

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL GLUTAMATO

EL GLUTAMATO EN LA LECHE MATERNA Y EN EL DESARROLLO DEL INTESTINO DEL LACTANTE

*Manuel E. Baldeón
Nancy Flores*

1. INTRODUCCIÓN

La leche materna exclusiva es el alimento ideal de los infantes hasta los seis meses de edad. Además de los componentes nutricionales necesarios para el crecimiento y desarrollo del lactante, contiene muchos factores bioactivos que complementan los efectos beneficiosos de la leche materna. (Castellote *et al.*, 2011). Organizaciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud, promueven la implementación de políticas locales, regionales y globales que favorecen la práctica de la lactancia materna (OMS, 2003). La estrategia global que apoya la lactancia materna está basada en muchos estudios científicos sobre este tema (OMS, 2003).

La leche materna provee al lactante de alimento y de protección inmunológica a un bajo costo en un medioambiente seguro. Su composición nutricional, compuesta de carbohidratos, grasa, proteínas, vitaminas, minerales y agua, está hecha para cubrir los requerimientos nutricionales durante los primeros meses de vida. La composición de la leche en cada especie es específica, lo que significa que la de otras especies de mamíferos no es adecuada para el consumo humano.

La leche de vaca, por ejemplo, no se recomienda sino hasta que el infante tenga un año de edad.

La leche materna contiene, además, componentes inmuno-moduladores que no están presentes en ninguna de las fórmulas infantiles artificiales disponibles actualmente. Los componentes inmunes protegen al infante de infecciones, y modulan la respuesta inmune intestinal limitando el proceso inflamatorio a “alimentos exógenos” así como también a la microbiota intestinal (Riveron, 1995). Además, contiene componentes humorales y celulares cuya función es proteger al lactante de microorganismos externos, bacterias, virus y parásitos (Riverón, 1995). La leche materna posee una variedad de aminoácidos y factores de crecimiento que regulan el desarrollo de la mucosa intestinal, su función de barrera contra elementos externos y la respuesta inmune en la mucosa del lactante (Lönnerdal, 2003). Entonces, la alimentación del lactante, durante los primeros seis meses de vida, con otro alimento distinto a la leche materna lo priva de su apropiada nutrición y lo pone en riesgo de malnutrición e infecciones (Zinkernagel, 2001); es decir, la leche materna asegura el crecimiento y desarrollo normal de los lactantes.

2. COMPOSICIÓN DE LA LECHE MATERNA

Las secreciones que se producen en la glándula mamaria tienen una composición cambiante que se ajusta a las necesidades del lactante durante su crecimiento en los primeros meses de vida. El fluido que comienza a producirse alrededor del parto se denomina calostro y es producido hasta los primeros siete días después del nacimiento. Después de este periodo, cambia en consistencia y composición, y se le denomina leche de transición que se produce por aproximadamente quince días, tiempo a partir del cual la glándula mamaria produce leche madura (Lawrence, 2007).

Nacimiento				
Semanas	1	2	3	
	Calostro	Transición	Madura	Destete

El calostro es un fluido espeso y amarillento que provee aproximadamente 67 Kcal/100 mL La Tabla 6.1 resume los cambios en el tiempo de la composición de las secreciones mamarias, incluido el calostro. El calostro tiene altas concentraciones de aminoácidos libres, proteínas, e inmunoglobulinas (Ig), es rico en vitaminas liposolubles como A y E, y su contenido es bajo en grasas

y lactosa. El calostro facilita la expulsión del meconio, provee al lactante de abundantes anticuerpos, antioxidantes e inicia el establecimiento de la microbiota intestinal.

Tabla 6.1 – Composición y volumen de las secreciones de la glándula mamaria en el primer mes después del parto.

Composición	Días Posparto						
	1	2	3	4	5	14	28
Proteínas (g/dL)	32	17	12	11	11	8	9
Lípidos (g/dL)	12	15	20	25	24	23	29
Carbohidratos (lactosa) (g/dL)	20	25	31	32	33	35	35
Volumen (mL/día)	50	190	400	625	700	1100	1250

Fuente: tabla modificada de Lawrence, 2007.

La leche de transición se produce luego del calostro por aproximadamente dos semanas. En esta leche, las concentraciones de lactosa, grasa y vitaminas hidrosolubles aumentan, y los niveles de inmunoglobulinas, proteínas y vitaminas liposolubles disminuyen (Tabla 6.1). La leche que se produce después de este periodo se llama leche madura, aporta aproximadamente 75 Kcal/100 mL y su composición es bastante estable (Tabla 6.2).

Tabla 6.2 – Composición de la leche madura.

	COMPONENTES	CONTENIDO
Fase Acuosa		
Solución acuosa y suero	Ca, Mg, Na, K, Cl, fosfatos, citrato, caseína, α -lactoalbúmina, lactoferrina, IgA, lisozimas, seroalbúmina, lactosa, oligosacáridos, nitrógeno no proteico: glucosamina, urea, glutamato, vitaminas del complejo B, ácido ascórbico	87%
Fase coloidal		
Emulsión: glóbulos de grasa	Caseínas, Ca, fosfatos	0,30%
Interfase: membrana de los glóbulos de grasa	Triglicéridos, ésteres de colesterol	4%
Células	Proteínas, fosfolípidos, colesterol, enzimas, oligoelementos, vitaminas liposolubles	2%
	Macrófagos, neutrófilos, linfocitos, células epiteliales	1 x 10 ⁶ /mL
Macronutrientes (g/L)	Carbohidratos	72
	Proteínas	10
	Grasas	39

	COMPONENTES	CONTENIDO
Micronutrientes (mg/L)	Calcio	280
	Cloro	420
	Magnesio	35
	Fósforo	140
	Potasio	525
Elementos traza (µg/L)	Hierro	300
	Cobre	250
	Zinc	1200
	Yodo	110
	Cromo	50
	Manganeso	6
	Selenio	20
Vitaminas (mg/L)		
Liposolubles	A	670 ± 200 µg/L
	D	0,55 ± 0,10 µg/L
	E	2,3 ± 1,0 g/L
	K	2,1 ± 0,10 µg/L
Hidrosolubles	B6	93 ± 8 g/L
	B12	0,97 µg/L
	Biotina	4 ± 1,0 µg/L
	B1	0,21 ± 0,03 g/L
	Riboflavina	0,35 ± 0,02 g/L
	B3	1500 ± 0,20 g/L
	B5	1800 ± 0,20 g/L
	Vitamina C	40 ± 10 g/L
Folato	85 ± 37 µg/L	
Otras Proteínas (mg/L)	IgA	50-100
	IgM	2
	IgG	1
	Lactoferrina	100-300
	Lisosimas	5,0-25,0
	Lactoalbúmina	200-300
	Caseína	200-300

Fuente: tabla modificado de Lawrence, 2007; y Polin *et al.*, 2004.

