

REVISIÓN

La importancia de la nutrición en los primeros 1.000 días de la vida

J. Maldonado Lozano

Profesor titular de Pediatría. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Virgen de las Nieves. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Departamento de Pediatría. Universidad de Granada

Resumen

La salud y la enfermedad están influenciadas en diferentes etapas de la vida por una combinación de factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Está bien documentado que durante el desarrollo temprano la respuesta a diversos estímulos puede programar el riesgo de enfermedades no transmisibles (ENT). Los 1.000 días entre el embarazo y el segundo año de edad son un periodo de oportunidad único, ya que es cuando se establecen los fundamentos de la salud, el crecimiento y el neurodesarrollo para toda la vida. La nutrición temprana ejerce, tanto a corto como a largo plazo, el efecto sobre la salud mediante la programación inmunológica y metabólica y el desarrollo microbiológico. La interacción huésped-microbiota parece influir sobre el riesgo de desarrollar una enfermedad atópica. Por otra parte, la nutrición es especialmente importante para el desarrollo de habilidades cognitivas, motoras y socioemocionales, y mejora el rendimiento escolar y los ingresos económicos en el adulto. La desnutrición durante el embarazo afecta al crecimiento fetal, es un factor determinante del retraso del crecimiento y puede acarrear consecuencias, como la obesidad y las ENT. Existen suficientes evidencias que sugieren que la lactancia materna es un factor protector contra la obesidad y las ENT en la edad adulta, y la intervención precoz sobre la alimentación en los lactantes tendrá una influencia relevante sobre las preferencias alimentarias posteriores.

En conclusión, una buena nutrición en los primeros 1.000 días de vida tendrá una influencia muy beneficiosa para la salud posterior. Optimizar el crecimiento prenatal y posnatal temprano es esencial desde el punto de vista preventivo.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Programación metabólica, enfermedades no transmisibles, nutrición fetal, nutrición del lactante, microbiota intestinal

Abstract

Title: The importance of nutrition in the first 1,000 days of life

Patterns of health and disease are influenced at different stage of the life course by a combination of genetic, epigenetic, and environmental factors. It is well-documented that during early development response to a range of stimuli are likely to program the risk of non-communicable diseases. The 1.000 days between pregnancy and a child's 2nd birthday is a unique period of opportunity when the foundations of optimum health, growth, and neurodevelopment across the lifespan are established. Early nutrition exerts both short- and long-term effect on health of the host by programming immunological, metabolic, and microbiological development. Host-microbe interaction appears to affect the risk of developing atopic disease. Moreover, nutrition is especially important for the development of cognitive, motor and socio-emotional skills, and improves school achievement and earnings. Undernutrition during pregnancy affecting fetal growth is a major determinant of stunting and can lead to consequences such as obesity and non-communicable diseases. A growing body of evidence suggests that breastfeeding has protective roles against obesity and non-communicable diseases during adulthood, and early influences on feeding practices in infants have a relevant role on later food preferences.

In conclusion, better nutrition in the first 1,000 days of life are of major importance for later health. Optimizing prenatal and early growth is essential from preventive point of view.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Metabolic programming, non-communicable diseases, fetal nutrition, infant nutrition, gut microbiota

Introducción

Las enfermedades no transmisibles (ENT), como las enfermedades cardiovasculares (ECV), el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes mellitus, han sido identificadas como el mayor problema de mortalidad en el mundo¹, en cuyo desarrollo están involucradas tres causas: el fondo genético, el estilo de vida y la programación temprana. Está plenamente establecido el concepto de que los acontecimientos vividos en etapas tempranas pueden tener consecuencias de por vida. Estos llamados «eventos de impronta» o «programación» pueden ocurrir durante el desarrollo intrauterino, así como durante el desarrollo posnatal temprano².

Los 1.000 primeros días de vida son la suma del periodo de gestación (270 días) y del primer (365 días) y segundo (365 días) año de edad. Este tiempo va a representar una ventana crítica para el desarrollo, porque brinda una oportunidad para que el niño obtenga los beneficios nutricionales e inmunológicos que va a necesitar el resto de su vida, y porque durante este periodo se desarrolla el potencial físico e intelectual y se forman los hábitos alimentarios perdurables³. Las alteraciones que se generen en esta etapa de la vida determinarán la futura morbilidad y la posible afectación del desarrollo cognitivo y motor.

Por tanto, se trata de una etapa de alto riesgo, pero también puede considerarse como una «ventana de oportunidad», ya que algunos aspectos de la salud a largo plazo estarán programados durante este periodo en que la nutrición es clave en cuatro aspectos fundamentales: crecimiento físico, desarrollo cognitivo, maduración inmunológica y programación metabólica. Si se interviene en esta edad temprana del niño, se pueden obtener unos resultados positivos que perdurarán toda la vida.

Programación metabólica

La nutrición durante el embarazo y la infancia temprana influye de forma determinante sobre el crecimiento y el desarrollo del niño, así como sobre su estado de salud a corto y largo plazo⁴. Desde antes de la concepción debe iniciarse una alimentación adecuada para fomentar un crecimiento óptimo de los recién nacidos⁵.

Las influencias adversas tempranas sobre el desarrollo pueden dar lugar a cambios permanentes en el organismo, lo que en la actualidad se conoce como programación metabólica⁶ (figura 1). La hipótesis de Barker⁷ preconiza que las ECV y metabólicas del adulto podrían tener sus orígenes en la edad fetal.

