



Artículo Especial

Los primeros 1000 días: una oportunidad para reducir la carga de las enfermedades no transmisibles

The first 1000 days: an opportunity to reduce the burden of noncommunicable diseases

José Manuel Moreno Villares¹, María Carmen Collado², Elvira Larqué^{3,4}, María Rosaura Leis Trabazo^{4,5}, Miguel Sáenz de Pipaon^{6,7} y Luis A. Moreno Aznar^{4,8}

¹Clínica Universidad de Navarra. Madrid. ²Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC). Valencia.

³Departamento de Fisiología. Universidad de Murcia. Instituto de Investigación Biosanitaria de Murcia (IMB-Arrixaca). Murcia. ⁴CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ⁵Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña. ⁶Departamento de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. ⁷Instituto de Salud Carlos III. Red de Salud Materno Infantil y Desarrollo (SAMID). Madrid. ⁸Grupo GENUD (Growth, Exercise, Nutrition and Development). Universidad de Zaragoza. Zaragoza

Resumen

El crecimiento y desarrollo de un individuo está determinado desde la etapa embrionaria por su genética y los factores ambientales con los que interactúa. Los riesgos para la salud infantil y adulta pueden programarse durante las etapas fetal-neonatal y esta programación metabólica precoz puede afectar al desarrollo posterior de enfermedades como la obesidad y otras enfermedades no transmisibles (ENT) asociadas. La vida temprana, por la gran plasticidad que la caracteriza, constituye el momento ideal para intervenir y prevenir el riesgo de ENT (ventana de oportunidad).

Una nutrición óptima durante los primeros 1000 días, que comprende desde la concepción hasta los dos años, es clave para la salud a lo largo de la vida. El rápido crecimiento y desarrollo del organismo y sus funciones durante el embarazo, la lactancia y el niño de corta edad conlleva requisitos nutricionales específicos en cada una de estas etapas.

La microbiota del tracto gastrointestinal desempeña una labor fundamental en la función y el desarrollo del sistema inmune. Las interacciones entre el hospedador y su microbiota intestinal se consideran factores potenciales en la programación temprana de las funciones intestinales, con una evidencia creciente de que las alteraciones de la colonización bacteriana en el neonato se asocian con un mayor riesgo de enfermedad, incluidas las enfermedades alérgicas.

La evidencia científica acumulada muestra que los primeros 1000 días son cruciales para alcanzar el mejor desarrollo y salud a largo plazo, y constituyen un período estratégico en términos de prevención y salud pública.

Palabras clave:

Nutrición temprana.
Enfermedades no transmisibles.
Obesidad.
Enfermedades alérgicas. Microbiota intestinal. Sistema inmune. Embarazo. Lactancia. Salud pública.

Abstract

Growth and development are determined by genetic and environmental factors since the very early embryonic life. Long-term health risks, as obesity and other non-communicable diseases (NCD), could be programmed since these early stages. Early life, characterized by plasticity, is the ideal time to intervene and to prevent the risk of suffering a NCD (window of opportunity).

Optimal nutrition during the first 1,000 days, since conception to the end of the second year of life, has a determinant role for long-term health. Pregnancy, infancy and toddler periods have specific nutritional requirements.

Intestinal microbiota enhances maturation and functioning of the immune system. The interactions between host and intestinal microbiota are potential factors influencing early programming of the intestinal function. Alterations in intestinal colonization are associated to a higher risk of allergic diseases in childhood.

Scientific evidence supports the fact that the first 1,000 days are crucial to achieve a better long-term health and represents a strategic period to intervene under the perspective of prevention and public health.

Key words:

Early nutrition.
Non-communicable disease. Obesity.
Allergic diseases.
Microbiota. Immune system. Pregnancy.
Breastfeeding. Public health.

Recibido: 05/12/2018 • Aceptado: 23/12/2018

Todos los autores han contribuido por igual en la elaboración del manuscrito.

Financiación: Esta publicación ha sido promovida y financiada por el Instituto Danone. El promotor no ha intervenido en el análisis ni en la interpretación de la información, así como tampoco en la redacción del manuscrito y la decisión de enviarlo para su publicación.