En la leche madura, los carbohidratos y los lípidos proveen la mayoría de la energía. La leche materna es rica en ácidos grasos esenciales, ácidos linoleico

y linolénico que tienen un papel importante en el desarrollo cerebral y del sistema inmune de los lactantes (Sherman, 2000). Por otro lado, las proteínas de la leche son fuente de aminoácidos y contribuyen a la digestión y absorción de los otros nutrientes por acción de enzimas como la amilasa, lipasa, lactoferrina, haptocorrina y β -caseína. La mayoría de las proteínas presentes en la leche se sintetizan en la glándula mamaria y otras como la albúmina provienen de la sangre materna.

El contenido proteico de la leche cambia con el tiempo: durante la lactancia temprana la concentración de proteínas puede llegar hasta 14-16 g/L, mientras que seis meses después del nacimiento su concentración es de 7-8 g/L. Es interesante anotar que no todas las proteínas de la leche se digieren completamente en el intestino del lactante; algunas son parcialmente procesadas o mantienen intacta su estructura debido a que estas cumplen importantes funciones en el crecimiento y desarrollo intestinales. Además, también mantienen propiedades inmunológicas como las de la lactoferrina y la inmunoglobulina A, IgA (Ward *et al.*, 2002).

3. COMPONENTES INMUNOLÓGICOS DE LA LECHE MATERNA

Además de suplir las necesidades nutricionales, la leche materna provee protección inmunológica al lactante, propiedad que ha motivado muchas investigaciones en los últimos años (Li *et al.*, 2019). Son numerosos las células y los factores inmunológicos que proporcionan protección contra infecciones (Tabla 6.3). Estos componentes producen una cascada de efectos que ayuda al desarrollo y funcionamiento del sistema inmune del lactante (Castellote *et al.*, 2011). Se estima que la leche materna contiene aproximadamente 1×10^6 células/mL y la mayoría de sus células son polimorfonucleares y macrófagos que fagocitan y matan microbios como *Cándida*, *Clostridium difficile* y *Klebsiella* (Li *et al.*, 2019).

El segundo grupo de células más importante es el de los linfocitos, como los productores de inmunoglobulinas, linfocitos B y los linfocitos T; estos últimos son los más abundantes (Tabla 6.3). Los linfocitos T de la leche son células de memoria que pueden ser fácilmente activados. Por otro lado, los linfocitos B de la leche producen IgA que protege directamente al lactante. Otros péptidos solubles con actividad antimicrobiana e inmunológica de la leche incluyen a la lactoferrina, lactoperoxidasa, lisozima y a la N-acetil- β -D-glucosaminidasa, citosinas, interferones, entre otros (Lønnerdal, 2003). La leche materna provee de agentes antimicrobianos, antiinflamatorios e inmunoreguladores que favorecen

el crecimiento y desarrollo del recién nacido y lo protegen a largo plazo de enfermedades infecciosas durante la infancia (Goldman, 2007).

Tabla 6.3 – Componentes inmunes de la leche materna.

Componentes	Número aproximado o concentraciones
Células	1 x 10 ⁶ /mL
Macrófagos	75% de células mononucleadas
Linfocitos	25% de células mononucleadas
Linfocitos B: IgG, IgA, IgM	20% de los linfocitos
Linfocitos T	80% de los linfocitos
Citocinas	
Interleucinas	
IL-1 β	1130 pg/mL
IL-6	150 pg/mL
Interferones	
IFN- γ	400 ng/mL
Otros	
TNF- α	600 pg/mL

Fuente: tabla modificada de Baldeón & Gaskins, 2000.

La leche materna es el medio más importante de inmunidad pasiva para el recién nacido (Field, 2005). Sus proteínas incrementan la función inmune e inhiben infecciones causadas por virus, bacterias, y hongos. La IgA al ligarse al antígeno microbiano específico, bloquea su adhesión, produce fagocitosis, activa la respuesta inmune local y lo elimina, sin afectar la colonización normal de la microbiota intestinal (Castellote *et al.*, 2011). La IgA también inactiva enterotoxinas e interfiere en la absorción de antígenos potencialmente dañinos de los alimentos contribuyendo con su eliminación (Li *et al.*, 2019). Además, se han identificado IgAs en la leche materna contra patógenos muy comunes como *Haemophilus influenza*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Vibrio cholerae*.

Otra proteína con propiedades antimicrobianas de amplio espectro es la lactoferrina. Estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que la lactoferrina tiene propiedades antimicrobianas contra *E. coli*, *Streptococcus*, *H. pylori*, *S. aureus*, virus del herpes, virus de la hepatitis C, rotavirus, y virus de la inmunodeficiencia humana (Newburg & Street, 1997). Es importante considerar que la protección inmune que confiere la leche materna al lactante sucede en ausencia de inflamación lo que probablemente se deba a la presencia de factores antiinflamatorios y antioxidantes en su composición.

Las glándulas mamarias son consideradas parte del denominado tejido linfoide asociado a mucosas (MALT por sus siglas en inglés). Similar a otros componentes del MALT, el epitelio de la glándula mamaria produce glicoproteínas y péptidos inmunes que limitan el contacto y regulan la composición de la microbiota de la glándula mamaria (Liu & Newburg, 2013). Además, recientemente se han descrito células madres del epitelio mamario (hMSCs) con capacidad de dar origen a células productoras de leche y en teoría provocar en los lactantes tolerancia a antígenos maternos (Cacho & Lawrence, 2017). Al momento se están desarrollando estudios para caracterizar estas hMSCs y determinar sus funciones en la díada madre-lactante.

Otro aspecto importante relacionado con el componente inmunológico en las glándulas mamarias es la presencia de la microbiota de la glándula. En los últimos años se ha descrito la presencia de bacterias facultativas anaerobias (especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*) y anaerobias (especies de *Bifidobacterium* y *Bacteroides*) (Gómez-Gallego *et al.*, 2016). Será importante determinar el origen de la microbiota mamaria, su efecto en el desarrollo del MALT local y la función fisiológica en el lactante (ver sección 6). Estos datos demuestran que la leche materna provee varias formas de protección inmunológica al lactante.

4. EL GLUTAMATO EN LA LECHE MATERNA

Además de los nutrientes y de los factores inmunológicos que ya se han indicado anteriormente, la leche materna contiene una proporción alta de sustancias que conforman el llamado nitrógeno no proteico (NNP). El NNP de la leche materna incluye aminoácidos libres, pequeños péptidos, urea, ácido úrico, amonio, creatina, creatinina, ácidos nucleicos, amino-azúcares, entre los más importantes. Estudios demuestran que varios de estos compuestos influyen en el crecimiento y desarrollo del intestino del lactante (Koletzko *et al.*, 1998). Se estima que los aminoácidos libres constituyen entre el 3 y el 5% de los aminoácidos totales de la leche. La abundancia de los aminoácidos es variable en el tiempo: son más abundantes temprano en la lactancia, excepto por el glutamato y la glutamina cuyas concentraciones se incrementan con el progreso de la lactancia (Agostoni *et al.*, 2000a).

