

Reducción del contenido de IgA1 e IgA2 en la leche materna por efecto de la pasteurización y congelación

Effect of pasteurization and freezing on the content of IgA1 and IgA2 subtypes in breast milk.

Beatriz López-Marin,¹ Adriana Patricia Osorno-Gutiérrez,² Natalia Arredondo-Vanegas³

¹ Maestría en Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias; Doctorado en Ciencias Farmacéuticas Alimentarias; Pregrado en Nutrición y Dietética; Universidad de Antioquia, Colombia.

² Diplomado en Módulo de especialización "Enfermedades Metabólicas", Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile. Especialización en Nutrición Clínica Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Pregrado en Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, Colombia.

³ Estudiante de Pregrado de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia de Colombia.

Correspondencia

Beatriz López Marin
beatriz.lopez@udea.edu.co

Recibido: 02-01-2023

Aceptado: 06-03-2023

Publicado: 24-05-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i1.1205

Resumen

Objetivo: Determinar el efecto de la pasteurización y congelación en el contenido de IgA1 e IgA2 en la leche materna.

Métodos: Estudio observacional y retrospectivo, llevado a cabo en mujeres que tuvieran más de 30 días de ofrecer lactancia a su neonato, y pudieran donar 50 mL de leche. Se determinó la concentración de IgA1 e IgA2 mediante turbidimetría, antes y después de someterse a pasteurización y congelación, cada 15 días durante 2 meses. La congelación fue a -20°C . Se encontró un contenido total de IgA de 1598,5 mg/dL.

Resultados: Se seleccionaron 10 donantes de leche materna. La concentración inicial de IgA1 e IA2 fue de 651 y 945.7 mg/dL, respectivamente; al finalizar los tiempos de congelación disminuyó el contenido de ambas inmunoglobulinas: IgA1 del 74% e IgA2 del 86%. Después de los tratamientos, el contenido de inmunoglobulinas disminuyó de forma contundente, con diferencia significativa de $p < 0.05$.

Conclusión: La pasteurización y la congelación afectan de manera importante el contenido de IgA1 e IgA en la leche materna; por tanto, la alimentación al seno materno sigue siendo la mejor forma de ofrecer toda protección inmunológica al lactante.

Palabras claves: Leche materna; inmunoglobulinas; IgA1; IgA2; pasteurización; congelación, turbidimetría.

Abstract

Objective: To determine the effect of pasteurization and freezing on the content of IgA1 and IgA2 in breast milk.

Methods: Observational, retrospective study, carried out in women who had been breastfeeding their newborn for more than 30 days, and could donate 50 mL of milk. The concentration of IgA1 and IgA2 was determined by turbidimetry, before and after being subjected to pasteurization and freezing, every 15 days for 2 months. Freezing was at -20°C . A total IgA content of 1598.5 mg/dL was found.

Results: 10 breast milk donors were selected. The initial concentration of IgA1 and IA2 was 651 and 945.7 mg/dL, respectively; At the end of the freezing times, the content of both immunoglobulins decreased: IgA1 of 74% and IgA2 of 86%. After the treatments, the immunoglobulin content decreased dramatically, with a significant difference of $p < 0.05$.

Conclusion: Pasteurization and freezing significantly affect the content of IgA1 and IgA in breast milk; therefore, breast-feeding remains the best way to offer full immunological protection to the infant.

Keywords: Milk human; Immunoglobulins; IgA1; IgA; Pasteurization; Freezing; Turbidimetry.