Hales y Barker⁸ propusieron la teoría del «fenotipo ahorrador», según la cual el feto, en situación de desnutrición, altera permanentemente la estructura de los órganos y adapta su metabolismo para garantizar su supervivencia inmediata. Esto implica que las señales recibidas por el feto inducirán respuestas adaptativas que permitirán el desarrollo de características

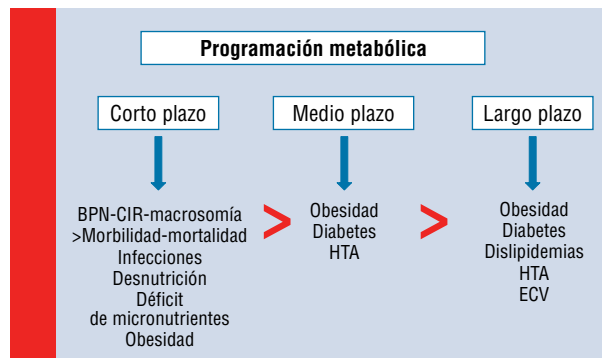


Figura 1. Efectos como respuesta a la agresión en periodos críticos del crecimiento y desarrollo. BPN: bajo peso al nacimiento; CIR: crecimiento intrauterino retardado; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial

fenotípicas apropiadas para el ambiente en el que la descendencia predice que vivirá⁹. Aunque el fenotipo ahorrativo es beneficioso en condiciones continuas de mala nutrición posnatal, puede ser perjudicial en condiciones de una adecuada alimentación o sobrealimentación: peor tolerancia a la glucosa y mayor índice de resistencia a la insulina y de riesgo de padecer ECV¹⁰.

Aunque la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en recién nacidos a término con un bajo peso para su edad gestacional¹¹, también el nacimiento prematuro es un factor de riesgo para las ECV y enfermedades metabólicas¹², así como para la mortalidad por ECV y cáncer¹³, y el sobrepeso al nacimiento se relaciona con problemas de salud en edades posteriores de la vida, como obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico^{4,10}.

Epigenética y programación metabólica

La epigenética implica cambios en el genoma que se transmiten de una generación celular a otra, que pueden modificar la expresión génica pero no conllevan cambios en la secuencia de las bases del ADN¹⁴. Los mediadores que inducen los cambios en la expresión de los genes se comportan como moduladores metabólicos y actúan en periodos críticos o susceptibles de la vida.

Existen tres mecanismos epigenéticos fundamentales: metilación del ADN, modificación de las histonas y producción de micro-ARN no codificantes¹⁴. A través de estos mecanismos se regula la intensidad de la expresión de los genes a lo largo de toda la vida del individuo, y son responsables de la expresión génica específica de los tejidos durante el crecimiento y el desarrollo. Estos mecanismos subyacen a los procesos de plasticidad del desarrollo. Durante las fases críticas del desarrollo, diversos factores ambientales pueden modificar la expresión génica y, por tanto, el fenotipo, mediante mecanismos epigenéticos que activarían o desactivarían la expresión de algunos genes¹⁵.

La alimentación materna durante el embarazo y la lactancia, así como las prácticas de alimentación posnatal del niño, a través de modificaciones epigenéticas pueden alterar los programas y funciones metabólicas. Distintos estudios de intervención sugieren que los efectos ambientales sobre el epigenoma y el fenotipo en etapas tempranas de la vida se pueden prevenir y/o revertir¹⁶. Así, las consecuencias a corto o largo plazo pueden ser diferentes según el momento de la intervención nutricional y de la respuesta órgano-específica¹⁷.

El exceso de alimento o las modificaciones cualitativas de la composición de la dieta durante la lactancia inducen una alteración importante de la expresión génica del páncreas y el hipotálamo que predispone a la obesidad⁶. Estos efectos están en gran parte mediados por modificaciones epigenéticas de los genes implicados en la homeostasis de la glucosa y la regulación del apetito, y este fenotipo adquirido puede ser transferido a la segunda generación¹⁸.

Crecimiento físico

Este proceso, que comienza con la concepción, reviste una gran trascendencia, puesto que en los primeros 1.000 días de la vida es cuando aparecen los déficits de crecimiento, tanto en peso como en talla. A partir de los 2 años de edad, el crecimiento se mantiene más o menos paralelo a la curva de crecimiento ideal, por lo que esta etapa de la vida representa la ventana de oportunidad para intervenir³.

Para los recién nacidos de bajo peso, las intervenciones realizadas hasta los 2 años de edad disminuirán el retraso del crecimiento y, por tanto, el riesgo de padecer obesidad y ENT, pero las intervenciones posteriores, realizadas a los 3-4 años de edad, conllevan unos mínimos y limitados cambios en el riesgo de padecer dichas enfermedades¹⁰. Por ello, se debe prevenir la ganancia muy rápida de peso a partir de cierta edad, ya que se podría estar contribuyendo a incrementar el riesgo de enfermedad³ sin tener una ventaja sobre el capital humano, porque la ventana de oportunidad de los 1.000 días ya está cerrada.

