



Revisión

La leche materna como vehículo de transmisión de virus

María Cristina García-Loygorri¹, Daniel de Luis², Belén Torreblanca³, Gabriel Alberto March⁴,
María Rosario Bachiller⁵ y José María Eiros⁶

¹Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital de Medina del Campo, Medina del Campo. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. ³Centro de salud Cártama-Estación, Estación. ⁴Servicio de Microbiología e Inmunología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. ⁵Facultad de Medicina, Área de Pediatría, Universidad de Valladolid, Valladolid. ⁶Gerencia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

Resumen

Introducción: la leche materna, además de ser una fuente de alimentación para los niños, puede ser un vehículo de transmisión de diversas enfermedades infecciosas.

Objetivo: revisar los agentes virales que pueden ser adquiridos por el niño a través de la leche materna y su posible implicación clínica.

Material: se han hecho búsquedas bibliográficas en diferentes bases de datos y libros.

Resultados: se exponen datos relativos al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y tipo 2, virus linfotrópico humano de células T, citomegalovirus, virus de la hepatitis A, B y C, virus del herpes simple tipos 1 Y 2, virus de la varicela zóster y otros.

Conclusiones: el virus de la inmunodeficiencia humana, HTLV-1 y citomegalovirus en recién nacidos pretérmino o de bajo peso son los virus que más frecuentemente causan infección o enfermedad en el niño como consecuencia de su transmisión a través de la leche materna. Para otros virus, como el de la varicela-zóster, la hepatitis A o la hepatitis B, la inmunoprofilaxis del recién nacido, mediante la administración de inmunoglobulina y la vacuna correspondiente, protegen al lactante del riesgo de transmisión.

(Nutr Hosp. 2015;32:4-10)

DOI:10.3305/nh.2015.32.1.8794

Palabras clave: *Leche materna. Virus. Transmisión. Recién nacido.*

BREAST MILK AS A VEHICLE OF TRANSMISSION OF VIRUS

Abstract

Introduction: breast milk, besides being a source of feeding for children, it can be a vehicle for transmission of some infectious diseases.

Aim: to revise the main viral agents which can be acquired for children through breast milk and its possible clinical implication.

Material: literature search was made in different databases and books.

Results: data on the human immunodeficiency virus type 1 and 2, human T-lymphotropic virus, cytomegalovirus, hepatitis A, B and C virus, herpes simplex virus types 1 and 2, varicella zoster virus and other viruses are exposed in detail.

Conclusions: the human immunodeficiency virus type 1 and 2, human T-lymphotropic virus and cytomegalovirus in preterm newborns or low birth weight are the most frequent viruses that cause infection or illness in children as a result of its transmission through breast milk. For other viruses, such as varicella zoster, hepatitis A or hepatitis B, the immunoprophyllaxis of the newborn, through the administration of immunoglobulin and vaccine, protect children against their transmission.

(Nutr Hosp. 2015;32:4-10)

DOI:10.3305/nh.2015.32.1.8794

Key words: *Breast milk. Virus. Transmission. Newborn.*

Abreviaturas

VIH-1 Y VIH-2: virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y tipo 2.

HTLV: virus linfotrópicos humanos de células T.

CMV: citomegalovirus.

VHA: virus de la hepatitis A.

VHB : virus de la hepatitis B.

VHC: virus de la hepatitis C.

VHS-1 y VHS-2: virus del herpes simple tipos 1 y 2.

VWN: virus West Nile.

Correspondencia: María Cristina García-Loygorri Jordán de Urriés. Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital de Medina del Campo. C/ Peñaranda 24. 47400, Medina del Campo, España. E-mail: crisglju@gmail.com

Recibido: 31-I-2015.

Aceptado: 6-IV-2015.

Introducción

La leche materna es el alimento más adecuado, tanto a nivel nutritivo como inmunológico, para los lactantes, incluidos los recién nacidos pretérmino o de bajo peso en los que está demostrado que reduce el riesgo de padecer algunas enfermedades como por la retinopatía del prematuro, sepsis y enterocolitis necrotizante¹. Además, los beneficios proporcionados por la leche materna hacen de esta uno de los factores de protección más importantes contra la morbilidad y mortalidad que las enfermedades infecciosas causan en los niños¹⁻².

