

Asociación entre factores inmunológicos presentes en la leche materna y el desarrollo de dermatitis atópica en lactantes

Ingrid Rivera¹
draingridderma@gmail.com

María Mercedes Hernández¹
hernanurb@gmail.com

Zulay Rivera¹
drazulayderma@gmail.com

María Cristina Di Prisco¹
mariacristinadi@gmail.com

Dennis A. Lugo¹
deallugo@gmail.com

Maira Cabrera¹
mairacab@gmail.com

Isabel Hagel¹
isabelhagel@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-4464-1830>

¹Instituto de Biomedicina "Dr Jacinto Convit", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue estudiar la asociación entre la presencia de distintas citocinas y anticuerpos en la leche materna con el desarrollo de signos y síntomas de dermatitis atópica en lactantes. Se realizó estudio descriptivo, transversal, de casos y controles, evaluación clínica dermatológica (Hannifin y Rajka/SCORAD) en los lactantes, así como la determinación de citocinas y anticuerpos en muestras de leche materna (IgA, IgE, sCD23, IL-10, sCD14, IL-13, TGF- β (ELISA)). La severidad de la dermatitis atópica (SCORAD) fue mayor en lactantes de menor edad. Encontramos una fuerte asociación negativa entre los niveles de IgA secretora, los niveles de IL-10 y TGF- β en las muestras de leche materna con la severidad de la dermatitis atópica. En cambio, se observó una asociación positiva entre la presencia de IgE, IL-13 y sCD23 en la leche materna con el desarrollo de DA en lactantes. Así el perfil "pro-atópico" de madres durante la lactancia caracterizado por elevados niveles de IgE total, IL-13 y sCD23 en la leche materna podría favorecer el desarrollo de dermatitis atópica en los lactantes. Al contrario, la presencia de elevados niveles de IgA secretora y citocinas reguladoras como la IL-10 y TGF- β protegen frente al desarrollo de esta patología.

Palabras Clave: Dermatitis atópica; Lactantes; Leche materna; IgA; IgE; Citocinas.

ASSOCIATION BETWEEN IMMUNOLOGICAL FACTORS PRESENT IN BREAST MILK AND THE DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN INFANTS

ABSTRACT

The association of different breast milk cytokines and the development of clinical signs and symptoms of atopic dermatitis in infants was studied. A cross-sectional study of cases and controls was carried out. A clinical dermatological evaluation was performed (Hannifin y Rajka/SCORAD) in the infants, as well as the determination of cytokines and antibodies in breast milk (IgA, IgE, sCD23, IL-10, sCD14, IL-13, TGF- β (ELISA)). The severity of atopic dermatitis (SCORAD) was higher in younger infants. A strong negative association between levels of secretory IgA, levels of IL-10 and TGF- β in breast milk with the severity of atopic dermatitis was found. In contrast it was observed a positive association between the presence of IgE, IL-13 and sCD23 in breast milk

samples with the development of DA in infants. Thereby a “pro-atopic” profile of lactating mothers characterized by high levels of total IgE, IL-13 and sCD23 in breast milk could favor the development of atopic dermatitis in infants. On the contrary, the presence of high levels of secretory IgA and regulatory cytokines such as IL-10 and TGF- β protect against the development of this pathology.

Keywords: Atopic dermatitis; Infants; Breast milk cytokines; IgA; IgE.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es un proceso inflamatorio de la piel que comienza habitualmente en la infancia. Se caracteriza por prurito intenso, lesiones con morfología y distribución característica, curso crónico y recidivante. Se inicia en un 85% en los primeros 5 años de vida. La mayoría de los casos se resuelven antes de los 2 años de edad o mejoran en la pubertad (Page *et al.*, 2016). Actualmente hay cerca de 10 millones de personas afectadas, encontrándose en más del 10% de los niños con edad promedio de 7 años (Pols *et al.*, 2016). En Venezuela se han descrito prevalencias muy elevadas de DA en niños de poblaciones urbanas (Rivera *et al.*, 2015) y rurales (Hagel *et al.*, 2014).

El desarrollo y severidad de la DA depende de la interrelación entre factores ambientales e intrínsecos al individuo tales como la susceptibilidad genética, defectos en la barrera cutánea y alteraciones de la respuesta inmune (Pols *et al.*, 2016). Las enfermedades atópicas incluyendo la DA, presentan una respuesta inmune tipo Th2 incluyendo la producción preferencial de citocinas pro inflamatorias como IL-13, IL-4, elevados niveles de Eosinofilia (Brandt, 2011), aumento en los niveles del receptor soluble para la IgE tipo2 (sCD23) (Pène *et al.*, 1988) y elevada producción de IgE frente a alérgenos involucrados en los procesos de sensibilización alérgica (Brandt, 2011; Heeringa *et al.*, 2018). Las citocinas con perfil Th2 pueden tener un fuerte impacto en la respuesta inmune de la piel y la función de la barrera cutánea. Existen evidencias de que tanto IL-4 como IL-13 disminuyen significativamente la expresión de genes para proteínas estructurales clave como filagrina, queratina, hornerina, desmogleína y desmocolina entre otras. También alteran la composición lipídica contribuyendo así al aumento de la pérdida de agua transepidérmica (Bieber, 2020). Además, tanto la IL-4

como la IL-13 disminuyen la producción de péptidos antimicrobianos en los queratinocitos (Clausen *et al.*, 2016) y por lo tanto juegan un papel en la disbiosis de la piel caracterizada típicamente por una fuerte colonización con *Staphylococcus aureus*, empeorando las lesiones de DA (Nakatsuji *et al.*, 2017). Además, se ha reportado en modelos experimentales *in vitro* que la IL-13 regula negativamente la expresión de MMP-13 en fibroblastos dérmicos humanos disminuyendo así la degradación del colágeno, lo que resulta en fibrosis con un depósito excesivo de colágeno (Bieber, 2020), característica de la liquenificación, un signo clínico de DA. Otro factor importante en la etiología de la DA es la concurrencia de alergia alimentaria (Cartledge y Chan, 2018; Graham y Eigenmann, 2020; Tsakok *et al.*, 2016), la cual a su vez se asocia fuertemente a la pérdida de la tolerancia frente a macromoléculas derivadas de los alimentos (De Martinis *et al.*, 2020; Fehervari, 2019). En condiciones normales, las células T reguladoras en la mucosa intestinal producen constantemente TGF- β el cual estimula selectivamente la producción de anticuerpos IgA (Satitsuksanoa *et al.*, 2018). La IgA contribuye a la eliminación de macromoléculas pro-alérgicas por medio de mecanismos de exclusión (Cerutti y Rescigno, 2008) evitando así la sensibilización frente a alérgenos alimentarios y el consecuente desarrollo de DA. Además, citocinas como TGF- β e IL-10 pueden inhibir procesos inflamatorios mediados por IL-13 e IL-4 reduciendo las manifestaciones cutáneas de atopia (Satitsuksanoa *et al.*, 2018).