Embarazo

La desnutrición de la madre afecta al crecimiento del feto e impacta sobre el desarrollo durante la infancia y el riesgo de padecer determinadas enfermedades relacionadas con alteraciones del crecimiento¹⁹. Un bajo índice de masa corporal (IMC) de la madre se ha relacionado con una mayor incidencia de retraso del crecimiento intrauterino²⁰, y se ha estimado que cerca de la quinta parte de los casos de retraso del crecimiento que ocurren entre los 2 y los 5 años de edad podría tener sus orígenes en el periodo fetal y estar ligados a la restricción del crecimiento intraútero²¹.

Los recién nacidos con bajo peso al nacimiento tienen un riesgo mayor de sufrir un retraso del crecimiento a los 2 años de edad¹⁹, tener una talla baja en la edad adulta²² y presentar obesidad. El factor predictivo más fuerte del retraso del crecimiento

en los niños desnutridos es el tamaño pequeño al nacimiento²². Además, un bajo peso al nacer asociado a un crecimiento posnatal rápido también parece estar relacionado con la intolerancia a la glucosa y la presencia de obesidad en edades posteriores²³.

La carencia materna de determinados micronutrientes durante la gestación también se ha relacionado con el retraso del crecimiento intrauterino. Se ha demostrado que existe una relación causal entre el bajo peso al nacimiento y la anemia ferropénica²⁴ o la deficiencia de vitamina D²⁵ en la mujer embarazada. La ingesta de suplementos por parte de la madre con carencias nutricionales durante el embarazo (energía, proteínas y micronutrientes) favorece el crecimiento y disminuye los factores de riesgo metabólicos. Una suplementación nutricional balanceada proteico-energética²⁶, de hierro²⁷ solo o asociado con folato, o de múltiples micronutrientes²⁸, reduce la incidencia del bajo peso al nacer.

El sobrepeso y la obesidad materna durante la gestación también incrementan el riesgo en los hijos de padecer obesidad durante la infancia, riesgo que persiste durante la adolescencia y la edad adulta²⁹, lo cual potencia la transmisión transgeneracional de la obesidad¹⁸. La diabetes gestacional induce la aparición de hiperinsulinemia fetal secundaria a la hiperglucemia maternofetal y, por consiguiente, a tener hijos con macrosomía y un mayor riesgo de desarrollar obesidad, síndrome metabólico en la infancia y diabetes en la edad adulta¹⁰, hipertrofia cardíaca³⁰, resistencia a la insulina y ECV³¹.

Así pues, hay algunos factores de riesgo modificables durante este periodo³², como un elevado IMC materno, un exceso de ganancia de peso durante la gestación y un peso elevado al nacimiento. La ganancia acelerada de peso para la talla después del nacimiento también representa un factor de riesgo para la obesidad.

Niño

El crecimiento óptimo en los primeros 2 años de vida es algo esencial para la prevención del sobrepeso y la obesidad, ya que en los primeros años es cuando se establecen los patrones alimentarios y dietéticos³³. El peso alcanzado en cualquier momento de estos primeros años se relaciona positivamente con el IMC en la edad adulta^{3,34}, y el aumento acelerado de peso se asocia de forma significativa con un mayor riesgo de obesidad³⁵.

La lactancia materna entre el nacimiento y los primeros 6 meses de vida es muy importante para el desarrollo futuro del individuo, ya que se ha demostrado su capacidad para reducir el riesgo de padecer enfermedades en etapas posteriores de la vida, entre ellas la obesidad y sus complicaciones¹⁷ (tabla 1). La lactancia materna reduce la incidencia de obesidad en los niños en edad escolar en comparación con las fórmulas artificiales³⁶, y se asocia a una menor probabilidad de presentar sobrepeso y obesidad.

Existen pruebas suficientes de que una ingesta alta de proteínas durante los 2 primeros años de vida puede tener efectos

TABLA 1

Beneficios de la lactancia materna**Desarrollo cognitivo: los primeros 1.000 días son críticos para el desarrollo cerebral**

La nutrición, el cuidado y la estimulación en la vida temprana afectan directamente a las interconexiones cerebrales, lo que tiene un impacto a lo largo de la vida sobre:

- La capacidad de aprendizaje
- El comportamiento
- La habilidad de regular las emociones

Es clave una buena nutrición para alcanzar el mayor potencial*Beneficios a corto plazo*

Protección frente a infecciones gastrointestinales y respiratorias y alergias

Beneficios a largo plazo

Reducción de la incidencia de obesidad y diabetes

Menores niveles de colesterol y presión arterial

Mayor puntuación en test de inteligencia

sobre la salud a largo plazo³⁷. La concentración de proteínas en la leche de mujer disminuye durante la lactancia desde 2,09 g/100 mL en el primer mes hasta una concentración menor de 1,40 g/100 mL a partir de los 4-6 meses³⁷. Éste es el motivo por el que los lactantes alimentados con fórmula ingieren 2-3 veces más proteínas que los amamantados, en particular a partir de los 6 meses, cuando se incorporan en su alimentación otras fuentes de proteínas³⁸.