Durante la lactancia, el niño puede ser infectado por patógenos procedentes de la madre mediante diversos mecanismos de transmisión tales como secreciones respiratorias, contacto directo con lesiones de la mama o del pezón, o a través de la leche materna². Diversos tipos de microorganismos (virus, bacterias y parásitos) han sido identificados en el calostro y en la leche materna, aunque sólo en algunos casos se han documentado como causa de patología clínicamente significativa en el lactante y el niño^{1,3}. Para considerar el calostro y la leche materna como el mecanismo de transmisión de una infección, sobre todo en el periodo postnatal, se tienen que cumplir una serie de criterios: en primer término el patógeno sospechoso de causar la infección debe ser identificado en el calostro y en la leche materna su mecanismo de transmisión debe ser acorde con el periodo de incubación y la fisiopatología tanto del microorganismo como del huésped, el agente causante de la infección en madre e hijo debe ser el mismo en cuanto a serotipo, sensibilidad a fármacos o cualquier otro factor estudiado, debe documentarse que el riesgo de infección por lactancia materna es mayor que por el de fórmulas de alimentación infantil, es necesario caracterizar una relación dosis-respuesta entre la cantidad de microorganismos presentes en la leche, la cantidad ingerida de esta, la frecuencia de transmisión y el grado de severidad de la infección en el niño. Finalmente es preciso excluir cualquier otro posible mecanismo de transmisión¹.

A continuación pasamos a describir detalladamente la implicación de la leche materna como mecanismo de transmisión en cada tipo de virus y el impacto clínico que puede tener sobre el lactante.

Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y tipo 2 (VIH-1 y VIH-2)

En términos globales se estima que anualmente 420.000 niños son infectados por el VIH. La transmisión del virus madre-hijo puede ocurrir durante la gestación, en el momento del parto o después de este a través de la lactancia materna.

La existencia del virus en la leche materna está apoyada por la detección del VIH-1, tanto en la fracción celular como en la acelular de ésta⁴⁻⁷ y por casos do-

documentados de lactantes que adquirieron la infección a través de la leche materna de madres infectadas por el VIH-1 en el periodo postnatal⁸⁻⁹. Además, está demostrado que el ratio de infección en los niños de madres seropositivas alimentados con lactancia materna es mayor que en los alimentados con fórmulas maternizadas¹⁰⁻¹².

La transmisión del virus a través de la lactancia supone un tercio de los contagios madre-hijo¹³, suponiendo un riesgo adicional postnatal del 14% (rango del 5-20%)⁹. Una alta carga viral del virus en plasma y un nivel bajo de CD4 maternos, así como la detección de ADN del virus en secreciones genitales de la madre, se correlacionan con una elevada carga viral de VIH-1 en la leche materna y por tanto con un mayor riesgo de transmisión del virus^{12,14-15}. Esto explica el hecho de que las madres que adquieren la primoinfección en el periodo postnatal sean transmisoras más eficientes del VIH-1 a través de la leche¹⁶⁻¹⁷. Aunque el riesgo de transmisión existe a lo largo de toda la lactancia, se ha observado que la carga viral en el calostro y la primera leche materna es significativamente más alta que en la recogida 14 días después del parto^{15,18}. Lesiones en la mama, o en la boca del lactante, así como el tiempo que se prolongue la lactancia, son otros factores que contribuyen a aumentar el riesgo de transmisión del virus a través de la leche materna^{14-15,19}.

El VIH-2 supone una mínima parte de la pandemia del VIH y está fundamentalmente circunscrito a zonas del oeste de África, y países como Francia y Portugal, tradicionalmente receptores de la migración de estas zonas²⁰. El número de casos documentados de transmisión del VIH-2 a través de la leche materna es muy limitado²⁰⁻²¹. El riesgo de transmisión a través de la lactancia es más bajo que el del VIH-1. Esto podría ser debido a que la carga viral del VIH-2 en plasma materno, que es uno de los principales factores de riesgo en la transmisión madre-hijo de los VIH a través de la leche materna, es más baja que en el VIH-1²⁰.