INTRODUCCIÓN

La leche materna es el alimento idóneo para los neonatos durante los primeros seis meses de vida, por su contenido nutricional e inmunológico.¹ La leche materna madura es la que se produce después de los 30 días posparto,² y se estima que tiene abundante concentración de inmunoglobulinas. La IgA es una de las más importantes en la leche materna madura, pues impide la adherencia de antígenos a la pared intestinal y neutraliza toxinas en la mucosa intestinal; incluso se ha observado que es la molécula con mayor contenido,⁴ y actualmente se distinguen dos subclases: IgA1 e la IgA2,^{5,6} cuya diferencia entre ambas es la coexistencia de una secuencia de 13 a 16 aminoácidos en la región bisagra de la IgA1 comparada con la región bisagra de la IgA2, que es más corta (**Figura 1**).⁷ En el recién nacido, la cantidad aportada de IgA por la leche materna es fundamental, de ahí la importancia de brindarla con un buen contenido de IgA. Sánchez y colaboradores señalan que la concentración de IgA1 es más alta que la de IgA2 y esto depende de los episodios infecciosos respiratorios de la madre durante el embarazo, mientras que el contenido alto de IgA2 depende de procesos infecciosos de la madre en el aparato gastrointestinal.⁵ En la actualidad, diversos países tienen bancos de leche materna en sus clínicas y hospitales, que conservan mediante métodos de pasteurización, refrigeración y congelación,⁸ con la finalidad de mantener al máximo todo su valor nutricional e inmunológico, y evitar recurrir a fórmulas infantiles, que aunque son nutritivas, no brindan el respaldo inmunológico de la leche materna.⁹ Sin embargo, para la conservación y eliminación de microorganismos patógenos se pasteuriza y congela. El estudio de García demostró que la pasteurización y conservación por frío no afectan el contenido nutricional de la leche materna;⁶ no obstante, las células inmunológicas son sensibles a procesos térmicos y algunas investigaciones informan diferentes resultados respecto al mantenimiento de las inmunoglobulinas en la leche materna después de la pasteurización, sin establecer hasta momento cuál es el mejor proceso de conservación.

Peila y su grupo de trabajo encontraron que el proceso de pasteurización en leche materna, realizada con el método Holder, puede afectar algunos componentes bioactivos y nutritivos.¹⁰ Otro estudio del efecto de la pasteurización con el método de Holder, acerca de

los nutrientes y componentes biológicamente activos en la leche materna, indica que las proteínas suelen afectarse por la pasteurización, reduciendo a su vez la concentración de proteínas específicas, con una acción inmunológica y antiinfecciosa importante, como las inmunoglobulinas y lactoferrina.¹¹ Por su parte, Colaizy concluye que la pasteurización afecta compuestos bioactivos de la leche materna, principalmente los que tienen estructuras proteicas (inmunoglobulinas, citoquinas, enzimas);¹² no obstante, el estudio de Castro evaluó el efecto de la pasteurización-liofilización en el contenido de inmunoglobulinas en la leche materna madura y encontró que su concentración disminuye muy poco después de los procesos de conservación,⁵ incluso se discute el mantenimiento de la estructura de las inmunoglobulinas después de someterse a estos procesos, porque si su estructura se deteriora, no cumplirá con las funciones inmunológicas, y es aquí donde radica la importancia de analizar si los procesos de pasteurización y congelación dañan esa función. En la actualidad, los bancos de leche tienen poco conocimiento respecto, por ende, el objetivo de este estudio fue: determinar el efecto de la pasteurización y congelación en el contenido de IgA1 e IgA2 en la leche materna.

MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo, llevado a cabo en mujeres que tuvieran más de 30 días de ofrecer lactancia a su neonato, y pudieran donar 50 mL de leche. Las participantes fueron citadas a las 7 am en el Hospital Universitario San Vicente Fundación de Medellín, Colombia, para firmar el consentimiento informado, avalado por el comité de ética de la institución. La extracción de la leche se realizó de forma manual; se recolectaron 500 mL y se separaron 10 mL para la lectura inmediata de IgA1 e IgA2, el resto de la leche se sometió a pasteurización y, posteriormente, congelación.

La pasteurización se realizó a 65°C por 30 minutos, con enfriamiento rápido en baño de hielo y congelación hasta alcanzar los 4°C. Posteriormente, a 10 mL de la leche pasteurizada se determinó la concentración de IgA1 e IgA2, y el resto se llevó a congelación en tubos Eppendorf con capacidad de 5 mL en un equipo de congelación a -20°C. Las muestras se rotularon con fecha de congelación, fecha estimada para realizar la prueba de análisis y código de la muestra. La cuantificación de los subtipos de IgA y la determinación de funcionalidad se llevó a cabo con la téc-

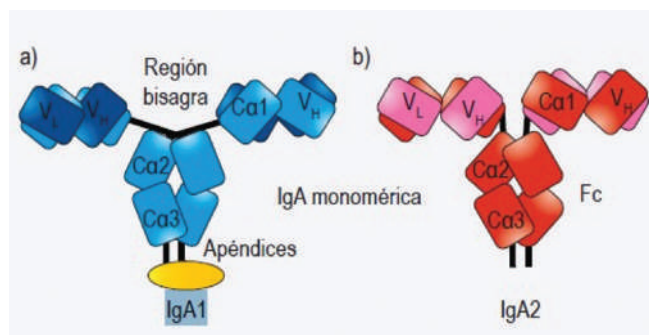


Figura 1. La IgA1 monomérica (azul, en sección **A**) muestra una conformación en forma de T por una región bisagra, **B**) comparada con la IgA2 (roja en sección).