Se ha demostrado que los niños alimentados durante el primer año de vida con una fórmula de bajo contenido proteico (1,6-1,8 g/100 kcal) presentan un crecimiento menos rápido, un IMC significativamente inferior y una menor prevalencia de obesidad infantil que los niños alimentados con una fórmula láctea estándar^{39,40}, así como menores concentraciones en sangre de aminoácidos de cadena ramificada, nitrógeno ureico, insulina, péptido C e IGF-1³⁷. La mayor ingesta de proteínas da lugar a cambios metabólicos que pueden afectar a la betaoxidación de los ácidos grasos⁴¹, inhibir la oxidación de las grasas y favorecer su depósito y el riesgo de adiposidad. Pero la menor ingesta de proteínas no influye en el crecimiento, ya que se ha comprobado que las fórmulas de bajo contenido proteico son seguras para los lactantes, cuya ganancia de peso es inferior respecto a los que toman una fórmula estándar y crecen de acuerdo con los patrones señalados por la Organización Mundial de la Salud^{37,40,41}.

Durante el primer año de vida el lactante hace una transición de una dieta exclusivamente líquida a una dieta mixta, constituida por leche y diversos alimentos con distintos sabores y texturas. Esta transición dietética es un factor muy importante para el desarrollo porque puede afectar a la aceptación de los alimentos en edades posteriores. A partir de los 6 meses de edad es preciso iniciar la diversificación de la dieta del lactan-

te, incorporando progresivamente alimentos distintos de la leche que aporten al menos el 50% del consumo calórico total⁴². Esta diversificación representa un periodo crítico en términos de crecimiento, desarrollo cerebral y del gusto, preferencias por alimentos y conducta alimentaria⁴³.

La introducción de la alimentación complementaria no debe demorarse más allá del séptimo mes de vida, ya que la lactancia materna exclusiva ya no es suficiente para cubrir las necesidades nutricionales del lactante; por otro lado, es necesario introducir nuevos alimentos con sabores y texturas diferentes para favorecer el desarrollo de hábitos nutricionales saludables en el niño⁴⁴. El posible inconveniente de ello es que la dieta introducida sea de baja calidad, ya que la exposición continua a la misma durante la infancia temprana está ligada a la adiposidad a la edad de 6 años⁴⁵. Asimismo, y por lo mencionado anteriormente, resulta muy relevante evitar las dietas hiperproteicas, ya que pueden incrementar el riesgo de sobrepeso y obesidad. El estudio ALSALMA, realizado en niños españoles de entre 6 meses y 3 años de edad, concluyó que en el 95% la ingesta proteica era superior a la recomendada para su edad^{46,47}.

Los primeros aprendizajes de sabores derivan de la elección de la dieta por parte de la madre. El ambiente sensorial en que vive el feto en el saco amniótico cambia en función de la elección materna de alimentos, puesto que éstos dan sabor al líquido amniótico y favorecen su aceptación después del nacimiento⁴⁸. El reconocimiento de sabores continúa después del nacimiento a través de la leche materna, que contiene sabores derivados de los alimentos y bebidas que toma la madre, lo que provee al lactante de una fuente de sabores que condicionan la preferencia y aceptación de una variedad mayor de alimentos durante la introducción de la ingesta complementaria y en la primera infancia⁴⁹. Los estudios realizados sobre la leche materna muestran que ésta proporciona una gran variedad de experiencias sensoriales diferentes en el niño según la dieta de la madre. Por el contrario, los lactantes alimentados con fórmula están expuestos a un perfil de sabores monótonos y tienden a aceptar menos los sabores y alimentos que difieran de dicho perfil⁵⁰.

También el momento en que se introducen los alimentos sólidos tiene que ver con la alimentación en edades posteriores: los niños en quienes se introducen estos alimentos después de los 9 meses de edad tomarán menos grupos alimentarios y tendrán más problemas nutricionales que los que inician los alimentos sólidos entre los 6 y los 9 meses de edad⁵¹. Es posible que un incremento en el consumo de frutas y verduras en las primeras etapas de la vida pueda favorecer a la larga la ingesta de dichos alimentos.

Las tendencias neofóbicas se pueden reducir si se expone a los lactantes y niños varias veces a los nuevos alimentos. La exposición repetida, no seguida de náuseas o vómitos, lleva a una aceptación progresiva del nuevo alimento, que puede lograrse después de 6-15 exposiciones antes de que el nuevo alimento se torne familiar, aceptado y preferido⁵².

Desarrollo cognitivo

El desarrollo normal del cerebro necesita una nutrición adecuada, especialmente durante el embarazo y la primera infancia, periodos cruciales para la formación del cerebro, en que se sientan las bases para el desarrollo de las habilidades cognitivas, motoras y socioemocionales⁵³. Los primeros 1.000 días de vida son fundamentales para el desarrollo del cerebro; una adecuada nutrición mejora el desarrollo cognitivo, el rendimiento escolar e incluso los ingresos económicos⁵⁴ (tabla 1).

La desnutrición aguda y crónica está claramente asociada a un deterioro del desarrollo cognitivo, un bajo rendimiento escolar y problemas de comportamiento⁵⁵, así como a un menor nivel de vida en la edad adulta⁵⁶. Proporcionar suplementos de proteínas y energía a las madres durante el embarazo y a los niños durante los primeros 2 años de vida tiene efectos positivos a largo plazo⁵⁷.