La *American Academy of Pediatrics* y los *Centers for Disease Control and Prevention* recomiendan a las madres VIH seropositivas suspender por completo la lactancia materna, ya que es la única forma de eliminar por completo la transmisión del virus a través de la leche²². Por el contrario, en países en vías de desarrollo, la mayoría de las veces no hay acceso a una alimentación adecuada de sustitución ni a un tratamiento antirretroviral. La *World Health Organization* (WHO) recomienda que los niños de madres seropositivas que no tienen acceso a una alimentación aceptable, factible, asequible, sostenible y segura (criterios AFASS) sean alimentados exclusivamente con leche materna al menos durante los seis primeros meses de vida²³, dado que hay estudios que demuestran que el riesgo de contagio del virus madre-hijo a través de la leche es mayor si la lactancia es mixta que si es exclusivamente materna^{10,24}. En el caso de niños ya infectados por el virus se recomienda prolongar la lactancia materna tanto como sea posible porque, de esta manera,

se reduce de manera significativa la morbimortalidad infantil, ya de por sí alta en estos países²⁵. Es importante señalar que las poblaciones que habitan en estos continentes no son homogéneas y que cada población deberá analizarse específicamente para poder diseñar estrategias que si bien no eliminen el riesgo, sí puedan disminuirlo²⁶. El uso de fármacos antirretrovirales en las madres seropositivas y en sus hijos durante la lactancia está en estudio y podría ser una estrategia efectiva que permitiría minimizar los riesgos de transmisión del VIH a través de la leche materna, manteniendo de esta manera los beneficios de ésta²⁷⁻²⁸.

Virus linfotrópicos humanos de células T (HTLV)

En 1980 Yoshida *et al.*²⁹ aislaron el primer retrovirus humano en un paciente que padecía una Leucemia de Células T del Adulto (LTA), enfermedad endémica en el sudoeste de Japón. Este virus recibió el nombre de Virus linfotrópico humano de células T (HTLV-1), y dos años más tarde se describió el HTLV-2. El HTLV-1 está asociado con la leucemia de células T del adulto y también con una mielopatía que recibe el nombre de Paraparesia Espástica Tropical (PET). Del HTLV-2 se sabe que está asociado a la PET, pero no hay casos descritos de leucemia o linfoma³⁰.

El HTLV-1 es endémico en zonas de Japón, donde las tasas de infección en personas mayores de 40 años pueden exceder el 15%³⁰⁻³¹. Otros focos endémicos son el Caribe y zonas de América Central y del Sur y África. El HTLV-2 se ha difundido entre adictos a drogas por vía parenteral de EE.UU. y Sur de Europa, entre los que las tasas de infección van del 10 al 15%³². En España el Grupo de Estudio de HTLV y VIH-2 ha descrito a lo largo de las tres últimas décadas la situación actualizada en diversos grupos de interés clínico y sanitario³³⁻³⁵.

El HTLV-1 se transmite de forma vertical madre-hijo, vía sexual y vía parenteral. Diversos estudios han demostrado que la forma más eficiente de transmisión madre-hijo es la leche materna³⁶⁻³⁷. La presencia del virus en la leche materna está documentada, así como el hecho de que la transmisión del virus es más frecuente en niños alimentados con leche de madres HTLV-1 seropositivas que en los que reciben lactancia artificial³⁸⁻⁴⁰. El niño adquiere la infección al ingerir linfocitos presentes en la leche materna infectados por el virus⁴¹. Factores como elevados niveles del provirus en las madres portadoras⁴² y sobre todo una lactancia prolongada, contribuyen a aumentar el riesgo de transmisión madre-hijo del HTLV-1⁴¹. También se ha observado que cuanto más precozmente en la vida ocurra la infección por el virus, mayor es el riesgo de desarrollar la enfermedad, especialmente la leucemia de células T del adulto⁴³. Diversos estudios^{39,41} demuestran que limitar el tiempo de lactancia a menos de seis meses podría reducir significativamente el riesgo de transmisión del HTLV-1 a través de la leche. Aunque esta me-

nos estudiada la transmisión del HTLV-1 madre-hijo a través de la lactancia parece ocurrir de manera parecida al HTLV-1⁴⁴. La realización de un cribado prenatal o neonatal en países endémicos, combinado con la administración de fórmulas de lactancia artificial o disminución del tiempo de lactancia materna cuando la suspensión de ésta no sea posible en hijos de madres portadoras de los HTLV 1 y 2, podría ser una importante estrategia para prevenir futuras enfermedades relacionadas con este virus^{37,45}.

