WH, Valentine C, McGuigan JE, Conlon M, Sacks N, Neu J. Gastrointestinal priming prior to full enteral nutrition in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15: 163-170.
114. Ramirez A, Wong WW, Shulman RJ. Factors regulating gastric emptying in preterm infants. *J Pediatr* 2006; 149: 475-479.
115. Patel AB, Shaikh S. Efficacy of milk gastric lavage in preterm infants. *Indian Pediatr* 2007; 44: 199-203.
116. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardized feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F147-F151.
117. Sisk PM, Lovelady CA, Gruber KJ et al. Human Milk Consumption and Full Enteral Feeding Among Infants Who Weigh <1250 Grams. *Pediatrics* 2008; 121: e1528-e1533.
118. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S, et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics* 2005; 115 (3).
119. Kumpf VJ. Parenteral nutrition associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2006; 21 (3): 279-290.
120. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkrantz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003; 27 (4): 302-310.
121. Rohana J, Hasmawati J, Zulkifli SZ. Risk factors associated with low bone mineral content in very low birth weight infants. *Singapore Med J* 2007; 48 (3): 191-194.
122. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* 1999; 103: 1150-1157.
123. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998; 102: e38.
124. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk vs preterm formula. *Pediatrics* 1999; 103: 1150-1157.
125. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics* 2006; 118: e115-e123.
126. O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, et al. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 437-446.
127. Blaymore-Bier J, Oliver T, Ferguson A, et al. Human milk reduces outpatient upper respiratory symptoms in premature infants during their first year of life. *J Perinatol* 2002; 22: 354-359.
128. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* 2007; 120: e953-e959.
129. Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992; 339: 261-264.
130. Horwood LJ, Fergusson DM. Breastfeeding and later cognitive and academic outcomes. *Pediatrics* 1998; 101: E91-E97.
131. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, et al. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol* 2001; 21: 356-362.
132. Okamoto T, Shirai M, Kokubo M, et al. Human milk reduces the risk of retinal detachment in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Int* 2007; 49: 894-897.
133. Lucas A, Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition implications for the preterm infant. *J Perinatol* 2005; 25: S2-S6.
134. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, et al. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003; 361: 1089-1097.
135. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomized trials. *Lancet* 2001; 357: 413-419.
136. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotizing enterocolitis hospitalizations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20: 498-506.
137. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 1072-1075.