Las concentraciones de glutamato y glutamina se incrementan durante la lactancia y llegan a constituir, aproximadamente, el 50% de los aminoácidos libres de la leche a los tres meses después de iniciada la lactancia (Agostoni *et al.*, 2000a). El glutamato, precursor de la glutamina, es el aminoácido más

abundante de la leche materna (Singh & Saxena., 2004; Spitzer, 1996). Por tanto, el lactante es expuesto continuamente a concentraciones crecientes de glutamato y glutamina que pueden tener un papel importante en el desarrollo y mantenimiento del intestino y del bienestar del infante (Agostoni *et al.*, 2000a). Las altas concentraciones de glutamato y glutamina en la leche materna podrían ser beneficiosas para el infante alimentado con leche materna, pues tiene un papel importante en el desarrollo del intestino del infante (Burrin & Stoll, 2002).

El análisis de aminoácidos libres presentes en la leche de humanos, de otros primates y de no primates demuestra que el glutamato es el aminoácido libre más abundante: leche humana (1339-2157 $\mu\text{mol/L}$), primates no humanos (423-2528 $\mu\text{mol/L}$), elefantes (1332 $\mu\text{mol/L}$), caballos (1119 $\mu\text{mol/L}$) y vacas (349 $\mu\text{mol/L}$) (Sarwar *et al.*, 1998). Los patrones únicos de las concentraciones de aminoácidos libres en las diferentes especies de mamíferos podrían indicar la importancia relativa de algunos grupos de estos compuestos durante la lactancia. Las altas concentraciones de ácido glutámico libre en la leche materna podrían estar relacionadas con funciones fisiológicas importantes en el lactante (Neu, 2001).

Estudios de los años 1980, diseñados para determinar las concentraciones de aminoácidos libres en la leche de madres que habían tenido sus hijos pretérmino y a término, han demostrado que el ácido glutámico y la taurina son los aminoácidos más abundantes en la leche materna (Pamblanco *et al.*, 1989). Estos estudios también indican que la leche de madres con niños pretérmino presenta concentraciones más altas de ácido glutámico que la leche de madres con niños a término. La concentración prominente de glutamato ha sido, desde entonces, asociada con funciones importantes a nivel intestinal como metabolismo energético y maduración intestinal (Pamblanco *et al.*, 1989). Un reciente estudio sobre el contenido de glutamina en la leche materna demostró que este aminoácido está presente en concentraciones similares tanto en la leche de madres con niños nacidos pretérmino como en la leche de madres con niños nacidos a término y esto se mantuvo durante todo el periodo de lactancia, 4960 y 5000 $\mu\text{mol/L}$ de leche, respectivamente (Jochum *et al.*, 2006). Sin embargo, la concentración de glutamina libre se incrementó en la lactancia tardía posiblemente para contribuir al desarrollo intestinal por medio de la continua disponibilidad de este aminoácido, 107 $\mu\text{mol/L}$ en la leche de transición a 291 $\mu\text{mol/L}$ en la leche madura. Los autores de ese estudio estimaron que un recién nacido de 3,5 Kg. de peso que consuma 500 mL de leche por día, consumiría 370 mg/d de glutamina y la glutamina libre representa entre el 5-7% de la glutamina total de la leche (Jochum *et al.*, 2006). Los mecanismos fisiológicos que regulan la síntesis y secreción

de la glutamina en la glándula mamaria no han sido elucidados todavía. Este conocimiento será de mucha utilidad para evaluar el impacto de la glutamina en la fisiología y en los estados de enfermedad intestinal.

Investigaciones realizadas en la década de 1950 demostraron la importancia del ácido glutámico y la glutamina en la síntesis de las proteínas de la leche (Barry, 1956). Con el uso de glutamina y glutamato radioactivos, se demostró que la glutamina y el glutamato presentes en la caseína provenían de la glutamina y del glutamato libres del plasma sanguíneo materno (Barry, 1956). Desde entonces, muchos estudios han demostrado que los aminoácidos del plasma materno son extraídos por la glándula mamaria durante la lactancia (Viña *et al.*, 1981). Los carbonos del glutamato y la glutamina extraídos del plasma materno son, entonces, utilizados para la síntesis de ácidos grasos y proteínas de la leche, y algunos de estos aminoácidos aparecen en la leche materna como compuestos libres (Viña *et al.*, 1981; Viña *et al.*, 1987; Viña & Williamson, 1981). Es importante señalar que las concentraciones de muchos aminoácidos libres presentes en la leche materna disminuyen luego en un ayuno de aproximadamente 10 h (ayuno durante el sueño nocturno), excepto las concentraciones de tirosina, aspartato, asparagina, glutamato y glutamina (Viña *et al.*, 1987). Estos datos indicarían que, en el ayuno, la disponibilidad y transporte de aminoácidos libres en la glándula mamaria disminuye, lo que resulta en una disminución de aminoácidos libres en la leche materna. Sin embargo, las concentraciones de aminoácidos con funciones fisiológicas importantes, como el glutamato y la glutamina, se mantienen. Estos resultados sugieren que existen mecanismos locales que privilegian la síntesis y liberación de glutamato y glutamina en la leche materna para no interrumpir la administración continua de los mismos al lactante (Viña *et al.*, 1987).

En un estudio realizado en Ecuador, en el que se compara la concentración de aminoácidos libres presentes en la leche materna de madres adolescentes y adultas, se encontró que las concentraciones de glutamato, glutamina, alanina y serina libres se incrementaron con el tiempo de la lactancia en ambos grupos de estudio. Las concentraciones de estos aminoácidos a los cuatro meses de lactancia tendieron a ser mayores en la leche de madres adultas aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Baldeón *et al.*, 2014). Así mismo, se observó que la concentración de aminoácidos totales y aminoácidos no esenciales se incrementa en el tiempo de lactancia y sus concentraciones no están relacionadas con la edad de las madres (Baldeón *et al.*, 2014). Los datos demuestran que la composición de la leche materna no depende de la edad de

la madre. Un estudio reciente que evaluó los niveles de aminoácidos libres totales y las concentraciones de proteína en leche materna durante los primeros seis meses de lactancia y su posible asociación con el sexo de los lactantes, demuestra una asociación entre las niñas lactantes y concentraciones más altas de proteína y aminoácidos totales durante los tres primeros meses de lactancia (van Sadelhoff *et al.*, 2018). Los autores del estudio concluyen que la composición de los aminoácidos en la leche materna varía con el sexo. En un estudio de cohorte realizado en mujeres ecuatorianas en el que se estudiaron los niveles de aminoácidos libres en la leche materna se observaron concentraciones significativamente más altas de Glu 14,40 (1,35; 27,44), Gly 1,82 (0,24; 3,4), Cys 0,36 (0,03; 0,68) y Tyr 0,24 (0,02; 0,46) en la leche destinada para niños (Baldeón *et al.*, 2019). Los aminoácidos libres Glu, Gly, Cys, y Tyr se incrementaron con el tiempo de lactancia. En ese estudio también se observaron concentraciones más altas de Glu 28,62 (1,78; 55,46) y Ala 7,16 (1,26; 13,06) en la leche de los niños que tuvieron una ganancia de peso mayor que en la leche de los niños que tuvieron una ganancia de peso menor. Los autores del estudio concluyen que existen diferencias en los niveles de aminoácidos libres en la leche materna destinada para niños y para aquellos que crecen más rápido (Baldeón *et al.*, 2019). Se deben realizar más estudios sobre esta novedosa asociación y las posibles consecuencias fisiológicas de estas diferencias. Se ha indicado que las concentraciones de glutamato y glutamina ayudan al desarrollo de los niños luego del nacimiento durante el periodo de lactancia. Por otro lado, estos datos indican que se debe considerar que no todas las leches maternas son iguales; por tanto, el manejo de los bancos de leche que mezclan la leche de madres jóvenes y adultas tiene que ser revisado.