Citomegalovirus (CMV)

El CMV es un virus de la familia β -herpesviridae y es la causa más común en el mundo de infecciones congénitas y postnatales⁴⁶. La infección congénita por CMV puede tener graves secuelas a largo plazo como pueden ser retraso mental, retraso en el desarrollo psicomotor o sordera neurosensorial⁴⁷. El virus se puede adquirir en el periodo perinatal por la exposición a secreciones genitales de la madre, orina, saliva, sangre y la leche materna. El CMV fue aislado por primera vez en la leche materna por Diosi *et al.*⁴⁸ en 1967. Posteriormente, Hayes *et al.*⁴⁹ lo aislaron en la leche materna en el 27% de mujeres seropositivas, y Stagno *et al.*⁵⁰ lo aislaron en el 14% de mujeres seropositivas, y además observaron que era menos frecuente en el calostro que en la leche materna. La prevalencia de la virolactia, que se define como la presencia del virus en la leche materna, es del 27% durante los tres primeros meses posteriores al parto⁵¹. La secreción del virus comienza la primera semana tras el parto con una baja carga viral que se va incrementando hasta alcanzar el máximo sobre las 4-8 semanas tras el nacimiento y posteriormente va descendiendo hasta desaparecer en la semana 9-12 postparto. La transmisión del CMV madre-hijo suele coincidir con el máximo de virolactia^{37,51}.

Se han publicado estudios de detección molecular basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que sugieren que la reactivación del virus se produce a nivel local en la glándula mamaria de madres seropositivas³⁷. La transmisión del virus mediante la lactancia materna en recién nacidos a término suele ser asintomática y presenta un baja morbilidad, caso contrario de los recién nacidos pretérmino y de bajo peso, donde los rangos de porcentaje de infección y enfermedad son variables^{46,51-52}.

Con el fin de poder lactar a los recién nacidos con más seguridad se han propuesto diversos métodos para eliminar o disminuir la carga viral del CMV en la leche materna. La congelación a -20°C reduce la cantidad del virus en la leche y por tanto el riesgo de transmisión si bien no lo elimina totalmente. La pasteurización (30 min a 62°C) elimina el virus pero reduce la actividad de sus componentes inmunológicos y nutritivos^{1,37,51}.

Dado que los beneficios que supone la leche materna podrían superar el riesgo de infección por CMV, serían necesarios más estudios que describan con claridad los

riesgos de las secuelas a largo plazo por adquisición neonatal del CMV a través de la leche materna para elaborar guías de lactancia que ayuden tanto a los clínicos como a los padres a tomar la decisión adecuada.

Virus de la hepatitis A (VHA)

El riesgo de transmisión madre-hijo en madres infectadas por el VHA durante la gestación es muy bajo. Además, los recién nacidos que adquieren de esta manera la infección suelen ser asintomáticos⁵³. Daudi *et al.*⁵⁴ estudiaron muestras de leche de tres madres con infección sintomática por el VHA. Tanto en la leche como en el suero materno se detectaron Ac IgM e IgG frente al VHA; el ARN del virus se detectó en el suero de las tres mujeres y en la leche de dos de ellas; y ninguno de los recién nacidos contrajo la infección clínica por el VHA. Se aconseja que los recién nacidos de madres con un diagnóstico reciente de infección por el VHA deben recibir la inmunoglobulina y vacuna del virus, pero no se recomienda suspender la lactancia¹.

Virus de la hepatitis B (VHB)

Se estima que el 5% de mujeres gestantes en todo el mundo son portadoras crónicas del VHB aunque este porcentaje varía en función de la región estudiada^{37,55}. La transmisión vertical es la forma más común de transmisión en áreas donde la prevalencia es alta y es una de las causas más importantes de infección crónica por el VHB⁵⁵. El riesgo de transmisión madre-hijo está directamente relacionado con el estado replicativo del VHB en la madre, habiéndose observado que en portadoras del Ag Hbe puede ser de hasta el 90%, y con niveles elevados de ADN del virus en plasma materno⁵⁶.