Algunos estudios llevados a cabo en niños mal nutridos han demostrado que la ganancia rápida de peso durante los 2 primeros años de vida está asociada a una mayor duración de la escolarización y mejores rendimientos cognitivos y de lectura, pero este efecto no se produce si la ganancia de peso ocurre entre los 2 y los 4 años de edad⁵⁸. Además, el bajo peso al nacimiento y la desnutrición en las etapas tempranas de la vida se asocian a una disminución de las capacidades del adulto³. No obstante, la mala nutrición habitualmente suele coincidir con otros riesgos del desarrollo, como malas condiciones sociales y económicas y, en particular, una estimulación inadecuada durante los primeros años de vida¹⁹.

Si bien el cerebro requiere todos los nutrientes para su crecimiento, algunos son particularmente críticos. Un importante factor para el desarrollo y el funcionamiento normal del sistema nervioso central (SNC) depende de las reacciones de metilación, que, a su vez, dependen de la disponibilidad en la dieta de nutrientes donantes de metilo, como folato, vitamina B₁₂, ácidos grasos poliinsaturados, hierro y vitamina D⁵³. Diversos estudios han informado sobre los efectos positivos en el desarrollo motor y cognitivo de los niños que produce la suplementación durante el embarazo con múltiples micronutrientes⁵³, o con hierro⁵⁹, aunque en este último caso no siempre se ha comprobado su efecto beneficioso^{60,61}.

La deficiencia de yodo en las mujeres embarazadas puede producir cretinismo en el niño⁶², e incluso la deficiencia leve de yodo en el primer trimestre del embarazo puede afectar negativamente a la cognición en los niños⁶³. Estas alteraciones pueden prevenirse mediante la corrección de la deficiencia de yodo antes de la concepción⁶³.

Las estrategias para promover la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida y la continuación de la lactancia junto con una alimentación complementaria adecuada, también es probable que mejoren el desarrollo cognitivo de los niños, si bien se necesitan pruebas adicionales sobre la efectividad de estas estrategias⁶⁴. En los países desarrollados, los niños

amamantados tienden a presentar coeficientes de inteligencia más altos en la edad escolar que los niños alimentados con fórmula⁶⁵. Sin embargo, esta relación puede confundirse con otros factores, ya que las madres con una situación socioeconómica más alta son generalmente más propensas a amamantar.

Este problema de confusión es menos probable en los países en vías de desarrollo, donde el estatus socioeconómico no está relacionado con las prácticas de lactancia y en los que se ha demostrado que el aumento de la duración de la lactancia materna está asociado a un mejor desarrollo cognitivo y rendimiento escolar de los niños⁶⁶.

Pero la deficiencia de nutrientes no es el único problema, ya que se ha sugerido que la obesidad durante el embarazo puede estar asociada con problemas en el desarrollo del SNC en el feto y el recién nacido, y aumentar el riesgo de padecer problemas cognitivos y síntomas de déficit de atención en la adolescencia⁶⁷.

Maduración inmunológica

El sistema inmunitario es inmaduro al nacimiento, y la microbiota intestinal es un importante estímulo para su adecuada maduración, que actúa como un regulador esencial en las respuestas inmunitarias⁶⁸. La relación entre el sistema linfático asociado al intestino y la microbiota intestinal en etapas tempranas de la vida es crucial para el desarrollo apropiado de las interacciones entre los distintos tipos celulares de la mucosa y la inmunorregulación sistémica⁶⁹. Las células dendríticas del intestino interactúan con las bacterias presentes en la luz intestinal e intervienen en la tolerancia o respuesta inmune frente a las mismas, mediante la regulación de la diferenciación de las células T en Th1, Th2, Th17 y células T reguladoras⁷⁰. Por tanto, la colonización intestinal se revela como un punto clave en la maduración del sistema inmunológico.

La colonización intestinal del neonato está condicionada por diversos factores, como la gestación, el tipo de parto y el tipo de lactancia⁷¹. Un estudio reciente propone que el proceso de colonización microbiana del intestino se iniciaría prenatalmente a partir de la microbiota de la placenta y del líquido amniótico, y continuaría después del nacimiento por las bacterias presentes en la leche materna⁷². Se ha demostrado una transferencia de tipo vertical de bacterias por parte de la madre al recién nacido a través de la leche⁷³.

El tipo de alimentación del recién nacido influye de una manera muy determinante en la colonización intestinal: bifidobacterias, lactobacilos y cocos grampositivos predominan en las heces de los niños lactados al pecho, mientras que el recuento de bifidobacterias es menor y predominan bacteroides, clostridios y coliformes en las heces de los neonatos alimentados con fórmula láctea⁷⁴.

Se ha propuesto la administración de probióticos a la madre durante la gestación y de prebióticos y probióticos al lactante como una posible estrategia para modular la composición de la microbiota y reducir el riesgo de enfermedad⁷⁵.

TABLA 2	Prevención primaria de la alergia	
		Recomendación
	Alimentación materna durante la gestación y la lactancia	Normal
	Lactancia materna exclusiva	4-6 meses*
	Niño sin riesgo de alergia con lactancia mixta	Fórmula adaptada
	Niño con riesgo de alergia con lactancia mixta	Fórmula parcialmente hidrolizada
	Niño con riesgo de alergia con lactancia artificial	Fórmula adaptada
	Probióticos/prebióticos	Sin recomendación específica
	Alimentación complementaria	Introducción a los 4-6 meses
	Retrasar los alimentos alergénicos	No
	Otros	Evitar la exposición al humo del tabaco

*La Organización Mundial de la Salud recomienda realizar lactancia materna exclusiva durante 6 meses.