Está ampliamente demostrado que la lactancia materna protege de las enfermedades infecciosas y reduce en más de la mitad de la tasa de mortalidad infantil. La Organización Mundial de la Salud recomienda la lactancia materna exclusiva durante 6 meses antes de introducir alimentos sólidos (Dawod y Marshall, 2019). En los últimos 20 años, se han identificado múltiples citocinas y factores inmunomoduladores (lípidos, carbohidratos entre otros) en la leche materna (Berdi *et al.*, 2019; Dawod y Marshall, 2019). Muchos de estos factores se derivan de las células epiteliales de la glándula mamaria o de las células del sistema inmunitario que se encuentran

en la leche, mientras que otros se transfieren de la circulación de la madre (Brandtzaeg, 2010). Estos componentes de la leche materna podrían afectar el desarrollo de la tolerancia oral neonatal a través de mecanismos de modulación inmunológica y ejerciendo influencia sobre la función de barrera epitelial (Barrera y Sánchez, 2016; Figueroa-Lozano y de Vos, 2019) y el microbioma intestinal (Cacho y Lawrence, 2017; Sitarik *et al.*, 2017). Existen evidencias de que TGF- β , IL-10, IL-6 y sCD14 en la leche materna tienen un impacto positivo en el desarrollo de tolerancia frente a antígenos alimentarios (Brandtzaeg, 2010; Dawod y Marshall, 2019). Además, se ha reportado que los niveles de IgA en la leche materna correlacionan positivamente con las concentraciones de TGF- β , IL-10 e IL-6 en la leche materna (Böttcher *et al.*, 1999; Dawod y Marshall, 2019). A su vez, altos niveles de IgA en la leche materna protegen contra el desarrollo de enfermedades alérgicas, incluida la alergia a la proteína de la leche de vaca (Rajani *et al.*, 2018; Seppo *et al.*, 2017). Sin embargo, la condición de atopia en la madre puede influir en el perfil inmunológico de la leche materna. Así, trabajos realizados en muestras de leche materna y calostro han demostrado que los valores de TGF- β_1 son menores en las muestras de madres atópicas que aquellos medidos en muestras de madres no atópicas (Böttcher *et al.*, 1999; Rigotti *et al.*, 2006). También se han reportado elevados niveles de lactoferrina e IL-17 en muestras de leche materna de madres atópicas comparados con los observados en muestras de madres no atópicas. Más aún se ha reportado una asociación positiva entre los niveles de lactoferrina e IL-17 con el desarrollo de manifestaciones de alergia en los niños de madres atópicas (Polonkai *et al.*, 2016).

Tomando en cuenta estos hallazgos y la elevada prevalencia de DA en la población infantil venezolana, se realizó un estudio preliminar de las posibles asociaciones entre el perfil de citocinas y anticuerpos presentes en la leche materna y el desarrollo de DA en un grupo de lactantes venezolanos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población estudiada. Se realizó un estudio descriptivo,

transversal, de casos y controles en lactantes (3-12 meses) evaluados en la Consulta de Dermatología pediátrica del Instituto de Biomedicina que acudieron por trastornos dermatológicos. Los casos fueron lactantes con dermatitis atópica y los controles sin dermatitis atópica ni infecciones de piel o que comprometían las mucosas. Todos los niños participantes recibían para el momento de la evaluación lactancia materna. El trabajo fue aprobado por la Comisión de Ética del Instituto de Biomedicina. Los padres o representantes firmaron el consentimiento informado. Fueron excluidos del trabajo lactantes que no recibían lactancia materna (sólo fórmulas de leche artificial) y aquellos cuyas madres padecían algún tipo de enfermedad de etiología inmunológica (vitíligo, dermatitis por contacto, artritis reumatoide, lupus eritematoso, entre otras) o inmunocomprometidas (VIH positivas).

Evaluación clínica. Previo llenado y firmado de la hoja de consentimiento informado por cada representante legal del paciente, se procedió a realizar examen físico de la piel, siguiendo los criterios para diagnóstico de DA establecidos por Hannifin y Rajka (Hannifin y Rajka, 1980) y valoración de la severidad según el SCORAD (Oranje *et al.*, 2007). Se verificaron los antecedentes clínicos del niño y de la madre.

Recolección de las muestras de leche materna. Las madres de los lactantes exprimieron directamente en un tubo conteniendo inhibidores de proteasas, 3 mL de leche materna. Las muestras luego fueron centrifugadas y el sobrenadante se guardó a -10°C en tubos Eppendorf conteniendo $1\mu\text{L}$ de un coctel de inhibidores de proteasas (Sigma Aldrich).

Niveles de anticuerpos y citocinas en leche materna. La medición de anticuerpos en leche materna se realizó mediante la técnica de ELISA reportada previamente para la medición de anticuerpos en saliva (Ortiz *et al.*, 2000; Rodríguez *et al.*, 2011, 2004). Se utilizó una concentración de $1\mu\text{g}/100\mu\text{L}$ para el anticuerpo de captura de IgE (I6510 Sigma Aldrich) y de $2\mu\text{g}/100\mu\text{L}$ para el de IgA (I6635 Sigma Aldrich). El anticuerpo conjugado con peroxidasa se utilizó a una dilución de 1:2000 para IgE (A9667 Sigma Aldrich) y 1:3000 para IgA (AO295 Sigma Aldrich). Las muestras de leche

materna se diluyeron 1:2 en ambos casos. En cada ensayo se incluyó una curva de calibración utilizando IgA humana de calostro como estándar (I-1010, Sigma Aldrich) o IgE monoclonal humana (native human IgE protein ab65866, ABCAM). Los resultados fueron expresados en ug/mL. Los valores de sCD14, sCD23, IL-13, IL-10 y TGF-β1 en muestras de leche materna se evaluaron mediante ensayos comerciales (Quantikine, R&D systems) y fueron expresados en pg/mL.