La transmisión del virus madre-hijo puede ocurrir intraútero en el momento del parto, o después de este. Los Ag Hbs, Hbe y el ADN del VHB han sido aislados en el líquido amniótico, fluidos vaginales, leche materna, sangre del cordón y contenido gástrico del niño³⁷. En diversos estudios publicados no se han observado diferencias significativas entre niños alimentados con leche materna de madres portadoras de VHB y con fórmula maternizada⁵⁷⁻⁵⁹. Sin embargo, existe un riesgo teórico de transmisión en el caso de fisuras o heridas en el pezón³⁷. Una inmunoprofilaxis adecuada al nacimiento, con la administración de la inmunoglobulina y la vacuna contra el VHB, previene la transmisión del virus en el 95% de los recién nacidos de madres portadoras del Ag Hbs, independientemente de la forma de lactancia^{1-2,60}. La Organización Mundial de la Salud (OMS), los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), La Academia Americana de Pediatría y otras guías internacionales recomiendan no considerar la infección por el VHB una contraindicación para la lactancia materna siempre que el recién nacido reci-

ba una inmunoprofilaxis adecuada³⁷. Por último, son necesarios más estudios de seguimiento a largo plazo sobre la carga viral en suero de la madre y su correlación en leche materna, así como las diferencias de carga viral entre niños alimentados con leche materna y leche artificial⁵⁵.

Virus de la hepatitis C (VHC)

El riesgo de transmisión madre-hijo del VHC es bajo (0% al 4%). El ARN del VHC ha sido detectado en la leche materna. Sin embargo, en la mayoría de estudios realizados no se ha encontrado un mayor riesgo de transmisión en los niños alimentados con leche materna de madres seropositivas con respecto a los alimentados con lactancia artificial^{1-2,37}. En un estudio realizado por Kumar *et al.*⁶¹ se observó que de 65 mujeres infectadas por el VHC que alimentaron a sus hijos con lactancia materna, cinco de ellas tuvieron síntomas de hepatitis a los tres meses del parto, y dentro del periodo de lactancia tres de los niños resultaron infectados postnatalmente por el VHC. También se ha observado un incremento del riesgo de transmisión del VHC por la lactancia materna en madres coinfectadas por VIH³⁷. Estos estudios demuestran que existe un riesgo de transmisión a través de la leche materna en portadoras sintomáticas del VHC con alta carga viral o coinfectadas por el VIH. Al igual que en el VHB lesiones en la mama o el pezón podrían aumentar el riesgo de transmisión. De este modo, las guías de los *Centers for Disease Control and Prevention*, la Academia Americana de Pediatría y la mayoría de las guías internacionales recomiendan no suspender la lactancia materna en caso de madres portadoras asintomáticas del virus de la hepatitis C no coinfectadas con el VIH y sin lesiones en la mama^{1,37}. En cualquier caso, también son necesarios más estudios que valoren factores como la virolactia o la duración de la lactancia materna

Virus del herpes simple tipos 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2)

Los VHS-1 y VHS-2 causan infecciones perinatales severas y menos frecuentemente prenatales y postnatales. Existen casos descritos de infecciones por el VHS en lactantes por inoculación directa del VHS de madres con lesiones en la mama¹. En cambio, la transmisión del virus al niño a través de la leche materna es rara. A título de ejemplo, Dunkle *et al.*⁶² describen el caso de un recién nacido con una infección postnatal diseminada por el VHS-1. La madre no tenía historia de lesiones genitales y los cultivos para el virus de cérvix, vagina y garganta fueron negativos. El VHS-1 únicamente se aisló en la leche materna lo cual sugiere que esta podría ser la vía de transmisión.

Actualmente las guías recomiendan que en el caso de madres con signos de infección activa por el VHS pero sin lesiones mamarias no se suspenda la lactancia

materna, manteniendo siempre unas correctas medidas higiénicas y de contacto¹.