nica de turbidimetría, con el kit comercial de IgAP humano antisuero Kappa SPAPLUS de Bindig Site, con juego de calibrador Kappa SPAPLUS de IgA humana (6 x 1.0 mL), IgA humana Kappa SPAPLUS de alto control, IgA Kappa SPAPLUS humano e IgA Kappa Reaction Buffer SPAPLUS.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 25. Las variables se describieron con media, desviación estándar e intervalos de confianza del 95%. El análisis de varianza de medidas repetidas se efectuó para valorar el cambio de IgA1 e IgA2 entre las diferentes fases: sin tratamiento, pasteurizada a los 15, 30, 45 y 60 días. Se estableció el nivel de significancia de 5% para todos los análisis.

RESULTADOS

Se seleccionaron 10 participantes para donación de la leche materna. La determinación inicial de IgA1, mediante la técnica de turbidimetría en leche materna madura sin tratamiento, fue de 651 mg/dL y después de la pasteurización disminuyó a 447.8 mg/dL; al finalizar los tiempos de congelación, el contenido promedio final fue de 167.9 mg/dL. Para IgA2, la determinación inicial antes de los tratamientos fue de 945.7 mg/dL, después de la pasteurización disminuyó a 190.9 mg/dL y al finalizar los tiempos de congelación de 132.8 mg/dL. **Cuadro 1**

Después de someter la leche materna madura a pasteurización y posteriormente a congelación duran-

Cuadro 1. ANOVA de medidas repetidas para IgA1 e IgA2

| Inmunoglobulina | Media | Desv. error | IC95% |
|-----------------|---------|-------------|------------------|
| gA1_*ST | 651,000 | 0,200 | 648,459-653,541 |
| IgA1_**P | 447,800 | 11,200 | 305,491-590,109 |
| IgA1_***C15 | 574,300 | 23,400 | 276,975-871,625 |
| IgA1_C45 | 181,700 | 8,200 | 77,509-285,891 |
| IgA1_C60 | 167,900 | 1,700 | 146,299-189,501 |
| IgA2_ST | 947,500 | 13,200 | 779,778-1115,222 |
| IgA2_P | 190,850 | 6,550 | 107,624-274,076 |
| IgA2_C15 | 84,800 | 19,200 | -159,159-328,759 |
| IgA2_C30 | 133,950 | 1,950 | 109,173-158,727 |
| IgA2_C45 | 142,050 | 0,750 | 132,520-151,580 |
| IgA2_C60 | 132,800 | 3,500 | 88,328-177,272 |

*ST: sin tratamiento; ** P: pasteurizada; ***C: congelación.

te 60 días, se observó disminución significativa de la concentración de IgA1 e IgA2, al aplicar las pruebas estadísticas multivalentes. **Cuadro 2**

En el día 60 del proceso de congelación se observó 24% del contenido inicial de IgA1, es decir, se perdió un 74% de la proteína, lo que disminuyó las cifras estadísticas, con diferencia significativa ($p < 0.036$) en todas las pruebas multivalentes (**Cuadro 3**). Lo mismo sucedió con la IgA2, cuyo contenido disminuyó en un 86%, es decir, solo permaneció un 14%, indicando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.017$) en todas las pruebas multivalentes. Los resultados revelan que los tratamientos de pasteurización y congelación afectan el contenido de IgA1 y, principalmente, de IgA2.

DISCUSIÓN

En promedio, el contenido total de IgA en la leche materna madura recolectada fue de 1598.5 mg/dL, (1.58 g/dL), lo que concuerda con lo reportado por Castro.⁵ Los datos obtenidos en este estudio se relacionan con los de Morales y Baldizón,¹³ quienes señalan que los procesos de enfriamiento, pasteurización y congelamiento de la leche materna disminuyen el contenido de inmunoglobulinas en 50%;² por tanto, el período máximo de almacenamiento es de 3 meses luego de la pasteurización, porque las inmunoglobulinas sufren un descenso paulatino cuando se almacenan por más largos periodos.¹³