Alergia

En las últimas décadas la prevalencia de los trastornos alérgicos en los niños ha aumentado considerablemente, por lo que se cree que las patologías alérgicas pueden estar relacionadas con factores genéticos y ambientales durante el periodo fetal y la primera infancia⁷⁶. La prevención primaria ha demostrado ser una estrategia eficaz; en ella se incluyen diversos aspectos⁷⁷: evitación del alérgeno, restauración de la inmunidad relacionada con la microbiota intestinal y un patrón de dieta adecuado durante la vida temprana (tabla 2).

Se ha observado que las primeras exposiciones a los factores ambientales en el útero son fundamentales respecto al riesgo de padecer alergia⁷⁸. La dieta materna durante el embarazo tiene efectos específicos sobre el riesgo alérgico y puede modificar la expresión de genes y, por tanto, la susceptibilidad de desarrollar una enfermedad alérgica^{79,80}.

La alimentación de la madre y del lactante es probable que influya en el riesgo de alergia y el desarrollo de tolerancia. La lactancia materna exclusiva durante los primeros 4-6 meses de la vida, el uso de una fórmula hidrolizada en los niños con riesgo alérgico cuando la lactancia materna no es posible, y la introducción de la alimentación complementaria a los 4-6 meses siguen siendo las principales estrategias de prevención primaria de la alergia^{81,82}. El estudio PIAMA puso de manifiesto que a los 8 años de edad los niños que fueron amamantados durante más de 4 meses tuvieron menos incidencia de asma⁸³.

El riesgo de alergia y asma se relaciona inversamente con el grado de biodiversidad microbiana intestinal. Así, la modificación de la colonización temprana del intestino y la diversidad microbiana fecal en la infancia pueden proporcionar una vía

para las estrategias preventivas o terapéuticas. El potencial de determinadas cepas bacterianas para suprimir la respuesta mediada por Th2, favorecer la respuesta inmune Th1 y Th3 y aumentar las respuestas inmunes mediadas por las células T reguladoras en los pacientes atópicos puede crear condiciones óptimas para reconducir la memoria inmune y reducir el riesgo de enfermedad atópica⁸⁴. Se ha de mostrado que la suplementación con probióticos o prebióticos modifica el riesgo de alergias, especialmente de la dermatitis atópica^{85,86}.

Conclusión

«Lo que se hace correcta o incorrectamente en la nutrición infantil en los primeros 1.000 días de vida, desde la concepción hasta los 2 años de edad, tiene implicaciones posteriores permanentes e irreversibles» (Dr. Richard Horton, editor jefe de *The Lancet*). ■

Bibliografía

1. Alwan A, ed. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Ginebra: World Health Organization, 2011.
2. Ruemmele FM. Early programming effects of nutrition: life-long consequences? *Ann Nutr Metab* 2001; 58 Supl 2: 5-6.
3. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008; 371: 340-357.
4. Fall CHD. Evidence for the intra-uterine programming of adiposity in later life. *Ann Hum Biol*. 2011; 38: 410-428.
5. Uauy R, Kain J, Corvalán C. How can the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis contribute to improving health in developing countries? *Am J Clin Nutr*. 2011; 94 Supl 6: 1.759-1.764.
6. Patel MS, Srinivasan M. Metabolic programming in the immediate postnatal life. *Ann Nutr Metab*. 2011; 58 Supl 2: 18-28.
7. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002; 31: 1.235-1.239.
8. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001; 60: 5-20.
9. Hanson MA, Low FM, Gluckman PD. Epigenetic epidemiology: the rebirth of soft inheritance. *Ann Nutr Metab*. 2011; 58 Supl 2: 8-15.
10. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE. The impact of early nutrition on the ageing trajectory. *Proc Nutr Soc*. 2014; 73: 298-301.
11. Risnes KR, Vatten LJ, Baker JL, Jameson K, Sovio U, Kajantie E, et al. Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2011; 40: 647-661.
12. Hofman P, Regan F, Cutfield WS. Prematurity-another example of perinatal metabolic programming. *Horm Res*. 2006; 66: 33-39.
13. Risnes KR, Pape K, Bjørngaard JH, Moster D, Bracken MB, Romundstad PR. Premature adult death in individuals born preterm: a sibling comparison in a prospective nationwide follow-up study. *PLoS One*. 2016; 11: e0165051.
14. Godfrey KM, Costello PM, Lillycrop KA. Development, epigenetics and metabolic programming. *Nestle Nutr Ins Workshop Ser*. 2016; 85: 71-80.