Análisis estadístico. Se realizó utilizando el programa GraphPad InStat versión 3.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego California USA). Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) no paramétrico. Se compararon las medianas de los valores de los distintos parámetros empleando la prueba de Kruskal-Wallis. Para establecer las correlaciones entre las variables se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

Participaron en este estudio un total de 46 lactantes y sus madres, 18 niños sanos (controles) y 28 niños con DA, que acudieron a la Consulta de Dermatología Pediátrica del Instituto de Biomedicina durante un año. La mediana de edad de los pacientes estudiados fue de 11 meses. Se encontró una asociación significativa inversa ($p=0,0036$) entre el SCORAD de los pacientes y la edad. El género, los antecedentes familiares y el estado nutricional, no tuvieron influencia en el SCORAD (Tabla 1).

Se compararon estadísticamente las medianas de los valores de distintos signos clínicos mediante ANOVA no paramétrico (prueba de Kruskal-Wallis) encontrándose una diferencia significativa ($p<0,005$) entre las medianas de los valores de eczema, liquenificación y excoriaciones correspondientes a los grupos de niños con SCORAD<20 y aquellos con SCORAD entre 20-40 o >40 (Figura 1).

La tabla 2 muestra la contribución de cada signo clínico al SCORAD (Correlación de Spearman) en donde se evidencia que el eczema, la liquenificación, y las excoriaciones contribuyeron significativamente al SCORAD ($p<0,0001$). Se encontró una asociación leve con las infecciones secundarias ($p=0,048$). Ningún paciente presentó prurigo.

Tabla 1. Asociación entre características de los lactantes y la severidad de la dermatitis atópica (SCORAD), en un grupo de lactantes evaluados en la Consulta de Dermatología del Instituto de Biomedicina.

Parámetro	Spearman r	IC 95%	Valor p (dos colas)
Edad (meses)	-0,4205	-0,6388 a -0,1396	0,0036
Género	-0,2952	-0,5456 a 0,003581	0,0464
Antecedentes familiares	0,1385	-0,1668 a 0,4196	0,3586
Estado Nutricional	-0,1269	-0,4098 a 0,1783	0,4007

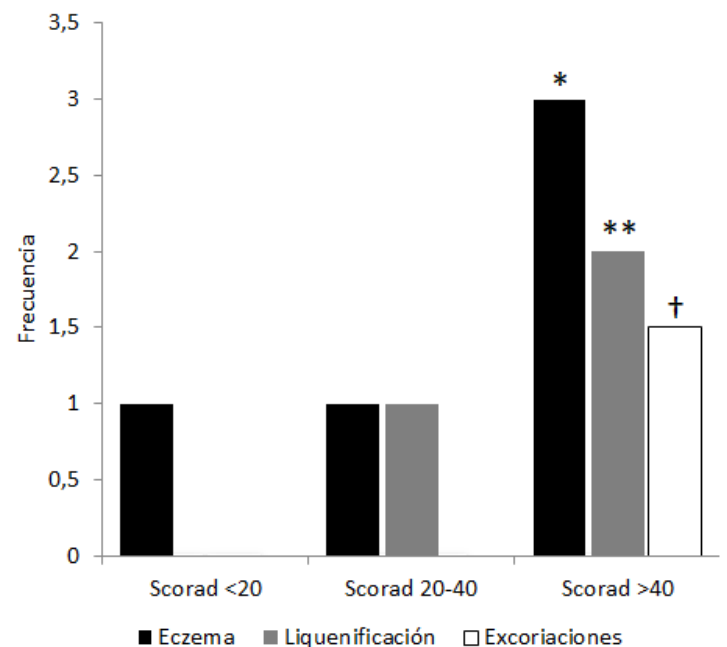


Figura 1. Mediana de los valores de SCORAD de acuerdo a la severidad de la dermatitis atópica en un grupo de lactantes evaluados en la Consulta de Dermatología del Instituto de Biomedicina. * $p<0,005$; ** $p<0,005$; † $p<0,005$ (prueba de Kruskal-Wallis).

En la figura 2 se observa un aumento progresivo acorde con el SCORAD de los componentes Extensión, Intensidad y Subjetivo, siendo las medianas de estos valores significativamente más elevadas ($p<0,0001$) en el grupo con DA severa (Scorad >40) para los componentes Extensión e Intensidad mientras que el componente Subjetivo fue significativamente mayor ($p<0,005$) en los moderados (SCORAD 20-40).

Tabla 2. Contribución de los diferentes signos clínicos en la severidad de la dermatitis atópica (SCORAD), en un grupo de lactantes evaluados en la Consulta de Dermatología del Instituto de Biomedicina.

Parámetro	Spearman r	IC 95%	Valor p (dos colas)
Eczema	0,8698	0,7717 a 0,9275	< 0,0001
Prurigo	0,1471	-0,1583 a 0,4268	0,3292
Liquenificación	0,7555	0,5901 a 0,8600	< 0,0001
Infecciones secundarias de piel	0,296	-0,002637 a 0,5462	0,0458
Excoriaciones	0,5048	0,2430 a 0,6981	0,0003

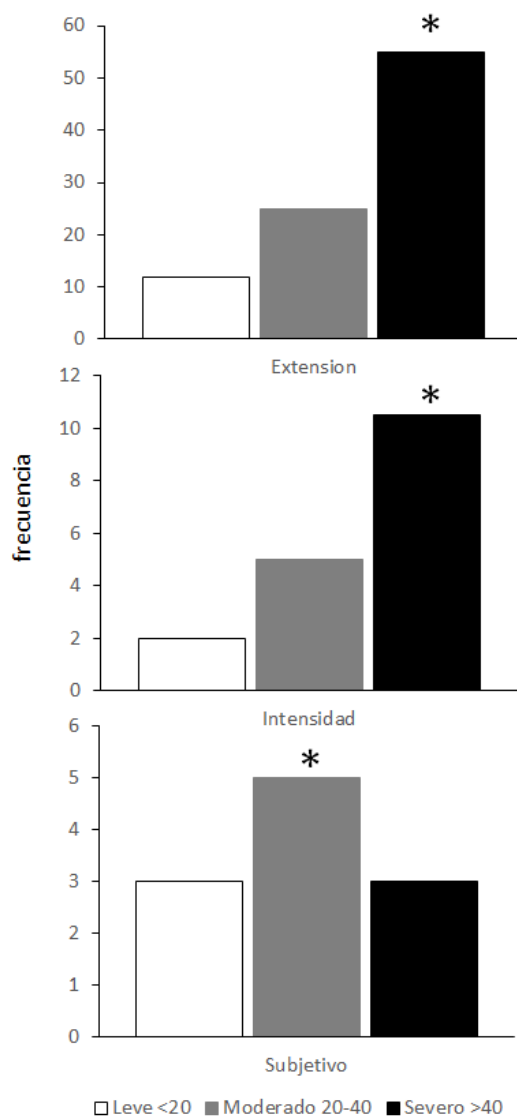


Figura 2. Mediana de los valores de los componentes de SCORAD según la severidad de la dermatitis atópica (SCORAD), en un grupo de lactantes evaluados en la Consulta de Dermatología del Instituto de Biomedicina. *p<0,005 (prueba de Kruskal-Wallis).