Cuadro 2. Pruebas multivalentes para IgA1 e IgA2

| | IgA1 | | | | |
|--------------------|----------|----------|-------|-------------------------|--------------------|
| | Valor | F | Sig. | Eta parcial al cuadrado | Potencia observada |
| Traza de Pillai | 0.997 | 317,715 | 0.036 | 0.997 | 0.838 |
| Lambda de Wilks | 0.003 | 317,715 | 0.036 | 0.997 | 0.838 |
| Traza de Hotelling | 317,715 | 317,715 | 0.036 | 0.997 | 0.838 |
| Raíz mayor de Roy | 317,715 | 317,715 | 0.036 | 0.997 | 0.838 |
| | IgA2 | | | | |
| | Valor | F | Sig. | Eta parcial al cuadrado | Potencia observada |
| Traza de Pillai | 0.999 | 1467,763 | 0.017 | 0.999 | 0.997 |
| Lambda de Wilks | 0.001 | 1467,763 | 0.017 | 0.999 | 0.997 |
| Traza de Hotelling | 1467,763 | 1467,763 | 0.017 | 0.999 | 0.997 |
| Raíz mayor de Roy | 1467,763 | 1467,763 | 0.017 | 0.999 | 0.997 |

Cuadro 3. Pérdida de IgA1 e IgA 2 después de la pasteurización y durante la congelación

| Contenido IgA1 | Promedio | % pérdida | Contenido IgA2 | Promedio | % pérdida |
|----------------|----------|-----------|----------------|----------|-----------|
| 651,2 | | | 934,3 | 947,5 | 100 |
| 650,8 | 651 | 100 | 960,7 | | |
| 436,6 | | | 197,4 | 190,9 | 20 |
| 459 | 447,8 | 69 | 184,3 | | |
| 550,9 | | | 104 | 84,8 | 9 |
| 597,7 | 574,3 | 88 | 65,6 | | |
| 188,5 | | | 132 | 134,0 | 14 |
| - | 94,25 | 14 | 135,9 | | |
| 189,9 | | | 141,3 | 142,1 | 15 |
| 173,5 | 181,7 | 28 | 142,8 | | |
| 166,2 | | | 129,3 | 132,8 | 14 |
| 169,6 | 167,9 | 26 | | | |

El estudio de Ortiz¹⁴ reporta que la pasteurización disminuye significativamente ($p < 0.0001$) el contenido de IgA en la leche materna. En el ensayo de Akinbi, la concentración de IgA disminuyó del 28.95 al 63.91%¹ y en el de Ortiz hubo una disminución del 48.28%, lo que demuestra que la cantidad perdida de IgA fue significativa después del proceso de pasteurización.¹⁴ Estos estudios señalan resultados similares a los nuestros en el proceso de pasteurización, con el contenido de los diferentes isotipos de IgA en la leche materna madura, donde puede observarse que la reducción de IgA1 después de pasteurizarse fue del 31% y de IgA2 del 80%. **Cuadro 1**

En cuanto al proceso de congelación, Baldizón reporta que la concentración media inicial de IgA es de 107.76 mg/dL y disminuye a 98.84 mg/dL luego de someterse a conge-

lación convencional (100.32 mg/dL) y rápida, a base de hielo seco-alcohol etílico al 95%. El decremento de la concentración de IgA fue de 6.9% con el método convencional y de 8.3% con el de congelamiento rápido.¹³ Nuestro estudio evaluó el efecto de la temperatura de congelación inicial y a diferentes periodos en el contenido de IgA, y permitió corroborar que no solo este proceso afecta su contenido, sino también el tiempo que permanece congelada.

En el estudio de Baldizón¹³ determinaron la concentración de IgA en las muestras basales y se compararon con el método de congelación convencional y congelación rápida, y observaron un descenso en la concentración de IgA con ambos métodos,¹³ situación semejante a la de este estudio, donde ambas inmunoglobulinas disminuyeron su contenido de manera significativa durante la congelación.



La IgA1 e IgA2 son diferentes en la región constante de la cadena pesada (C α).¹⁵ Además, su ubicación es diferente: la IgA1 se encuentra predominantemente en la piel, suero, saliva y vía respiratoria alta, y la IgA2 se localiza en el intestino grueso y delgado.¹⁶

De las funciones conocidas de la IgA en leche materna se incluyen: neutralizar y bloquear la unión de microorganismos a las células del hospedero y translocación entre los compartimientos internos; inhibición de la respuesta de células T; modificación de la expresión de genes y el metabolismo de microorganismos,¹⁷ y reclutamiento del complemento durante el proceso de inflamación.^{3,18} Por lo anterior, es importante recalcar que tiene la conservación de ambos isotipos de inmunoglobulinas la leche materna madura, pues estas proteínas ayudan al lactante a que su respuesta inmunológica sea más eficiente. Sin embargo, los tratamientos a los que se somete en los bancos de leche materna, para suministrar un alimento inocuo a los lactantes, propician que su aporte inmunológico se afecte, específicamente ambos isotipos de inmunoglobulinas, perdiéndose así una de las grandes funciones de este alimento.