Las leches maternizadas disponibles en el mercado son diseñadas para imitar la composición de la leche materna en su contenido de macro y micro nutrientes. Pocos estudios han comparado la concentración de aminoácidos libres de las leches maternizadas comerciales con las concentraciones de estos aminoácidos en la leche materna (Chuang *et al.*, 2005; Ferreira, 2003). Uno de estos estudios demostró que la concentración de aminoácidos libres de la leche materna fue significativamente más alta que la concentración de estos aminoácidos en todas las fórmulas estudiadas: 8139 $\mu\text{mol/L}$ para la leche materna de niños pretérmino, 3462 $\mu\text{mol/L}$ para la leche materna de niños a término, 720 $\mu\text{mol/L}$ para la fórmula A; 697 $\mu\text{mol/L}$ para la fórmula B y 820 $\mu\text{mol/L}$ para la fórmula diseñada para niños pretérmino (Chuang *et al.*, 2005). Los aminoácidos esenciales y no esenciales estuvieron en concentraciones más altas en la leche materna que en las leches maternizadas (Chuang *et al.*, 2005). El estudio

también demostró que, aunque los aminoácidos más abundantes en la leche materna fueron el ácido glutámico y la taurina, las concentraciones de estos aminoácidos en las fórmulas infantiles no mantuvieron este patrón (Chuang *et al.*, 2005). La diferencia en la composición de las leches maternizadas en cuanto a aminoácidos libres como glutamato, glutamina y taurina, en relación con la leche materna, podría alterar la protección de la mucosa intestinal del infante en niños que se alimentan con fórmulas comerciales (Agostoni *et al.*, 2000b). Estos estudios indican que, aunque las fórmulas infantiles ahora disponibles tratan de imitar la composición de la leche materna, estas tienen que ser reformuladas para representar mejor la composición de los aminoácidos libres presentes en la leche materna. Por lo tanto, la leche materna es la mejor fuente de nutrición y protección inmune del lactante.

5. EL GLUTAMATO DE LA LECHE MATERNA Y EL TRACTO GASTROINTESTINAL DEL LACTANTE

El glutamato cumple un papel esencial en el metabolismo humano (Melbourne *et al.*, 2001). Es uno de los aminoácidos no esenciales más comunes que se hallan en la naturaleza. Es el principal componente de muchas proteínas y péptidos de la dieta, y está presente básicamente en todos los tejidos del organismo. Como se ha indicado, también es uno de los aminoácidos libres más abundantes en la leche materna. El glutamato mantiene el crecimiento celular; tiene un papel importante en el flujo de energía entre tejidos; es un neurotransmisor excitatorio en el cerebro; contribuye al mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico en los riñones y forma parte del ciclo de la urea en el hígado; es el precursor de ácidos nucleicos para la síntesis de DNA; y es el sustrato más importante para la producción de energía de las células epiteliales intestinales (Marante *et al.*, 2005; Reeds *et al.*, 2000; Albarracin *et al.*, 2016).

A nivel intestinal, también, el glutamato es importante para la síntesis local de aminoácidos esenciales como la prolina y arginina. Como parte del glutatión, el glutamato actúa como agente antioxidante (Wu, 1998). Por lo indicado, el glutamato es un aminoácido indispensable para el normal funcionamiento del organismo.

Al momento de nacer, el tracto gastrointestinal de un ser humano debe estar capacitado para digerir y absorber los nutrientes de la leche materna, proteger al huésped de toxinas y patógenos microbianos, y mantener el equilibrio hidroelectrolítico. El nacimiento determina que la nutrición para el mantenimiento del

infante cambie drásticamente del transporte de nutrientes a través de la placenta y del consumo de líquido amniótico al consumo oral de la leche materna. Por ello, el estado estructural y funcional del intestino debe estar lo suficientemente desarrollado en un recién nacido (Commare & Tappenden, 2007).

El crecimiento y desarrollo del intestino en el periodo fetal y neonatal están finamente regulados. En el periodo neonatal, la maduración y crecimiento del aparato gastrointestinal están influenciados por varios factores fisiológicos y medioambientales. El líquido amniótico y la leche materna proveen factores tróficos necesarios para el intestino. Estos factores incluyen nutrientes, factores de crecimiento peptídico, hormonas peptídicas intestinales, esteroides, hormonas tiroideas y estímulos nerviosos.

Otros compuestos en la leche que modulan el desarrollo intestinal son células inmunes y sus productos, y oligosacáridos no digeribles que posibilitan el establecimiento de la microbiota intestinal (Burrin & Stoll, 2002; Perin *et al.*, 1995; Castellote *et al.*, 2011). La colonización microbiana del intestino, por ejemplo, permite el desarrollo del tejido linfoide asociado al intestino, que es un componente importante del sistema inmunológico del infante (De La Cochetière *et al.*, 2007).

Las células del mesénquima intestinal son también fuente de varios factores de crecimiento, como: el factor de crecimiento para los fibroblastos, de crecimiento hepático, de crecimiento queratinocítico y de crecimiento similar a la insulina (IGF-I). Del mismo modo, las células del mesénquima también producen los componentes de la matriz extracelular como el colágeno y los proteoglicanos, necesarios para el mantenimiento y desarrollo intestinales. Los mecanismos por los cuales los factores endógenos, como las hormonas, o exógenos, como los componentes de la dieta (leche materna) que regulan la maduración del intestino al nacimiento, han sido un área activa de investigación (Gree, 2001; Commare & Tappenden, 2007).