La tabla 3 muestra que los tres componentes (Extensión, Intensidad y Subjetivo) contribuyen similarmente (p<0,0001) al SCORAD.

En la figura 3 se muestra las medianas de los valores de distintas citocinas medidas en leche materna de acuerdo a la presencia y severidad de la DA (SCORAD). Se puede observar que los valores de sCD23 e IL-13 aumentaron progresivamente en forma significativa (p<0,005) acorde a la severidad de la DA. En cambio, los niveles de IL-10 y TGF- β_1 disminuyen progresivamente con la severidad de la DA siendo más bajos en los niños con DA severa (p<0,0001). Además, se evidencia como los niveles de sCD14 en leche materna fueron comparables en los distintos grupos encontrándose un leve aumento de los valores de esta citocina en los niños con DA severa (p<0,05). Los valores de IgE total fueron significativamente más elevados (p<0,0001) en la leche materna de las madres cuyos lactantes presentaron DA comparados con el grupo control (Figura 4). Sin embargo, las medianas de los valores de IgE en leche materna correspondientes a los grupos con DA moderada (SCORAD: 20-40) y severa (SCORAD>40) fueron significativamente más bajas (p<0,005), que aquellas encontradas en el grupo con DA leve. Al contrario, los niveles de sIgA en leche materna fueron extremadamente más elevados (p<0,0001) en la leche materna correspondiente a los niños no atópicos (Figura 4). Los mismos disminuyeron progresivamente acorde a la severidad de la DA.

Tabla 3. Contribución de los componentes clínicos en la severidad de la dermatitis atópica (SCORAD), en un grupo de lactantes evaluados en la Consulta de Dermatología del Instituto de Biomedicina.

Parámetro	Spearman r	IC 95%	Valor p (dos colas)
A Extensión	0,9099	0,8395 a 0,9503	< 0,0001
B Intensidad	0,9759	0,9558 a 0,9869	< 0,0001
C Subjetivo	0,7778	0,6243 a 0,8735	< 0,0001

Se encontró además una correlación positiva extremadamente significativa entre los valores de sCD23, IL-13 e IgE total con la severidad de la DA (SCORAD) (Tabla 4). En cambio, las citocinas reguladoras como TGF- β_1 e IL-10 así como los valores

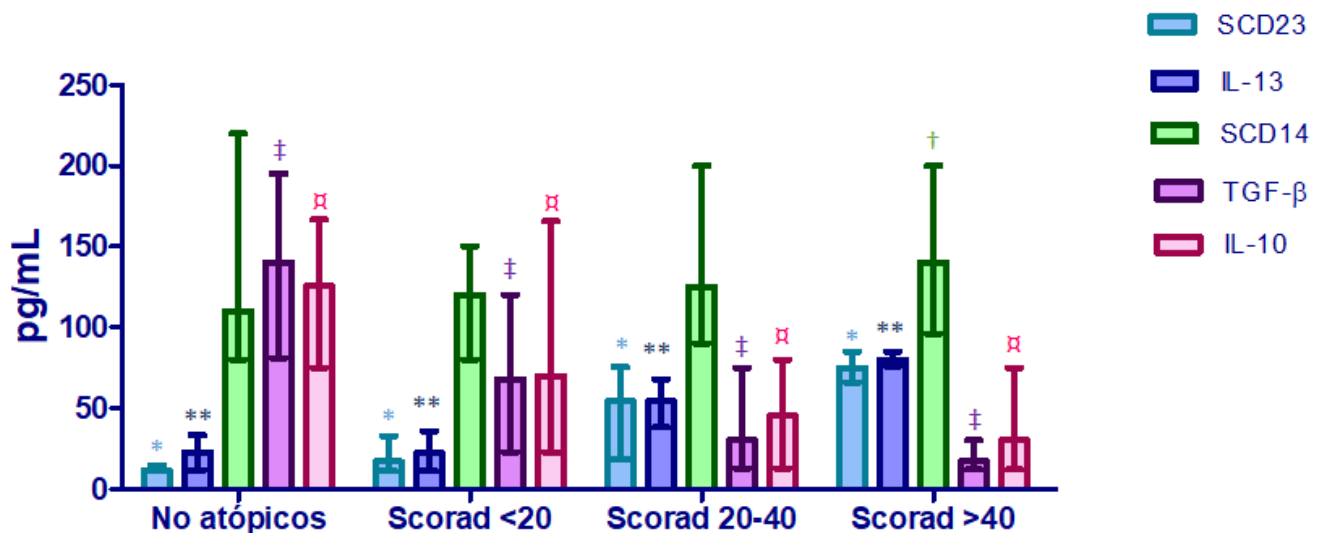


Figura 3. Comparación de los niveles de citocinas medidas en muestras de leche materna según la presencia y severidad de la dermatitis atópica en un grupo de lactantes Venezolanos. * $p < 0,05$ sCD23: no atópicos vs Scorad <20 vs Scorad 20-40 vs Scorad >40; ** $p < 0,05$ IL-13: no atópicos vs Scorad <20 vs Scorad 20-40 vs Scorad >40; ‡ $p < 0,05$ TGF- β : no atópicos vs Scorad <20 vs Scorad 20-40 vs Scorad >40; † $p < 0,05$ sCD14: Scorad >40 vs los otros grupos de severidad.

de IgA total se asociaron negativamente ($p < 0,001$) a la severidad de la DA (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La dermatitis atópica (DA) se caracteriza por la localización típica de lesiones específicas de la piel de acuerdo a la edad. Los pacientes estudiados fueron lactantes, menores de 2 años, con una mediana de edad de 11 meses, lo cual determinó los hallazgos

característicos del SCORAD para ese grupo etario (Pucci *et al.*, 2005). Se encontró que la edad influyó en el SCORAD de los pacientes, ya que a menor edad, la severidad del SCORAD era mayor. El hecho de que la severidad de la DA sea mayor en lactantes más pequeños sugiere un mayor riesgo a contraer infecciones de la piel en este grupo etario. Estudios previos han aportado evidencias de que la infección por *S. aureus* precede en algunos casos el diagnóstico