15. Gluckman PD, Hanson MA, Mitychell MD. Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation. *Genome Med.* 2010; 2: 14.
16. Godfrey KM, Costello PM, Lillycrop KA. The developmental environment, epigenetic biomarkers and long-term health. *J Dev Orig Health Dis.* 2015; 6: 399-406.
17. Gruszfeld D, Socha P. Early nutrition and health: short- and long-term outcomes. *World Rev Nutr Diet.* 2013; 108: 32-39.
18. Vickers MH. Developmental programming and transgenerational transmission of obesity. *Ann Nutr Metab.* 2014; 64 Supl 1: 26-34.
19. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, De Onis M, et al.; Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2013; 382: 427-451.
20. Victora CG, Hallal PC, Araújo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2008; 37: 704-709.
21. Christian P, Lee S, Donahue Angel M, Adair LS, Arifeen SE, Ashorn P, et al. Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol.* 2013; 42: 1.340-1.355.
22. Bergmann RL, Bergmann KE, Dudenhausen JW. Undernutrition and growth restriction in pregnancy. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2008; 61: 103-121.
23. Cameron N. The biology of growth. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2008; 61: 1-19.
24. Christian P. Micronutrients, birth weight, and survival. *Annu Rev Nutr.* 2010; 30: 83-104.
25. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (2): CD008873.
26. Imdad A, Bhutta ZA. Maternal nutrition and birth outcomes effect of balanced protein-energy supplementation. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26 Supl 1: 178-190.
27. Peña-Rosas JP, De-Regil, LM, Dowswell T, Viteri FE. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (12): CD004736.
28. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (11): CD004905.
29. Tie HT, Xia YY, Zeng YS, Zhang Y, Dai CL, Guo JJ, et al. Risk of childhood overweight or obesity associated with excessive weight gain during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289: 247-257.
30. Zielinsky P, Piccoli AL Jr. Myocardial hypertrophy and dysfunction in maternal diabetes. *Early Hum Dev.* 2012; 88: 273-278.
31. Krishnaveni GV, Venna SR, Hill C, Kehoe S, Karat SC, Fall CH. Intrauterine exposure to maternal diabetes is associated with higher adiposity and insulin resistance and clustering of cardiovascular risk markers in Indian children. *Diabetes Care.* 2010; 33: 402-404.
32. Woo Baidal JA, Cheng ER, Blake-Lamb T, Perkins M, Taveras EM. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2016; 50: 761-779.
33. Dattilo AM, Birch L, Krebs NF, Lake A, Taveras EM, Saavedra JM. Need for early interventions in the prevention of pediatric overweight: a review and upcoming directions. *J Obes.* 2012; 2012: 123023.
34. Adair LS, Fall CH, Osmond C, Stein AD, Martorell R, Ramirez-Zea M, et al.; COHORTS group. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet.* 2013; 382: 525-534.
35. Druet C, Stettler N, Sharp S, Simmons RK, Cooper C, Smith GD, et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26: 19-26.
36. Gale C, Logan KM, Santhakumaran S, Parkinson JRC, Hyde MJ, Modi N. Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95: 656-669.
37. Haschke F, Grathwohl D, Detzel P, Steenhout P, Wagemans N, Erdmann P. Postnatal high protein intake can contribute to accelerated weight gain of infants and increased obesity risk. *Nestle Nutr Ins Workshop Ser.* 2016; 85: 101-109.
38. Butte NF, Fox MK, Briefel RR, Siega-Riz AM, Dwyer JT, Deming DM, et al. Nutrient intakes of US infants, toddlers, and preschoolers meet or exceed dietary reference intakes. *J Am Diet Assoc.* 2010; 110 Supl 12: 27-37.
39. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99: 1.041-1.051.
40. Ziegler EE, Fields DA, Chermousek SD, Steenhout P, Grathwohl D, Jeter JM, et al. Adequacy of infant formula with protein content of 1.6 g/100 kcal for infants between 3 and 12 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61: 596-603.
41. Inostroza J, Haschke F, Steenhout P, Grathwohl D, Nelson SE, Ziegler EE. Low-protein formula slows weight gain in infants of overweight mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59: 70-77.
42. Agostoni C, Baselli L, Mazzoni MB. Early nutrition patterns and diseases of adulthood: a plausible link? *Eur J Int Med.* 2013; 24: 5-10.
43. Fewtrell MS. Can optimal complementary feeding improve later health and development? *Nestle Nutr Ins Workshop Ser.* 2016; 85: 113-123.
44. Dalmau Serra J, Martínez Suárez V. Alimentación complementaria. Alimentación del preescolar, escolar y adolescente. En: Moro Serrano M, Málaga Guerrero S, Madero López L, eds. *Tratado de pediatría*, 11.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2014; 1.047-1.053.
45. Okubo H, Crozier SR, Harvey NC, Godfrey KM, Isiskip HM, Cooper C, et al. Diet quality across early childhood and adiposity at 6 years: the Southampton Women's Survey. *Int J Obes.* 2015; 39: 1.456-1.462.
46. Dalmau J, Moráis A, Martínez V, Peña-Quintana L, Varea V, Martínez MJ, et al. Evaluación de la alimentación y consumo de nutrientes en menores de 3 años. Estudio piloto ALSALMA. *An Pediatr (Barc).* 2014; 81: 22-31.
47. Dalmau J, Peña-Quintana L, Moráis A, Martínez V, Varea V, Martínez MJ, et al. Análisis cuantitativo de la ingesta de nutrientes en niños menores de 3 años. Estudio ALSALMA. *An Pediatr (Barc).* 2015; 82: 255-266.
48. Beauchamp GK, Memella JA. Flavor perception in human infants: development and functional significance. *Digestion.* 2011; 83 Supl 1: 1-6.
49. Sullivan SA, Birch LL. Infant dietary experience and acceptance of solid food. *Pediatrics.* 1994; 93: 271-277.
50. Ventura AK, Woroby J. Early influences on the development of food preferences. *Curr Biol.* 2013; 23: 401R-408R.
51. Coulthard H, Harris G, Emmett P. Delayed introduction on lumpy foods to children during the complementary feeding period affect