Existe amplia evidencia que demuestra que los aminoácidos no esenciales, como el glutamato y la glutamina, contribuyen al funcionamiento metabólico de la mucosa intestinal. Estos aminoácidos, además de contribuir en la generación de energía para el funcionamiento celular, son precursores de varias vías metabólicas para la síntesis de otros aminoácidos, nucleótidos, amino azúcares, etc. (Reeds & Burrin, 2001). En células especializadas en la absorción y secreción de sustancias, y con tiempo de vida corto como las células epiteliales intestinales, la generación de DNA y los productos de sus secreciones como la mucina obligatoriamente demandan compuestos o sustratos que puedan producir energía y,

al mismo tiempo, ser parte de la generación de nuevas células y sus productos como es el caso del glutamato y la glutamina. Es importante enfatizar que estos aminoácidos no esenciales, que se utilizan para el mantenimiento de la mucosa intestinal, provienen de la dieta, del plasma sanguíneo y además pueden ser generados dentro de las células de la mucosa intestinal (Reeds *et al.*, 2000).

Los aminoácidos libres presentes en la leche materna son fácilmente utilizables en el intestino porque pueden ser absorbidos rápidamente en el intestino de los lactantes. Los transportadores de glucosa y aminoácidos en las células epiteliales intestinales se forman en el periodo fetal y al nacimiento son completamente funcionales. El transporte de glutamato en el epitelio intestinal es sodio dependiente, lo que indica que se requiere la presencia de sodio para su absorción. Esto es importante debido a la alta demanda de energía del lactante al momento del nacimiento. Si existen diferentes usos para los aminoácidos no esenciales producidos localmente y para aquellos que llegan en la dieta o vía sanguínea, esto aún no se ha establecido.

Una de las funciones importantes del epitelio intestinal es servir de barrera entre el contenido de la luz del intestino (gran número de microbios y antígenos) y la lámina propia de la pared del tubo digestivo (interior del organismo, incluidas las células inmunes). Esta barrera está conformada por una capa única de células epiteliales, las mismas que están unidas entre sí por complejos proteicos que en su conjunto se denominan *tight junctions*. La función de barrera es posible debido a que las células caliciformes del epitelio y las fuertes uniones que ocurren entre estas células epiteliales, *tight junctions*, secretan activamente moco hacia la luz intestinal. El moco secretado limita la interacción de los componentes del contenido intestinal, alimentos y microorganismos con las células epiteliales que facilitan su eliminación (Newburg & Walker, 2007). Se considera que las *tight junctions* forman parte del sistema inmune no específico y sirven para impedir el ingreso de los componentes intestinales hacia el interior del organismo. La glutamina tiene un papel importante tanto para la producción de moco como para el mantenimiento de las *tight junctions*, lo que permite que el epitelio intestinal cumpla con su función de barrera (Newburg & Walker, 2007; Li *et al.*, 2004). En la formación del moco, la glutamina es necesaria para la síntesis de amino azúcares como la N-acetilglucosamina y la N-acetilgalactosamina, presentes en la matriz extracelular y en el moco intestinal.

Por otro lado, la glutamina es necesaria para la síntesis de las proteínas que forman las *tight junctions* que mantienen la estructura del epitelio intestinal (Li *et al.*, 2004). Estos estudios indican que los aminoácidos no esenciales

como el glutamato y la glutamina, además de servir como fuentes de energía, cumplen funciones específicas en la mucosa intestinal manteniendo su integridad (Li *et al.*, 2004).

Estudios de complementación con glutamato o glutamina al alimento de lechones normales demuestran que la presencia de estos aminoácidos mejoran el comportamiento zootécnico en estos animales (Liu *et al.*, 2002). La presencia de glutamato o glutamina mejora la morfología y función del intestino favoreciendo el crecimiento. Debido a las importantes funciones adscritas al glutamato y a la glutamina en la fisiología intestinal, varios estudios clínicos de complementación con estos aminoácidos se han realizado. Sin embargo, desafortunadamente, hasta al momento, no existe un consenso en el uso de glutamina bajo estas circunstancias, debido a la falta de consistencia de los resultados en esos estudios (Plauth *et al.*, 1999; Hall *et al.*, 2003).

6. EL GLUTAMATO DE LA LECHE MATERNA, LA MICROBIOTA Y LA RESPUESTA INMUNE INTESTINAL

Cuando un niño nace, los componentes inmunológicos del intestino ya se encuentran presentes (Newburg & Walker, 2007). Tradicionalmente, la respuesta inmune de defensa del organismo se divide en respuesta inmune innata y respuesta inmune adquirida (Mackay *et al.*, 2001). La respuesta inmune innata se conforma por barreras físicas y químicas como el epitelio intestinal, el ácido clorhídrico del estómago, la producción de criptidinas en el intestino, así como también factores humorales como las proteínas plasmáticas del sistema complemento, proteínas de fase aguda, entre otras. Los elementos celulares de la respuesta inmune innata incluyen las células dendríticas, células *natural killer* (NK) y células fagocíticas como los polimorfonucleares y los macrófagos. Este tipo de respuesta es similar para todos los agentes patógenos y no puede discriminar específicamente al agente agresor. Por otro lado, la respuesta inmune adquirida está mediada por los linfocitos B y linfocitos T, y sus productos; esta respuesta inmune es específica y puede desarrollar una respuesta inmune más rápida y más potente si el huésped es infectado más de una vez por un mismo patógeno. A pesar de que todos los componentes del sistema inmune intestinal están presentes al nacimiento, los recién nacidos tienen mayor riesgo de infección que niños mayores y que los adultos, lo que indicaría una aparente inmadurez de la respuesta inmune intestinal al momento del nacimiento. En otras especies como en los ratones, por ejemplo, el sistema inmune también completa su desarrollo después

del nacimiento. En humanos, la inmadurez del sistema inmune al nacimiento pondría al recién nacido en riesgo de infecciones. Sin embargo, para compensar esta parcial debilidad, anticuerpos de la madre (IgG) pasan por la placenta al feto, reforzando de esta forma el sistema inmune del recién nacido. Por otro lado, la leche materna provee de inmunidad pasiva al lactante por medio de células fagocíticas y proteínas con propiedades antimicrobianas de amplio espectro, y disminuye así el riesgo de infección del lactante (Howie *et al.*, 1990; Chantry *et al.*, 2006). Por eso, es importante la alimentación con la leche materna.

Por otra parte, uno de los componentes más importantes del sistema inmunológico es el denominado tejido linfoide asociado al intestino, comúnmente llamado GALT por sus siglas en inglés (*gut-associated lymphoid tissue*). La superficie mucosa del intestino está expuesta a una gran cantidad de agentes externos como el alimento y microorganismos que conforman la microbiota intestinal y, por tanto, es un sitio potencialmente vulnerable a la entrada de agentes infecciosos. No es sorprendente, entonces, saber que la mayoría de agentes patógenos ingresan al organismo por las superficies mucosas como la intestinal. El tejido linfoide del intestino debe, por ello, cumplir con una especial función de defensa contra organismos patógenos, pero, al mismo tiempo, debe permitir/tolerar la presencia de agentes externos como los alimentos y la microbiota intestinal que coexisten en simbiosis con el huésped. El GALT está conformado por agregados linfoides que están bajo el epitelio del intestino desde la boca hasta el ano. Ejemplos de estos agregados incluyen las amígdalas, las adenoides, el apéndice, nódulos linfoides situados a lo largo del intestino delgado y grueso, y las denominadas placas de Peyer.