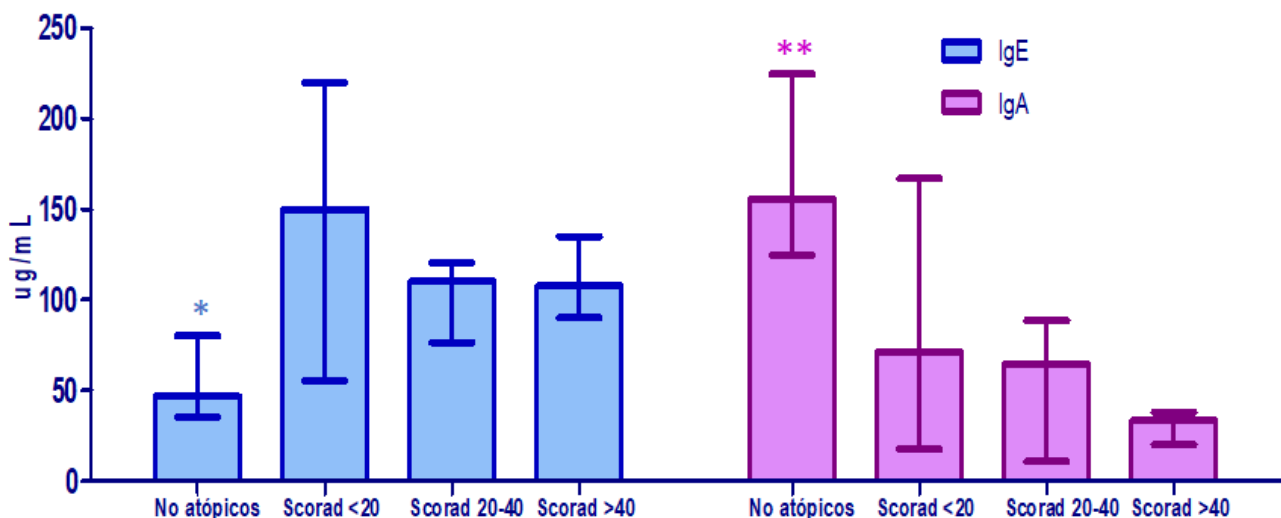


Figura 4. Comparación de los valores de anticuerpos IgE total e IgA secretora Total medidos en muestras de leche materna según presencia y severidad de la Dermatitis atópica en un grupo de lactantes Venezolanos. * $p < 0,05$ IgE: no atópicos vs los otros grupos de severidad; ** $p < 0,05$ IgA: no atópicos vs los otros grupos de severidad.

Tabla 4. Asociación entre mediadores inmunológicos presentes en la leche materna y la severidad de la DA en un grupo de lactantes evaluados en la Consulta de Dermatología del Instituto de Biomedicina.

	Mediadores pro alérgicos			
	IgE ($\mu\text{g/ml}$)	IL-13 (pg/mL)	sCD23 (pg/mL)	
N	46	46	46	
Spearman r	0,6395	0,8492	0,9019	
IC 95%	0,4215 a 0,7876	0,7377 a 0,9156	0,8257 a 0,9458	
Valor de p (dos colas)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	
Significancia	***	***	***	
	Mediadores de regulación inmunológica			
	IgA ($\mu\text{g/mL}$)	IL-10 (pg/mL)	sCD14 (pg/mL)	TGF- β (pg/mL)
N	46	46	46	46
Spearman r	-0,8060	-0,6570	-0,1517	-0,6620
IC 95%	-0,8903 a -0,6683	-0,7988 a -0,4460	-0,4306 a 0,1537	-0,8020 a -0,4531
Valor de P (dos colas)	< 0,0001	< 0,0001	0,3144	< 0,0001
Significancia	***	***	ns	***

clínico de DA (Meylan *et al.*, 2017). Por eso es importante estudiar los factores que pueden proteger o no frente a la DA en lactantes, particularmente en aquellos grupos de niños en alto riesgo social y biológico en donde las infecciones de la piel pueden conducir a situaciones de salud más complicadas. Se evidenció que el eczema, la liquenificación y las excoriaciones contribuyeron significativamente en forma similar al SCORAD, siendo las características clínicas más frecuentes en este grupo etario. Estos resultados coinciden con hallazgos de un estudio previo para evaluar la sensibilidad del SCORAD en niños y en lactantes, en el cual se encontró que cada parámetro del SCORAD contribuye de forma similar a la severidad de la DA en lactantes (Pucci *et al.*, 2005). Así estos resultados confirman que el SCORAD es un sistema adecuado para medir cuantitativamente la severidad de la DA en este grupo etario.

Ha sido ampliamente aceptado el hecho de que la lactancia materna tiene un papel importante en la prevención de patologías alérgicas (De Martinis *et al.*, 2020; Rajani *et al.*, 2018). Las glándulas mamarias son parte del sistema inmune de las mucosas y que los anticuerpos y citocinas presentes en la leche materna son por lo tanto un reflejo de la estimulación del sistema inmune asociado a la mucosa tanto respiratoria como intestinal en la madre (Brandtzaeg, 2010). Por esto, el micro ambiente inmunológico de la madre influye profundamente en el perfil de

mediadores inmunológicos que recibe el niño durante la lactancia, así como en el perfil inmunitario que desarrolla. De hecho se ha considerado la lactancia materna como un ingenioso sistema de integración natural entre el sistema inmune de la madre y el del niño (Brandtzaeg, 2010). En este trabajo, la presencia y severidad de la DA en el grupo de lactantes evaluados, se asoció al perfil inmunitario de la leche materna. Elevados niveles de citocinas y anticuerpos pro-alérgicos presentes en la leche materna contribuyeron al desarrollo y a la severidad de las lesiones de DA en el grupo de niños evaluado. La relación estrecha entre el consumo por parte de la madre atópica de alimentos potencialmente alérgicos durante el embarazo y la lactancia, además de la producción de citocinas como IL-4 e IL-13 (Lee *et al.*, 2016; Metcalfe *et al.*, 2016), podría favorecer la sensibilización alérgica frente a antígenos alimentarios en el lactante. De hecho, como se mencionó en la introducción, se han reportado valores más elevados de IL-13 e IL-4 en muestras de leche materna de madres atópicas comparados con los de madres no atópicas (Böttcher *et al.*, 1999). También, niveles elevados de IL-13 en muestras de leche materna de madres suecas han sido asociados con manifestaciones de atopia en sus respectivos lactantes (Tomičić *et al.*, 2010). Sin embargo un estudio más reciente realizado en muestras de leche materna proveniente de distintos países europeos reportó que la presencia de IL-13 en dichas