Virus de la varicela Zóster (VVZ)

La transmisión postnatal del VVZ ocurre a través de secreciones respiratorias (gotitas) o por aerosoles del virus procedente de lesiones en la piel. El ADN del VVZ ha sido detectado en la leche materna mediante PCR⁶³, lo cual sugiere que esta puede ser una posible vía de transmisión. Las madres afectas de varicela o con reactivación clínica sintomática por el herpes zóster en el periodo postnatal deben ser aisladas del lactante, el cual podrá ser alimentado con leche procedente de la madre si no tiene lesiones en la mama o tan pronto reciba la inmunoglobulina del VVZ¹.

Otros virus

Aunque el Parvovirus Humano B19, el virus del Dengue (serotipos 1-4), coronavirus, virus Epstein Barr, virus del herpes humano tipo 6, 7 y 8 han sido detectados en la leche materna, no existe evidencia de su transmisión a través de ésta¹. El virus West Nile (VWN) ha sido detectado en la leche materna de una mujer que adquirió la infección a través de una transfusión sanguínea durante el periodo de lactancia⁶⁴. El lactante fue asintomático en todo momento. Además, la infección por el VWN en menores de un año es extremadamente rara. De este modo, no hay recomendación de suspender la lactancia materna en caso de madres con infección sintomática por el VWN.

En el caso del virus del Papiloma Humano, Yoshida *et al.*⁶⁵ sugieren una posible transmisión del virus a través de la leche materna dado que éste ha sido aislado en la leche materna y en la cavidad oral del lactante. Sin embargo el riesgo de transmisión parece ser muy bajo.

A modo de conclusión podemos apuntar que la leche materna proporciona innumerables beneficios, tanto nutricionales como inmunológicos al lactante proporcionándole protección contra infecciones bacterianas, víricas y parasitarias. Es además la forma de alimentación más barata, higiénica y adecuada para el lactante. Además, en la mayoría de las infecciones víricas la lactancia no es la vía habitual de transmisión, incluso aunque el agente vírico haya sido detectado en la leche materna y rara vez se traduce en una infección clínica del niño. El VIH, HTLV-1 y CMV en recién nacidos pretérmino o de bajo peso son los virus que más frecuentemente causan infección o enfermedad en el niño como consecuencia de su transmisión a través de la leche materna. Para otros virus, como el VVZ, VHA o VHB, la inmunoprofilaxis del recién nacido mediante la administración de inmunoglobulina y vacuna correspondiente protegen al lactante del riesgo de transmisión. Medidas como la pasteurización

elimina los virus presentes en la leche pero alteran las propiedades nutricionales e inmunológicas de ésta. La congelación a -20°C disminuye la virolactia pero no la elimina totalmente. En países en vías de desarrollo es necesario valorar cuidadosamente el riesgo beneficio de la lactancia materna antes de recomendar su suspensión a pesar del riesgo de transmisión. Finalmente, son necesarios más estudios que valoren objetivamente la relación beneficio/riesgo de la leche materna como mecanismo de transmisión vírica para no privar de manera innecesaria al lactante de los indudables beneficios tanto nutricionales como de protección contra la infección de la lactancia materna.

Referencias

1. Lawrence RM, Lawrence RA. Breast milk and infection. *Clin Perinatol* 2004;31:501-28.
2. Lanari M, Sogno Valin P, Natale F, Capretti MG, Serra L. Human milk, a concrete risk for infection? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:75-77.
3. Michie CA, Gilmour JW. Breastfeeding and viral transmission: risks, benefits and treatments. *J Trop Pediatr* 2000;46:256-257.
4. Thiry L, Sprecher-Goldberger S, Jonckheer T, Levy J, Van de Perre P, Henrivaux P, et al. Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers. *Lancet* 1985;2:891-892.
5. Lewis P, Nduati R, Kreiss JK, John GC, Richardson BA, Mbori-Ngacha D, et al. Cell-free human immunodeficiency virus type 1 in breast milk. *J Infect Dis* 1998;177:34-39.
6. Koulinska IN, Villamor E, Chaplin B, Msamanga G, Fawzi W, Renjifo B, et al. Transmission of cell-free and cell-associated HIV-1 through breast-feeding. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:93-99.
7. Ndirangu J, Viljoen J, Bland RM, Danaviah S, Thorne C, Van de Perre P, et al. Cell-free (RNA) and cell-associated (DNA) HIV-1 and postnatal transmission through breastfeeding. *PLoS One* 2012;7:e51493.
8. Oxtoby MJ. Human immunodeficiency virus and other viruses in human milk: placing the issues in broader perspective. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:825-835.
9. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992;340:585-588.
10. Coutoudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study. South African Vitamin A Study Group. *Lancet* 1999;354:471-476.
11. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000;283:167-174.
12. Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G, Harris DR, et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 2004;189:2154-2166.
13. Fowler MG, Newell ML. Breast-feeding and HIV-1 transmission in resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:230-239.
14. John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R, Janoff EN, Nken-gasong J, Read JS, et al. Breast-feeding and Transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:196-202.
15. Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, Steele MS, John-Stewart GC, Mbori-Ngacha DA, et al. Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease. *J Infect Dis* 2003;187:741-747.