Las placas de Peyer son agregados de células inmunes por donde se induce (inicia) la respuesta inmune. Están cubiertas con un epitelio especializado que les permite tomar constantemente muestras del contenido intestinal y, por interacción con las células del sistema inmune establecen, o no, una respuesta inmunológica. Si el contenido intestinal no es una amenaza para el organismo, este es “tolerado” y no se establece una respuesta inmune. Por el contrario, si existiera un agente infeccioso en el intestino, se despierta una fuerte respuesta inmune intestinal que se expresa no solamente a nivel de las placas de Peyer, sino también a lo largo del intestino a través de los linfocitos y otras células inmunes efectoras de la lámina propia. El GALT está encargado de procesar los antígenos que interactúan con la mucosa intestinal y diseminar la respuesta inmune.

Por tanto, los alimentos que el lactante consume temprano en la vida son fuente de antígenos a los cuales debe “tolerar” y que normalmente están en

la leche materna (Calder *et al.*, 2006). Sin embargo, la alimentación temprana también debe proveer factores (incluidos nutrientes) que ayuden a modular la respuesta inmunológica y favorecer el establecimiento de la microbiota intestinal. La microbiota intestinal, a su vez, ayuda a la maduración del sistema inmune (Calder *et al.*, 2006). Por otro lado, la respuesta inmune del recién nacido se complementa con la inmunidad pasiva que el lactante adquiere por el paso de IgG de la madre durante el periodo fetal y por los componentes inmunes presentes en la leche materna en la lactancia (Gil & Rueda, 2002). Además, la leche materna también contiene elementos que modulan la respuesta frente a antígenos que no constituyen un peligro para el huésped y, de esa manera, evita una reacción inmune que potencialmente podría dañar al intestino. Tanto el establecimiento de la microbiota intestinal como los factores inmunes moduladores de la leche materna tienen un papel crítico en la maduración del intestino y de su sistema inmune (ver discusión posterior). El efecto modulador de la respuesta inmune por la leche materna a temprana edad podría explicar el efecto benéfico que esta tiene en enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1, alergias, enfermedades crónicas no transmisibles, que aparecen más tarde en la vida. Estos datos indican que la leche materna, rica en glutamato y glutamina, tiene un papel protector frente al desarrollo de enfermedades crónicas como las alergias (Calder *et al.*, 2006).

Otros componentes que están presentes en la leche materna, y que influyen en el GALT, son los aminoácidos y las proteínas (Gil & Rueda, 2002). Así, los aminoácidos libres (treonina, cisteína, glutamato, glutamina) son indispensables para la síntesis de glucoproteínas (del moco intestinal), proteínas producidas por las células inmunes, síntesis de glutatión (ver sección 5). El glutatión es un tripéptido constituido por glutamato, glicina y cisteína que actúa como transportador de aminoácidos y como antioxidante. En situaciones de estrés, por ejemplo, durante periodos de nutrición parenteral y presencia de infecciones, las concentraciones de glutatión pueden disminuir y los requerimientos de glutamato y glutamina se incrementan. La administración de estos aminoácidos, en situaciones de estrés, mejoran el estado del GALT (Gil & Rueda, 2002). Se ha demostrado que la administración de glutamina previene la atrofia de la mucosa intestinal que se observa en la nutrición parenteral; igualmente, en un modelo animal de endotoxemia, se demostró que la administración oral de glutamina mejoró los niveles de las células inmunes intestinales (Li *et al.*, 1998; Manhart *et al.*, 1999). Estos estudios indican que la leche materna, además de proveer inmunidad pasiva, contiene nutrientes que modulan la respuesta inmune intestinal.

El estímulo más importante para el desarrollo del sistema inmune intestinal es la colonización microbiana del intestino (De La Cochetière *et al.*, 2007). Al nacimiento, el intestino del recién nacido es estéril. Durante el proceso del parto y posterior a este, los microorganismos de la madre y del medioambiente circundante colonizan el intestino hasta constituir el ecosistema microbiano llamado microbiota intestinal. Este ecosistema está formado por, aproximadamente, 400 especies bacterianas y, una vez establecido, es muy estable en su composición. La microbiota intestinal cumple con funciones fisiológicas, nutricionales y de defensa del organismo (Tabla 6.4). Ayuda en la digestión de macronutrientes, producción de ácidos grasos de cadena corta y en la síntesis de vitaminas. Además, constituye una barrera de defensa contra microorganismos patógenos, limitando su crecimiento y mejorando la inmunidad intestinal al estimular el GALT.

Tabla 6.4 – Importancia de la microbiota intestinal.

Favorece el desarrollo del sistema inmune intestinal
Favorece el desarrollo del sistema nervioso intestinal
Compite con microorganismos patógenos
Metaboliza macronutrientes que llegan al intestino grueso
Produce ácidos grasos de cadena corta
Degrada la mucina intestinal
Convierte el urobilinógeno en urobilina
Convierte el colesterol en coprostanol
Degrada la urea
Permite la circulación enterohepática de ácidos biliares, bilirrubina, entre otros
Puede generar metabolitos carcinogénicos
Puede causar daño directo de la mucosa en condiciones anormales

Existen varios factores que modulan el establecimiento de la microbiota intestinal como el tipo de parto, la dieta, la carga genética del huésped, el uso de fármacos (antibióticos), entre otros (Vance *et al.*, 2001). El parto vaginal implica que la colonización inicial de boca y estómago del recién nacido se haga por parte de las especies microbianas presentes en las heces fecales y en la microbiota vaginal de la madre (Mackie *et al.*, 1999). Los niños que nacen por cesárea se exponen a la microbiota de la madre pero además se exponen a las bacterias presentes en los equipos quirúrgicos y en el personal de salud presente en el momento del procedimiento quirúrgico. Esto determina que la composición de la microbiota intestinal sea distinta en niños nacidos por parto normal o por

cesárea. En términos generales, el recién nacido por vía vaginal es colonizado en los primeros días de vida por *Enterobacteriaceae* y por cocos Gram positivos, los mismos que crean un medioambiente adecuado para el establecimiento de *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Clostridium* (Vance *et al.*, 2001).

Por otro lado, el consumo de leche materna facilita la colonización intestinal principalmente por *Bifidobacterium* y también por *Lactobacillus* y *Streptococcus*, mientras que la microbiota de los niños alimentados con fórmulas maternizadas contiene predominantemente coliformes y enterococos, *E. Coli* y *Klebsiella* (Harmsen *et al.*, 2000). La leche materna contiene complejos de oligosacáridos (fructanos, inulina) que no son susceptibles de degradación por las amilasas del lactante, sino que más bien actúan como prebióticos, facilitando la proliferación de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que son abundantes en la microbiota normal del infante (De La Cochetière, 2007). Además, componentes de la microbiota intestinal como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* pueden producir compuestos biológicamente activos a partir de aminoácidos de la dieta. Estos aminoácidos son utilizados como sustratos en la generación de ácidos grasos de cadena corta, histamina, GABA (Devaraj *et al.*, 2013). Los componentes de la leche materna, incluido los aminoácidos libres, activamente contribuyen al establecimiento y mantenimiento de la microbiota intestinal así como también al desarrollo del intestino del lactante.