muestras tiene un papel protector frente al desarrollo de alergia durante el primer año de vida (Munblit *et al.*, 2017). Se necesitaría un estudio más preciso sobre el efecto que esta citocina puede tener en el desarrollo inmune del lactante y sobre que parámetros podría estar actuando. También trabajos preliminares han demostrado que los niveles de IgE en la madre de niños que recibieron lactancia materna se relacionan positivamente con el desarrollo de manifestaciones alérgicas en los niños durante la primera infancia (Wright *et al.*, 1999). En este trabajo, los niveles de IgE total en la leche materna de los niños con DA severa y moderada fueron más bajos que aquellos encontrados en la leche materna correspondiente a los niños con DA leve. En trabajos anteriores se ha reportado que niveles muy elevados de IgE total pueden bloquear el mecanismo de sensibilización de los mastocitos y la producción de IgE específica frente a distintos alérgenos particularmente en poblaciones tropicales expuestas a parásitos helmintos (Hagel *et al.*, 2013). Es conocido el hecho de que estas parasitosis estimulan de forma no específica elevados niveles de IgE total (Hagel *et al.*, 2013). En distintos modelos experimentales se ha reportado que el sCD23 actúa como una citocina inductora de la proliferación de linfocitos B productores de IgE (Pène *et al.*, 1988; Saxon *et al.*, 1990; Scheffel *et al.*, 2005). Trabajos anteriores realizados en distintos grupos de niños en Venezuela han reportado elevados niveles de sCD23 en suero (Hagel *et al.*, 2006) y saliva (Rivera *et al.*, 2015) de niños atópicos con manifestaciones cutáneas de alergia: En este trabajo encontramos que los niveles de sCD23 fueron muy elevados en las muestras de leche materna correspondientes a los niños con DA, correlacionando positivamente con el SCORAD, no obstante, es la primera vez que se reportan elevados niveles de sCD23 en leche materna en la literatura (hasta donde pudimos investigar), por lo que se necesitarían más estudios para confirmar estos hallazgos y analizar con mayor profundidad los mecanismos inmunológicos que esta citocina pudiera mediar en los niños lactantes.

A diferencia de lo observado en el grupo de niños con DA, en el perfil inmunológico de la leche materna correspondiente a niños sanos, hubo un claro predominio

de factores reguladores de la respuesta inmune con respecto a los mediadores pro alérgicos. Más aún se encontró una correlación inversa entre la presencia de IgA secretora, TGF- β_1 e IL-10 en la leche materna con la severidad de la DA. Existen evidencias de que valores elevados de TGF- β_1 e IL-10 en la leche materna protegen frente al desarrollo de alergia (Berdi *et al.*, 2019; Dawod y Marshall, 2019) y consecuentemente frente a la DA. También se ha demostrado en otros estudios el valor protector de la sIgA en la leche materna en relación con la presencia y severidad de la DA (Orivuori *et al.*, 2014).

En este trabajo no se encontró ninguna relación importante entre los niveles de sCD14 soluble medidos en leche materna con la presencia y la severidad de la DA, evidencias en trabajos realizados en otros países han sugerido que niveles reducidos de sCD14 en la leche materna se asocian con el desarrollo de atopia, eccema o ambos (Hua *et al.*, 2019) mientras que otros trabajos no han encontrado ninguna asociación (Logan *et al.*, 2018), en este sentido, valdría la pena en estudios posteriores evaluar las diferencias de los valores de sCD14 en muestras de leche materna de madres sometidas a distintos retos antigénicos y su impacto en el perfil inmunológico de los niños. Otro aspecto importante que influye en el control del desarrollo temprano de enfermedades atópicas es el tipo de bacterias que colonizan y forman tempranamente el microbioma en la mucosa intestinal (Kim *et al.*, 2019). Este proceso es influenciado por pre bióticos presentes en la leche materna que también pueden jugar un papel importante en la prevención del desarrollo de atopia durante la primera infancia (Brosseau *et al.*, 2019). De hecho los oligosacáridos de la leche materna humana, promueven la maduración de la microbiota, estimulando tempranamente el crecimiento de bifidobacterias las cuales están involucradas en el desarrollo de tolerancia frente a los alimentos y así en la prevención de alergias y el desarrollo de DA (Akkerman *et al.*, 2019). En conclusión, nuestros resultados indican que la presencia de un perfil “pro-atópico” caracterizado por elevados niveles de IgE total, IL-13 y sCD23 en la leche materna favorece el desarrollo de dermatitis atópica en los lactantes.

Mientras que, la presencia de elevados niveles de IgA secretora y citocinas reguladoras como la IL-10 y TGF- β_1 en la leche materna, protegen frente al desarrollo de esta patología. Por esto, es necesario realizar estudios con evaluaciones más minuciosas sobre los diferentes procesos inflamatorios de las madres, como infecciones exposición frente a alérgenos o procesos autoinmunes, para evaluar los efectos ocasionados por estos factores durante el periodo de la lactancia. Esto permitirá modificar el perfil inmunológico de la leche materna ayudando al desarrollo armónico del sistema inmune en el lactante y prevenir la aparición de signos clínicos de DA.