- child's food acceptance and feeding at 7 years of age. *Matern Child Nutr.* 2009; 5: 75-85.
52. Yuan WL, Rigal N, Monnery-Patris S, Chabanet C, Forhan A, Charles MA, et al. Early determinants of food liking among 5 y-old children: a longitudinal study from the EDEN mother-child cohort. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2016; 13: 20.
 53. Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev.* 2014; 72: 267-284.
 54. Martorell R, Melgar P, Maluccio JA, Stein AD, Rivera JA. The nutrition intervention improved adult human capital and economic productivity. *J Nutr.* 2010; 140: 411-414.
 55. Grantham-McGregor S, Baker-Henningham H. Review of evidence linking protein and energy to mental development. *Public Health Nutr.* 2005; 8(7A): 1.191-1.201.
 56. Galler JR, Bryce C, Waber DP, Zichlin ML, Fitzmaurice GM, Eaglesfield D. Socioeconomic outcomes in adults malnourished in the first year of life: a 40-year study. *Pediatrics.* 2012; 130: e1-e7.
 57. Walker SP, Chang SM, Powell CA, Grantham-McGregor SM. Effects of early childhood psychosocial stimulation and nutritional supplementation on cognition and education in growth-stunted Jamaican children: prospective cohort study. *Lancet.* 2005; 366: 1.804-1.807.
 58. Martorell R, Horta BL, Adair LS, Stein AD, Richter L, Fall CHD, et al. Weight gain in the first two years of life is an important predictor of schooling outcomes in pooled analyses from five birth cohorts from low- and middle-income countries. *J Nutr.* 2010; 140: 348-354.
 59. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Yan H. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China. *Pediatrics.* 2013; 131: e755-e763.
 60. Murray-Kolb LE, Khatry SK, Katz J, Schaefer BA, Cole PM, LeClerq SC, et al. Preschool micronutrient supplementation effects on intellectual and motor function in school-aged Nepalese children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; 166: 404-410.
 61. Christian P, Morgan ME, Murray-Kolb L, LeClerq SC, Khatry SK, Schaefer B, et al. Preschool iron-folic acid and zinc supplementation in children exposed to iron-folic acid in utero confers no added cognitive benefit in early school-age. *J Nutr.* 2011; 141: 2.042-2.048.
 62. Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26 Suppl 1: 108-117.
 63. Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet.* 2013; 382: 331-337.
 64. Walker SP, Wachs TD, Grantham-McGregor S, Black MM, Nelson CA, Huffman SL, et al. Inequality in early childhood: risk and protective factors for early child development. *Lancet.* 2011; 378: 1.325-1.338.
 65. Drane DL, Logemann JA. A critical evaluation of the evidence on the association between type of infant feeding and cognitive development. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000; 14: 349-356.
 66. Brion MJ, Lawlor DA, Matijasevich A, Horta B, Anselmi L, Araújo CL, et al. What are the causal effects of breastfeeding on IQ, obesity and blood pressure? Evidence from comparing high-income with middle-income cohorts. *Int J Epidemiol.* 2011; 40: 670-680.
 67. Van Lieshout RJ, Taylor VH, Boyle MH. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. *Obes Rev.* 2011; 12: e548-559.
 68. Sjögren YM, Tomicic S, Lundberg A, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E, et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39: 1.842-1.851.
 69. Guarner F, Melagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 361: 512-519.
 70. Bermúdez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotics mechanism of action. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61: 160-174.
 71. López Moriana C, Mach N. Influencia de la gestación, el parto y el tipo de lactancia sobre la microbiota intestinal del neonato. *Acta Paediatr Esp.* 2014; 72: 37-44.
 72. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016; 6: 23129.
 73. Milani C, Mancabelli L, Lugli GA, Duranti S, Turroni F, Ferrario C, et al. Exploring vertical transmission of bifidobacteria from mother to child. *Appl Environ Microbiol.* 2015; 81: 7.078-7.087.
 74. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amari S, Adam R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51: 77-84.
 75. Sanz Y. Gut microbiota and probiotics in maternal and infant health. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94 Supl: 2.000-2.005.
 76. Kawano Y, Morikawa M, Watanabe M, Ohshiba A, Noma T, Oda-jima H. A study of the factors responsible for the development of allergic diseases in early life. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2005; 23: 1-6.
 77. Hendaus MA, Jomha FA, Ehlayel M. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 361-372.
 78. Cook-Mills JM. Maternal influences over offspring allergic responses. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15: 501.
 79. Prescott S, Saffery R. The role of epigenetic dysregulation in the epidemic of allergic disease. *Clin Epigenet.* 2011; 2: 223-232.
 80. Milles EA, Calder PC. Maternal diet and its influence on the development of allergic disease. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45: 63-74.
 81. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008; 121: 183-191.
 82. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 99-110.
 83. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Hoekstra MO, Gerritsen J, et al. Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study. *Thorax.* 2009; 64: 604-609.
 84. Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park YH. Probiotics and atopic dermatitis: an overview. *Front Microbiol.* 2016; 7: 507.
 85. Osborn DA, Sinn JKH. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD006475.
 86. Frei R, Akdis M, O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015; 31: 153-158.