No obstante, debido al riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas a través de la leche materna, es necesario someterla a un proceso de higiene, por lo que la pasteurización es el método de elección en la mayor parte de los bancos de leche materna. Al mismo tiempo, diversos estudios indican que la pasteurización reduce el valor nutricional e inmunológico de la leche materna.^{1,14,19} Estos datos son similares a los de nuestro estudio, específicamente en el contenido de los isotipos de IgA. Por consiguiente, las temperaturas (incluso las controladas) de pasteurización, congelación y el tiempo de almacenamiento son variables importantes que afectan el contenido de inmunoglobulinas de la leche materna. Para completar la información anterior, Ortiz¹⁴ reportó una disminución significativa de la concentración de IgA después del proceso de pasteurización ($p < 0.0001$). Otros estudios informan disminución de la concentración de IgA, del 28.95 al 63.91%¹ y Baldizon reporta reducción significativa del 48.28% después de la pasteurización.¹³

Arroyo y sus colaboradores indicaron que después de la pasteurización de la leche, las concentraciones me-

dias de IgA disminuyen un 30% ($p < 0.001$), al igual que su actividad biológica. Los primeros procesos de congelación-descongelación, antes de la pasteurización, no mostraron diferencias significativas entre las concentraciones medias de los subtipos de IgA ($p = 0.160$).²

La leche materna tiene buen contenido de inmunoglobulinas (especialmente en el calostro),²⁰ específicamente IgA secretora. La IgA se sintetiza en las glándulas mamarias, tiene gran resistencia a la proteólisis y brinda importantes funciones inmunológicas al lactante: impide la traslocación de antígenos desde la mucosa intestinal²⁰ y bloquea el paso de toxinas,^{2,20} por consiguiente, el aporte de esta proteína al neonato es de importancia inmunológica, lo que hace pensar en reevaluar los tratamientos térmicos a los que es sometido este alimento en los bancos de leche, pues según lo reportado en este y otros estudios, dichos tratamientos están deteriorando su capacidad inmunológica.

Además, es posible que la estructura de las inmunoglobulinas pudo dañarse por los tratamientos implementados (calor y frío), quizá porque la técnica de turbidimetría se basa en la reacción del antígeno con un antisuero específico que conduce a la formación de complejos insolubles²² (efecto atribuido al Kit Star Plus). Entonces, la lectura deficiente del contenido de IgA, después de someterse a pasteurización y congelación, puede deberse a la nula reacción del antígeno con el antisuero específico, posiblemente por un deterioro en su estructura y de esta forma se afectó la funcionalidad y, por ende, la respuesta inmunológica.

Es evidente la necesidad de higiene de la leche materna antes de ofrecerla a los lactantes; sin embargo, los procesos que actualmente se implementan pueden dañar su calidad inmunológica, por lo que es pertinente realizar estudios con otras tecnologías para los procesos de inocuidad y entregar este alimento con todo su potencial inmunológico a los lactantes. Una alternativa puede ser la ultrapasteurización, método que emplea altas temperaturas y tiempos muy cortos, lo que podría permitir la conservación de las células e inmunoglobulinas que forman parte de la leche materna madura.

CONCLUSIÓN

La pasteurización y el tiempo de congelación son procesos que afectan de manera importante el contenido de IgA1 e IgA2 en la leche materna; por tanto, la alimentación al seno materno sigue siendo la mejor forma de ofrecer toda protección inmunológica al lactante.

Agradecimientos

A Binding Site y Quimiolab.

Fuentes de financiamiento

Escuela de Nutrición y Dietética de la Universidad de Antioquia, Colombia, adicionalmente Binding Site y Quimiolab, Colombia.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés para este estudio.