REFERENCIAS

- AKKERMAN R, FAAS MM, DE VOS P. (2019). "Non-digestible carbohydrates in infant formula as substitution for human milk oligosaccharide functions: Effects on microbiota and gut maturation". *Crit Rev Food Sci Nutr* 59:1486–1497.
- BRANDT E. (2011). "Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis". *J Clin Cell Immunol* 2(3):110.
- BARRERA GJ, SÁNCHEZ G. (2016). "Cytokine modulation (IL-6, IL-8, IL-10) by human breast milk lipids on intestinal epithelial cells (Caco-2)". *J Matern Neonatal Med* 29:2505–2512.
- BERDI M, DE LAUZON-GUILLAIN B, FORHAN A, CASTELLI FA, FENAILLE F, CHARLES MA, HEUDE B, JUNOT C, ADEL-PATIENT K. (2019). "Immune components of early breastmilk: Association with maternal factors and with reported food allergy in childhood". *Pediatr Allergy Immunol* 30:107–116.
- BIEBER T. (2020). "Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis". *Eur J Allergy Clin Immunol* 75(1):54–62.
- BÖTTCHER MF, JENMALM MC, GAROFALO RP, BJÖRKSTÉN B. (1999). "Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers". *International Archives of Allergy and Immunology* 319–320.
- BRANDTZAEG P. (2010). "The Mucosal Immune System and Its Integration with the Mammary Glands". *J Pediatr* 156:S8.
- BROSSEAU C, SELLE A, PALMER DJ, PRESCOTT SL, BARBAROT S, BODINIER M. (2019). "Prebiotics: mechanisms and preventive effects in allergy". *Nutrients* 11(8):1841.
- CACHO NT, LAWRENCE RM. (2017). "Innate Immunity and Breast Milk". *Front Immunol* 8:584.
- CARTLEDGE N, CHAN S. (2018). "Atopic Dermatitis and Food Allergy: A Paediatric Approach". *Curr Pediatr Rev* 14:171–179.
- CERUTTI A, RESCIGNO M. (2008). "The biology of intestinal immunoglobulin A responses". *Immunity* 28:740–50.
- CLAUSEN ML, SLOTVED HC, KROGFELT KA, ANDERSEN PS, AGNER T. (2016). "In vivo expression of antimicrobial peptides in atopic dermatitis". *Exp Dermatol* 25:3–9.
- DAWOD B, MARSHALL JS. (2019). "Cytokines and Soluble Receptors in Breast Milk as Enhancers of Oral Tolerance Development". *Front Immunol* 10:16.
- DE MARTINIS M, SIRUFO MM, SUPPA M, GINALDI L. (2020). "New perspectives in food allergy". *Int J Mol Sci* 21(4):1474.
- FEHERVARI Z. (2019). "Food tolerance". *Nat Immunol* 20:776.
- FIGUEROA-LOZANO S, DE VOS P. (2019). "Relationship Between Oligosaccharides and Glycoconjugates Content in Human Milk and the Development of the Gut Barrier". *Compr Rev Food Sci Food Saf* 18: 121–139.
- GRAHAM F, EIGENMANN PA. (2020). "Atopic dermatitis and its relation to food allergy". *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 20(3):305–310.
- HAGEL I, CABRERA M, CRISTINA M, PRISCO D. (2013). "Helminthic Infections and Asthma in Respiratory Disease and Infection. En: Bassam H, Mahboub E. *Respiratory Disease and Infection: A New Insight*". InTech. Rijeka, Croatia.
- HAGEL I, CABRERA M, SÁNCHEZ P, RODRÍGUEZ P, LATTOUF JJ. (2006). "Role of the low affinity IgE receptor (CD23) on the IgE response against *Ascaris lumbricoides* in Warao Amerindian children from Venezuela". *Invest Clin* 47:241–251.
- HAGEL I, PUCCIO F, LÓPEZ E, LUGO D, CABRERA M, DI PRISCO MC. (2014). "Intestinal parasitic infections and atopic dermatitis among Venezuelan Warao Amerindian pre- school children". *Pediatr Allergy Immunol* 25:276–82.
- HANNIFIN J, RAJKA G. (1980). "Diagnostic features of atopic dermatitis". *Acta Derm Venereol* 92:44–47.
- HEERINGA JJ, RIJVERS L, ARENDS NJ, DRIESSEN GJ, PASMANS SG, VAN DONGEN JJM, DE JONGSTE JC, VAN ZELM MC. (2018). "IgE-expressing memory B cells and plasmablasts are increased in blood of children with asthma, food allergy, and atopic dermatitis". *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 73:1331–1336.
- HUA MC, SU HM, KUO ML, CHEN CC, YAO TC, TSAI MH, LIAO SL, LAI SH, CHI CY, SU KW, CHEN LC, YEH KW, HUANG JL. (2019). "Association of maternal allergy with human milk soluble CD14 and fatty acids, and early childhood atopic dermatitis". *Pediatr Allergy Immunol* 30:204–213.
- KIM WG, KANG GD, KIM HI, HAN MJ, KIM DH. (2019). "Bifidobacterium longum IM55 and Lactobacillus plantarum IM76 alleviate allergic rhinitis in mice by restoring Th2/Treg imbalance and gut microbiota disturbance". *Benef Microbes* 10:55–67.
- LEE JB, CHEN CY, LIU B, MUGGE L, ANGKASEKWINAI P, FACCHINETTI V, DONG C, LIU YJ, ROTHENBERG ME, HOGAN SP, FINKELMAN FD, WANG YH. (2016). "IL-25 and CD4+ TH2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-mediated experimental food allergy". *J Allergy Clin Immunol* 137:1216–1225.
- LEE JB, CHEN CY, LIU B, MUGGE L, ANGKASEKWINAI P,