La microbiota intestinal estimula el desarrollo normal de la respuesta inmune intestinal (Cebra, 1999). Además, estimula la producción de moco, la síntesis y secreción de IgA por parte de los linfocitos B, y estimula también a los linfocitos T de la lámina propia intestinal. Tanto el moco como la IgA secretados en el lumen del intestino cubren y protegen la superficie intestinal contra patógenos intestinales (Field, 2005). Por otro lado, la microbiota y los componentes celulares y proteicos de la leche materna modulan la respuesta inmune intestinal por lo que limitan la inflamación y logran un equilibrio en la respuesta mediada por las células T cooperadoras (T- *helper cells*) (Lönnerdal, 2003; Coëffier *et al.*, 2001). Alteraciones en esta respuesta mediada están asociadas con enfermedades como alergias, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras.

Ya se ha indicado que componentes del nitrógeno no proteico de la leche materna como el glutamato y la glutamina contribuyen en la defensa del intestino al favorecer el mantenimiento de la barrera intestinal, lo que imposibilita el ingreso de posibles agentes patógenos. Fallas en la barrera intestinal en el periodo neonatal también se han asociado con atopía y alergias, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, y enfermedades autoinmunes como

la diabetes tipo 1 (Newburg & Walker, 2007). La administración de glutamina a pacientes con alteraciones de la barrera intestinal como las complicaciones de sepsis o la enfermedad inflamatoria intestinal, mejora la respuesta al estrés metabólico y el balance nitrogenado (Fontana *et al.*, 2006).

A pesar del evidente efecto benéfico de la leche materna en la nutrición y desarrollo del lactante, los mecanismos moleculares de estos efectos no han sido completamente establecidos. Claramente se necesitan más estudios para identificar los efectos del glutamato en el intestino del lactante y en el sistema inmune.

7. CONSIDERACIONES FINALES

El normal desarrollo del recién nacido está influenciado por el consumo del calostro y la leche materna, particularmente evidente en la maduración del aparato gastrointestinal y del sistema inmune asociado (GALT). Los componentes de la leche materna proveen los compuestos necesarios para que esta maduración sea posible. Los aminoácidos libres como el glutamato y la glutamina, presentes en altas concentraciones en la leche materna, tienen un papel importante en estos procesos de maduración y mantenimiento del infante y de sus sistemas inmune e intestinal. La presencia de un sistema específico de estimulación del glutamato a nivel gástrico podría ayudar a esclarecer cómo componentes únicos de la leche materna (glutamato libre) contribuyen en la maduración y desarrollo del infante.

8. AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los miembros del Centro de Investigación Biomédica de la Universidad UTE por su apoyo en el desarrollo del presente trabajo.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGOSTONI, C. *et al.* "Free glutamine and glutamic acid increase in human milk through a three-month lactation period". *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 31: 508-512, 2000a.

AGOSTONI, C. *et al.* "Free amino acid content in standard infant formulas: comparison with human milk". *J. Am. Coll. Nutr.* 4: 434-438, 2000b.

ALBARRACIN, S. L. *et al.* "L-glutamate: a key amino acid for sensory and metabolic functions". *Arch Latinoam Nutr.* 66: 101-112, 2016.

BALDEÓN, M. E. & GASKINS, H. R. “Diabetes and immunity”. In: *GERSHWIN, M. E.; GERMAN, B. & KEEN, C. L. Nutrition and Immunology Principles and Practice*. Totowa, Humana Press, 2000, pp. 301-311.

BALDEÓN, M. E. *et al.* “Free amino acid content in breast milk of adolescent and adult mothers in Ecuador”. *Springerplus*. 3: 104, 2014.

BALDEÓN, M. E. *et al.* “Free Amino Acid Content in Human Milk is Associated with Infant Gender and Weight Gain during the First Four Months of Lactation”. *Nutrients*. 11(9): 2239, 2019.

BARRY, J. M. “The use of glutamine and glutamic acid by the mammary gland for casein synthesis”. *Biochem. J.* 63: 669-676, 1956.

BURRIN, D. G. & STOLL, D. “Key nutrients and growth factors for the neonatal gastrointestinal tract”. *Clin.Perinatol.* 29: 65-96, 2002.

CACHO, N. T. & LAWRENCE, R. M. “Innate Immunity and Breast Milk”. *Front Immunol.* 8: 584, 2017.

CALDER, P. C. *et al.* “Early nutrition and immunity - progress and perspectives”. *Br. J. Nutr.* 96: 774-790, 2006.

CASTELLOTE, C. *et al.* “Premature Delivery Influences the Immunological Composition of Colostrum and Transitional and Mature Human Milk”. *J. Nutr.* 141: 1181-1187, 2011.

CEBRA, J. “Influences of microbiota on intestinal immune system development”. *Am. J. Clin. Nutr.* 69(5): 1046S-1051S, 1999.

CHANTRY, C. J.; HOWARD, C. R. & AUINGER, P. “Full breast feeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children”. *Pediatrics*. 117: 425-432, 2006.

CHUANG, C-K. *et al.* “Free amino acids in full-term and pre-term human milk and infant formula”. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 40: 496-500, 2005.

COËFFIER, M. *et al.* “Influence of glutamine on cytokine production by human gut in Vitro”. *Cytokine*. 13: 148-154, 2001.

COMMARE, C. E. & TAPPENDEN, K. A. “Development of the infant intestine: implications for nutrition support”. *Nutr. Clin. Pract.* 22(2): 159-173, 2007.

- DE LA COCHETIÈRE, M. F. *et al.* “Intestinal microbiota in neonates and pre-term infants: a review”. *Curr. Pediatr. Rev.* 3: 21-34, 2007.
- DEVARAJ, S.; HEMARAJATA, P. & VERSALOVIC, J. “The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes”. *Clin Chem.* 59: 617-628, 2013.
- FERREIRA, I. M. “Quantification of non-protein nitrogen components of infant formulae and follow-up milks: comparison with cow’s and human milk”. *Br. J. Nutr.* 7: 1-23, 2003.
- FIELD, C. J. “The Immunological components of human milk and their effect on immune development in infants”. *J. Nutr.* 135:1-4, 2005.
- FONTANA, L. *et al.* “Compuestos nitrogenados de interés en nutrición clínica”. *Nutr. Hosp.* 21: 15-29, 2006.
- GIL, A. & RUEDA, R. “Interaction of early diet and the development of the immune system”. *Nutr. Res. Rev.* 15: 263-292, 2002.
- GOLDMAN, A. “The Immune System in Human Milk and the Developing Infant”. *Breastfeed Med.* 2(4): 195-204, 2007.
- GÓMEZ-GALLEGO, C. *et al.* “The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity”. *Semin Fetal Neonatal Med.* 21: 400-405, 2016.
- GREE, F. R. “Feeding the premature infant in the 20th century”. *J. Nutr.* 131: 426S-430S, 2001.
- HALL, J. C. *et al.* “A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness”. *Intensive Care Med.* 29: 1710-1716, 2003.
- HARMSSEN, H. J. *et al.* “Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods”. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 30(1): 61-67, 2000.
- HOWIE, P. W. *et al.* “Protective effect of breast feeding against infection”. *Br. Med. J.* 300: 11-16, 1990.
- JOCHUM, F. *et al.* “Total glutamine content in human milk is not influenced by gestational age”. *Acta Paediatrica.* 95(8): 985–990, 2006.