16. Van de Perre P, Simonon A, Msellati P, Hitimana DG, Vaira D, Bazubagira A, et al. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med* 1991;325:593-598.
17. Humphrey JH, Marinda E, Mutasa K, Moulton LH, Iliff PJ, Ntozini R, et al. Mother to child transmission of HIV among Zimbabwean women who seroconverted postnatally: prospective cohort study. *BMJ* 2010;341:c6580.
18. Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, John-Stewart GC, Mbori-Ngacha DA, Kreiss JK, et al. Association of levels of HIV-1-infected breast milk cells and risk of mother-to-child transmission. *J Infect Dis* 2004;190:1880-1888.
19. Weinberg GA. The dilemma of postnatal mother-to-child transmission of HIV: to breastfeed or not? *Birth* 2000;27:199-205.
20. Burgard M, Jasseron C, Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clin Infect Dis* 2010;51:833-843.
21. O'Donovan D, Ariyoshi K, Milligan P, Ota M, Yamuah L, Sarge-Njie R, et al. Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia. MRC/Gambia Government/University College London Medical School working group on mother-child transmission of HIV. *AIDS* 2000;14:441-448.
22. Read JS. Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the United States. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS. *Pediatrics* 2003;112:1196-1205.
23. Infant Feeding in the Context of HIV and a Summary of Evidence. 2010
24. Iliff PJ, Piwoz EG, Tavengwa NV, Zunguza CD, Marinda ET, Nathoo KJ, et al. Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival. *AIDS* 2005;19: 699-708.
25. Weinberg GA, Siberry GK. Chapter 127. Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infection. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Principles and Practice of Infectious Disease*, Editorial New York: Elsevier 7a ed, 2010; 1809-1832.
26. Coll O, Domingo P, Fortuny C, González R, Iribarren JA, de José MI, et al. Recomendaciones de la SPNS/GESIDA/SEGO/AEP para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. [Consultado 20 May 2014] Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Recomendaciones_VIH_embarazoyprevencion_Junio2007.pdf.
27. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1178-1186.
28. Kumwenda NI, Hoover DR, Mofenson LM, Thigpen MC, Kafufula G, Li Q, et al. Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2008;359:119-129.
29. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79:2031-2035.
30. Manns A, Blattner WA. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. *Transfusion* 1991;31:67-75.
31. Gessain A. [Human retrovirus HTLV-1: descriptive and molecular epidemiology, origin, evolution, diagnosis and associated diseases]. *Bull Soc Pathol Exot* 2011;104:167-180.
32. Lowis GW, Sheremata WA, Minagar A. Epidemiologic features of HTLV-II: serologic and molecular evidence. *Ann Epidemiol* 2002;12:46-66.
33. Trevino A, Soriano V. [Infections due to human immunodeficiency virus type 2 and human T-lymphotropic viruses in Spain]. *Med Clin (Barc)* 2014;142:323-326.
34. Toro C, Soriano V. [HIV-2 infection and human lymphotropic type 1 and type 2 virus in Spain]. *Med Clin (Barc)* 2007;129:14-16.
35. Toro C, Rodes B, Aguilera A, Caballero E, Benito R, Bassani S, et al. [HIV-2 and HTLV-I/II infections in Spain]. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2004;22:177-182.
36. Ando Y, Matsumoto Y, Nakano S, Saito K, Kakimoto K, Tanigawa T, et al. Long-term follow up study of vertical HTLV-I infection in children breast-fed by seropositive mothers. *J Infect* 2003;46:177-179.
37. Townsend CL, Peckham CS, Thorne C. Breastfeeding and transmission of viruses other than HIV-1. *Adv Exp Med Biol* 2012;743:27-38.
38. Kinoshita K, Hino S, Amagaski T, Ikeda S, Yamada Y, Suzuyama J, et al. Demonstration of adult T-cell leukemia virus antigen in milk from three sero-positive mothers. *Gann* 1984;75:103-105.
39. Wiktor SZ, Pate EJ, Murphy EL, Palker TJ, Champegnie E, Ramlal A, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica: association with antibodies to envelope glycoprotein (gp46) epitopes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:1162-1167.
40. Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2011;87:152-166.
41. Wiktor SZ, Pate EJ, Rosenberg PS, Barnett M, Palmer P, Medeiros D, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J Hum Virol* 1997;1:37-44.
42. Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoye P, Murphy E, Lepere JF, Buigues RP, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int J Cancer* 1999;82:32-36.
43. Sugiyama H, Doi H, Yamaguchi K, Tsuji Y, Miyamoto T, Hino S. Significance of postnatal mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-I on the development of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Med Virol* 1986;20:253-260.
44. Van Dyke RB, Heneine W, Perrin ME, Rudolph D, Starszak E, Woods T, et al. Mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type II. *J Pediatr* 1995;127:924-928.
45. Ribeiro MA, Martins ML, Teixeira C, Ladeira R, Oliveira Mde F, Janeiro JN, et al. Blocking vertical transmission of human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 through breastfeeding interruption. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1139-1143.
46. Hayashi S, Kimura H, Oshiro M, Kato Y, Yasuda A, Suzuki C, et al. Transmission of cytomegalovirus via breast milk in extremely premature infants. *J Perinatol* 2011;31:440-445.
47. Demmler GJ. Infectious Diseases Society of America and Centers for Disease Control. Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. *Rev Infect Dis* 1991;13:315-329.
48. Diosi P, Babusceac L, Nevinglovschi O, Kun-Stoicu G. Cytomegalovirus infection associated with pregnancy. *Lancet* 1967;2:1063-1066.
49. Hayes K, Danks DM, Gibas H, Jack I. Cytomegalovirus in human milk. *N Engl J Med* 1972;27:177-178.
50. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, Alford CA. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1980;302:1073-1076.
51. Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, Poets CF, Goelz R. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol* 2008;41:198-205.
52. Lombardi G, Garofoli F, Manzoni P, Stronati M. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:57-62.
53. Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, Olcott ES, Conrad RE, Baron RC. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1993;167:567-71.