- FACCHINETTI V, DONG C, LIU YJ, ROTHENBERG ME, HOGAN SP, FINKELMAN FD, WANG YH. (2016). "IL-25 and CD4+ TH2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-mediated experimental food allergy". *J Allergy Clin Immunol* 137:1216–1225.
- LOGAN CA, WEISS JM, KOENIG W, STAHL B, CARR PR, BRENNER H, ROTHENBACHER D, GENUNEIT J. (2018). "Soluble CD14 concentration in human breast milk and its potential role in child atopic dermatitis: Results of the Ulm Birth Cohort Studies". *Clin Exp Allergy* 49:199–206.
- METCALFE JR, D'VAZ N, MAKRIDES M, GOLD MS, QUINN P, WEST CE, LOH R, PRESCOTT SL, PALMER DJ. (2016). "Elevated IL-5 and IL-13 responses to egg proteins predate the introduction of egg in solid foods in infants with eczema". *Clin Exp Allergy* 46:308–316.
- MEYLAN P, LANG C, MERMOUD S, JOHANNSEN A, NORRENBERG S, HOHL D, VIAL Y, PROD'HOM G, GREUB G, KYPRIOTOU M, CHRISTEN-ZAECH S. (2017). "Skin Colonization by *Staphylococcus aureus* Precedes the Clinical Diagnosis of Atopic Dermatitis in Infancy". *J Invest Dermatol* 137:2497–2504.
- MUNBLIT D, TRENEVA M, PERONI DG, COLICINO S, CHOW LY, DISSANAYEKE S, PAMPURA A, BONER AL, GEDDES DT, BOYLE RJ, WARNER JO. (2017). "Immune components in human milk are associated with early infant immunological health outcomes: A prospective three-country analysis". *Nutrients* 9(6):532.
- NAKATSUJI T, CHEN TH, NARALA S, CHUN KA, TWO AM, YUN T, SHAFIQ F, KOTOL PF, BOUSLIMANI A, MELNIK AV, LATIF H, KIM JN, LOCKHART A, ARTIS K, DAVID G, TAYLOR P, STREIB J, DORRESTEIN PC, GRIER A, GILL SR, ZENGLER K, HATA TR, LEUNG DYM, GALLO RL. (2017). "Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis". *Sci Transl Med* 9:aah4680.
- ORANJE AP, GLAZENBURG EJ, WOLKERSTORFER A, DE WAARD-VAN DER SPEK FB. (2007). "Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score". *Br J Dermatol* 157:645–648.
- ORIVUORI L, LOSS G, RODUIT C, DALPHIN JC, DEPNER M, GENUNEIT J, LAUENER R, PEKKANEN J, PFEFFERLE P, RIEDLER J, ROPONEN M, WEBER J, VON MUTIUS E, BRAUN-FAHRLÄNDER C, VAARALA O. (2014). "Soluble immunoglobulin A in breast milk is inversely associated with atopic dermatitis at early age: the PASTURE cohort study". *Clin Exp Allergy* 44:102–112.
- ORTIZ D, AFONSO C, HAGEL I, RODRIGUEZ O, ORTIZ C, PALENQUE M, LYNCH NR. (2000). "Influencia de las infecciones helmínticas y el estado nutricional en la respuesta inmunitaria de niños Venezolanos". *Rev Panam Salud Publica* 8:156–163.
- PAGE SS, WESTON S, LOH R. (2016). "Atopic dermatitis in children". *Aust Fam Physician* 45:293–296.
- PÈNE J, ROUSSET F, BRIÈRE F, CHRÉTIEN I, WIDEMAN J, BONNEFOY JY, VRIES JED. (1988). "Interleukin 5 enhances interleukin 4-induced IgE production by normal human B cells. The role of soluble CD23 antigen". *Eur J Immunol* 18:929–935.
- POLONKAI E, GYIMESI E, KOVÁCS I, CSILLAG A, BALLA GY, RAJNAVÖLGYI É, BÁCSI A, SIPKA S. (2016). "A possible role of elevated breast milk lactoferrin and the cytokine il-17 levels in predicting early allergy in infants: a pilot study". *Budapest Acta Aliment* 45:157–162.
- POLS DHJ, WARTNA JB, MOED H, VAN ALPHEN EI, BOHNEN AM, BINDELS PJE. (2016). "Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review". *Scand J Prim Health Care* 34:143–150.
- PUCCI N, NOVEMBRE E, CAMMARATA MG, BERNARDINI R, MONACO MG, CALOGERO C, VIERUCCI A. (2005). "Scoring atopic dermatitis in infants and young children: distinctive features of the SCORAD index". *Allergy* 60:113–116.
- RAJANI PS, SEPO AE, JÄRVINEN KM. (2018). "Immunologically Active Components in Human Milk and Development of Atopic Disease, With Emphasis on Food Allergy, in the Pediatric Population". *Front Pediatr* 6:218
- RIGOTTI E, PIACENTINI GL, RESS M, PIGOZZI R, BONER AL, PERONI DG. (2006). "Transforming growth factor-β1 and interleukin-10 in breast milk and development of atopic diseases in infants". *Clin Exp Allergy* 36:614–618.
- RIVERA Z, BRAVO N, RIVERA I. (2015). "Influencia de la alergia alimentaria y la infección por *Giardia duodenalis* en la prevalencia y severidad de la dermatitis atópica en niños preescolares". *dermatol venez* 53:19–25.
- RODRÍGUEZ OL, HAGEL I, GONZÁLEZ Y, ROQUE ME, VÁSQUEZ N, LÓPEZ E, DI PRISCO MC. (2004). "Secretory IgA antibody responses in Venezuelan children infected with *Giardia duodenalis*". *J Trop Pediatr* 50:68–72.
- RODRÍGUEZ OL, ORTIZ-PRINCZ D, CAVAZZA ME, LÓPEZ E, HAGEL I. (2011). "Evaluación de la posible asociación entre la presencia de parásitos intestinales y *Helicobacter pylori* en población infantil de la etnia Warao, Venezuela". *Bol Malariol y Salud Ambient* 51:41–50.
- SATITSUKSANOVA P, JANSEN K, GŁOBIŃSKA A, VAN DE VEEN W, AKDIS M. (2018). "Regulatory Immune Mechanisms in Tolerance to Food Allergy". *Front Immunol* 9:2939.
- SAXON A, KE Z, BAHATI L, STEVENS RH. (1990). "Soluble CD23 containing B cell supernatants induce IgE from peripheral blood B-lymphocytes and costimulate with interleukin-4 in induction of IgE". *J Allergy Clin Immunol* 86:333–344.
- SCHEFFEL F, HEINE G, HENZ BM, WORM M. (2005). "Retinoic acid inhibits CD40 plus IL-4 mediated IgE production through alterations of sCD23, sCD54 and IL-6 production". *Inflamm Res* 54:113–118.
- SEPO AE, FRIDY S, VARRONE J, GILL SR, GRIER A, LOMAS JM, MARTINA C, LOONEY RJ, JÄRVINEN-SEPO KM. (2017). "High Microbiome Diversity and IgA Responses in Breast Milk of Old Order Mennonites with a Low Prevalence of Allergic Diseases". *J Allergy Clin Immunol* 139:AB278.
- SITARIK AR, BOBBITT KR, HAVSTAD SL, FUJIMURA KE, LEVIN AM, ZORATTI EM, KIM H, WOODCROFT KJ,

- WEGIENKA G, OWNBY DR, JOSEPH CL, LYNCH SV, JOHNSON CC. (2017). "Breast milk TGF β is associated with neonatal gut microbial composition". *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 65:60–67.
- TOMIČIĆ S, JOHANSSON G, VOOR T, BJÖRKSTÉN B, BÖTTCHER MF, JENMALM MC. (2010). "Breast milk cytokine and IgA composition differ in estonian and swedish mothers-relationship to microbial pressure and infant allergy". *Pediatr Res* 68:330–334.
- TSAKOK T, MARRS T, MOHSIN M, BARON S, DU TOIT G, TILL S, FLOHR C. (2016). "Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review". *J Allergy Clin Immunol* 137:1071–1078.
- WRIGHT AL, SHERRILL D, HOLBERG CJ, HALONEN M, MARTINEZ FD. (1999). "Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood". *J Allergy Clin Immunol* 104:589–594.