KOLETZKO, B, *et al.* “Growth, development and differentiation: a functional food science approach”. *Br. J. Nutr.* 80(Suppl 1): S5-S45, 1998.

LAWRENCE, R. *Lactancia Materna: Una Guía para la Profesión Médica.* 6. ed., Elsevier-Espana, 2007.

LI, J. *et al.* “Glycyl-L-glutamine enriched total parenteral nutrition maintains small intestine gut associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity”. *Journal of Parenteral and Enteral Nutr.* 22: 31-36, 1998.

LI, N. *et al.* “Glutamine regulates Caco-2 tight junction protein”. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 287: G729-G733, 2004.

LI, S. *et al.* “Characterization of stem cells and immune cells in preterm and term mother’s milk”. *Journal of Human Lactation.* 35: 528-534, 2019.

LIU, B. & NEWBURG, D. S. “Human milk glycoproteins protect infants against human pathogens”. *Breastfeed Med.* 8: 354-362, 2013.

LIU, T. *et al.* “Effects of dietary glutamine and glutamate supplementation on small intestinal structure, active absorption and DNA, RNA concentration in skeletal muscle tissue of weaned piglets during d 28 to 42 of age”. *Asian-Aust J. Anim. Sci.* 15: 238-242, 2002.

LÖNNERDAL, B. “Nutritional and physiologic significance of human milk proteins”. *Am. J. Clin. Nutr.* 77(6): 1537S-1543S, 2003.

MACKAY, I. R.; ROSEN, F. S. & ZINKERNAGEL, R. M. “Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases”. *N. Engl. J. Med.* 345: 1331-1335, 2001.

MACKIE, R.; SGHIR, A. & GASKINS, H. R. “Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract”. *Am. J. Clin. Nutr.* 69S: 1035S-1045S, 1999.

MANHART, N. *et al.* “Effects of orally administered glutamine on lymphocyte subpopulations in Peyer’s patches in endotoxin boosted mice”. *Immunol. Lett.* 69: 25-33, 1999.

MARANTE, J. *et al.* “Usos de la glutamina en pediatría”. *MedUNAB.* 8(1 Supl. 1): S37-S42, 2005.

MELBOURNE, T. *et al.* “The glutamine/glutamate couplet and cellular function”. *News. Physiol. Sci.* 16: 157-160, 2001.

- NEU, J. "Glutamine in the fetus and critically ill low birth weight neonate: metabolism and mechanism of action". *J. Nutr.* 131(9 Sppl): 2585S-2589S, 2001.
- NEWBURG, D. S. & STREET, J. M. "Bioactive materials in human milk, milk sugars sweeten the argument for breast-feeding". *Nutr. Today.* 32: 191-201, 1997.
- NEWBURG, D. S. & WALKER, W. A. "Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk". *Pediatr. Res.* 61: 2-8, 2007.
- OMS. *Organización Mundial de la Salud. Estrategia Mundial para la Alimentación del Lactante y del Niño pequeño.* Ginebra, 2003.
- PAMBLANCO, M. *et al.* "Free aminoacids in preterm and term milk from mothers delivering appropriate- or small-for-gestational-age infants". *Am. J. Clin. Nutr.* 50: 778-781, 1989.
- PERIN, N. M.; CLANDININ, T. & THOMSON, B. R. "Importance of milk and diet on the ontogeny and adaptation of the intestine". *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 24: 419-425, 1995.
- PLAUTH, M. *et al.* "Effects of vascular or luminal administration and of simultaneous glucose availability on glutamine utilization by isolated rat small intestine". *Int. J. Colorect. Dis.* 14: 95-100, 1999.
- POLIN, R. A.; FOX, W. W. & ABMAN, S. H. *Fetal and Neonatal Physiology.* 3. ed., Philadelphia, Elsevier, 2004, p. 275.
- REEDS, P. J. *et al.* "Intestinal glutamate metabolism". *J. Nutr.* 130: 978S-982S, 2000.
- REEDS, P. J. & BURRIN, D. G. "Glutamine and the Bowel". *J. Nutr.* 131: 2505S-2508 S, 2001.
- RIVERÓN, R. "Valor inmunológico de la leche materna". *Rev Cubana Pediatr.* 67(2), 1995.
- SARWAR, G. *et al.* "Free amino acids in milks of human subjects, other primates and non-primates". *Brit. J. Nutr.* 79: 129-131, 1998.
- SHERMAN, M. P. "Human milk, fatty acids, and the immune response: a new glimpse". *Am. J. Clin. Nutr.* 72(5): 1071-1072, 2000.

SINGH, P. & SAXENA, S. K. "Free Glutamic acid content of milk in Indian Mothers". *Indian J. Physiology Pharmacology*. 48: 365-369, 2004.

SPITZER, A. R. *Intensive care of the fetus and neonate*. St. Louis, Mosby-yea, 1996, p. 843.

VAN SADELHOFF, J. H. J. *et al.* "Longitudinal variation of amino acid levels in human milk and their associations with infant gender". *Nutrients*. 10(9): 1233, 2018.

VANCE, J.; MCCRACKEN, V. J. & LORENZ, R. G. "The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota". *Cell. Microbiol.* 3: 1-11, 2001.

VIÑA, J. *et al.* "Involvement of gamma-glutamyltransferase in amino-acid uptake by the lactating mammary gland of the rat". *Biochem. J.* 194: 99-102, 1981.

VIÑA, J. R. & WILLIAMSON, D. H. "Utilization of L-arginine and L-glutamine by lactating mammary gland of the rat". *Biochem. J.* 196: 757-762, 1981.

VIÑA, J. R. *et al.* "Effect of fasting on amino acid metabolism by lactating mammary gland: studies in women and rats". *J. Nutr.* 117: 533-538, 1987.

WARD, P. P.; URIBE-LUNA, S. & CONNEELY, O. M. "Lactoferrin and host defense". *Biochem. Cell Biol.* 80: 95-102, 2002.

WU, G. "Intestinal mucosal amino acid catabolism". *J. Nutr.* 128: 1249-1252, 1998.

ZINKERNAGEL, R. M. "Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases". *N Engl. J. Med.* 345: 1331-1335, 2001.