54. Daudi N, Shouval D, Stein-Zamir C, Ackerman Z. Breastmilk hepatitis A virus RNA in nursing mothers with acute hepatitis A virus infection. *Breastfeed Med* 2012;7:313-315.
55. Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. *World J Gastroenterol* 2010;16:5042-5046.
56. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984;1:921-926.
57. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2:740-741.
58. Beasley RP, Stevens CE, Shiao Is, Hsien chieh M. Letter: Breast-feeding and hepatitis B. *Lancet* 1975;2:1089.
59. Sacher M, Eder G, Baumgarten K, Thaler H. [Vertical transmission of hepatitis B. Results of a prospective study 1978 to 1981]. *Wien Klin Wochenschr* 1983;95:447-451.
60. Shi Z, Yang Y, Wang H, Ma L, Schreiber A, Li X, et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:837-846.
61. Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 1998;29:191-197.
62. Dunkle LM, Schmidt RR, O'Connor DM. Neonatal herpes simplex infection possibly acquired via maternal breast milk. *Pediatrics* 1979;63:250-251.
63. Yoshida M, Yamagami N, Tezuka T, Hondo R. Case report: detection of varicella-zoster virus DNA in maternal breast milk. *J Med Virol* 1992;38:108-110.
64. Possible West Nile virus transmission to an infant through breast-feeding--Michigan, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:877-878.
65. Yoshida K, Furumoto H, Abe A, Kato T, Nishimura M, Kuwahara A, et al. The possibility of vertical transmission of human papillomavirus through maternal milk. *J Obstet Gynaecol* 2011;31:503-506.