REFERENCIAS

1. Akinbi H, Meinen-Der J, Auer C, Ma Y, et al. Alterations in the Host Defense Properties of Human Milk Following Prolonged Storage. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 347-52.
2. Arroyo G, Ortiz-Barrientos KA, Lange K, Nave F, et al. Effect of the Various Steps in the Processing of Human Milk in the Concentrations of IgA, IgM, and Lactoferrin. *Breastfeed Med* 2017; 12 (7): 443-5.
3. Bunker JJ, Bendelac A. IgA Responses to Microbiota. *Immunity*. Elsevier Inc.; 2018; 49 (2): 211-24. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.011>
4. Gavilanes-Parra S, Manjarrez-Hernández Á, Cravioto A. Inmunoprotección por leche humana. *Rev Mex Pediatr* 2002; 69: 10. <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediatr/sp-2002/sp023h.pdf>
5. Castro-Albarrán J, Navarro-Hernández RE, Solís-Pacheco JR, Salazar-Quiones IC, et al. Impacto de La Pasteurización/Liofilización En El Contenido Disponible de Inmunoglobulinas En Leche Humana Madura. Estudio de Aplicación En Bancos de Leche Humana En Hospitales. *Nutr Hosp* 2017; 34 (4): 899-906.
6. García N. Cambio En La Composición de La Leche Materna Secundario a La Conservación En Frío, Pasteurización y Administración. 2015.
7. Salgado H. Mecanismos efectores de las células B. En: Biogénesis, editor. *Inmunología: Una ciencia activa*. Medellín; 2013: 265-85.
8. MINSALUD. Banco De Leche Humana BLH En Colombia [Internet]. 2015: 1-8. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/SNA/donacion-bancos-de-leche-humana-mayo-2015.pdf>
9. Martin RC, Ling PR, Blackburn GL. Revisión de la alimentación infantil: características clave de la leche materna y la fórmula infantil. *Nutrients* 2016; 8 (5). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/udea.lookproxy.com/pmc/articles/PMC4882692/>
10. Peila C, Emmerik N, Giribaldi M, Stahl B, et al. Procesamiento de leche humana: una revisión sistemática de técnicas innovadoras para garantizar la seguridad y la calidad de la leche de donante. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64 (3): 353-61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27755345/>
11. Peila C, Moro GE, Bertino E, Cavallarin L, et al. El efecto de la pasteurización con soporte sobre los nutrientes y los componentes biológicamente activos en la leche humana donada: una revisión. *Nutrients* 2016; 8 (8): 477. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997390/>
12. Colaizy TT. Efectos de los procedimientos de bancos de leche sobre los componentes nutricionales y bioactivos de la leche humana donada. *Semin Perinatol* 2021; 45 (2). <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000520301658?via%3Dihub>
13. Baldizon D. Efecto Del Congelamiento Rápido En Las Concentraciones de Inmunoglobulinas de La Leche Materna En El Banco de Leche Humana Del Hospital Nacional de Antigua Guatemala. 2015.
14. Ortiz K, Soto M, Arroyo G. Determinación de la inmunoglobulina A en leche humana antes y después de la pasteurización. *Rev Cient* 2014; 24 (1): 25-33.
15. Rugeles LM, Patiño JP, Montoya CJ. Mecanismos efectores de las células B. En: Biogénesis, editor. *Inmunología: una ciencia activa*. 2.ª ed. Medellín: Universidad de Antioquia; 2009: 712.
16. Pakkanen SH, Kantele JM, Moldoveanu Z, Hedges S, et al. La expresión de receptores autodirigidos en plasmablastos IgA1 e IgA2 en sangre refleja la distribución diferencial de IgA1 e IgA2 en varios fluidos corporales. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17 (3): 393-401.
17. Relman DA. Maternal IgA: Matchmaking in Early Childhood. *Immunity*. Elsevier Inc.; 2019; 51 (2): 211-3. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.07.010>
18. Zambrano J, Argumedo L. Evaluación de los niveles de IgA1 e IgA2 en calostro humano por efecto de la vacunación en contra de *Streptococcus pneumoniae* durante la gestación. *BUAP* 2020;1-54. <https://hdl.handle.net/20.500.12371/11336>

19. Permanyer M, Castellote C, Ramírez-Santana C, Audí C, et al. Mantenimiento de la inmunoglobulina A de la leche materna después del procesamiento a alta presión. *J Dairy Sci* 2010; 93 (3): 877-83. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2009-264320>.
20. Roxanna García-López D. Composición e inmunología de la leche humana. *Acta Pediatr Mex* 2011; 32 (4): 223-30.
21. Macías M, Rodríguez SI. Leche materna: Composición y factores condicionantes de la lactancia. *Argent Pediatr* 2006; 5: 424. <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v104n5/v104n5a08.pdf>
22. Hernández-García D, Acebo-González A. Turbimetria. *Rev CENIC* 2013; 44 (1): 1-18. <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181226886003.pdf>