Moreno Villares JM, Collado MC, Larqué E, Leis Trabazo MR, Sáenz de Pipaon M, Moreno Aznar LA. Los primeros 1000 días: una oportunidad para reducir la carga de las enfermedades no transmisibles. *Nutr Hosp* 2019;36(1):218-232

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02453>

Correspondencia:

José Manuel Moreno Villares. Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Marquesado de Santa Marta, 1. 28027 Madrid
e-mail: jmorenov@unav.es

INTRODUCCIÓN GENERAL AL CONCEPTO DE PROGRAMACIÓN NUTRICIONAL

La nutrición durante las etapas tempranas de la vida puede influir en el desarrollo y en la aparición de enfermedades en la edad adulta, lo cual tiene importantes implicaciones clínicas y de salud pública (1).

Desde hace años se conocen las consecuencias que a largo plazo conllevan determinados acontecimientos que suceden en etapas tempranas de la vida, incluso en el periodo embrionario-fetal. Dichos acontecimientos pueden actuar de tres formas diferentes: ocasionando un daño directo, induciendo o limitando el desarrollo de una estructura somática o alterando una función fisiológica. En 1991, Lucas propuso que el término “programación” se aplicara cuando un estímulo en un periodo sensible del desarrollo (“periodo crítico”) ocasionase efectos a largo plazo o de por vida en un individuo (2). Desde una perspectiva antropológica, los cambios que se producen durante esos periodos críticos, en respuesta a la acción del ambiente, actuarían como un ajuste del organismo a estos estímulos precoces, con el fin de prepararlo para la exposición al medio que presumiblemente se encontrará después (adaptación biológica). Sin embargo, puede ocurrir que esos cambios puedan tener un sentido contrario a la adaptación o, más frecuentemente, que no sirvan para el ambiente al que realmente el organismo se enfrentará posteriormente (*mismatch*) (3).

En la naturaleza existen numerosos ejemplos que muestran la influencia de los factores ambientales, incluida la alimentación, en la programación precoz de los individuos. La nutrición durante las etapas tempranas es capaz de modular el crecimiento y el desarrollo funcional del organismo y puede ejercer efectos de programación metabólica precoz que perduren a lo largo de la vida (4).

Tras años de investigación en animales, en la que los estudios de McCance fueron pioneros en demostrar los efectos de la programación nutricional (5), los primeros datos en humanos se obtuvieron de estudios epidemiológicos, tanto sobre los efectos de la nutrición temprana en el neurodesarrollo como en el riesgo de enfermar a lo largo de la vida. En este contexto, fueron fundamentales los trabajos del grupo de Barker en los que se observó una asociación entre datos antropométricos al nacimiento y al año de edad y el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular en la edad adulta (6). Estas investigaciones dieron origen al nacimiento de una nueva disciplina científica, en inglés, *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD) (7). El último avance lo constituyen los estudios de intervención en nutrición temprana, en los que se ha observado que actuaciones en esos periodos críticos del desarrollo, en especial en la etapa posnatal inmediata, contribuyen a modificar el crecimiento y la ganancia ponderal a medio y largo plazo (8).

Por tanto, la alimentación de la mujer durante el embarazo y la del niño en los dos primeros años de vida (los primeros 1000 días) resultan cruciales para el desarrollo y la salud en ese momento y en etapas posteriores (9). No se trata de recomendar una “dieta sana” y de aportar una cantidad suficiente de energía para garantizar un crecimiento adecuado, sino de optimizar

el aporte de nutrientes al niño en desarrollo, lo que supondrá una verdadera “programación nutricional temprana”. En esta línea apunta la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Plan de aplicación integral sobre nutrición materna, del lactante y del niño pequeño, en el que se priorizan acciones para conseguir mejorar el desarrollo y la salud de los niños en el mundo antes de 2025 (10).

Adicionalmente, otros factores, entre los que destaca la microbiota intestinal, están cobrando importancia en los últimos años. Así, las interacciones entre esta y el hospedador son factores que potencialmente influyen en la programación temprana de las funciones intestinales y de otros órganos (11). Las alteraciones de la colonización bacteriana del tracto gastrointestinal tras el nacimiento pueden conducir a aumentar el riesgo de enfermedad en edades posteriores (12). Además, una microbiota intestinal saludable favorecerá la función y el desarrollo del sistema inmune del niño (13).

En este documento se revisará cómo los factores relacionados con la alimentación antes de la gestación, durante el embarazo y los dos primeros años de edad modifican el riesgo de desarrollar enfermedades no transmisibles, con especial atención a la obesidad y a la alergia.

EL PROBLEMA DE LAS ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

Las enfermedades no transmisibles (ENT) son enfermedades crónicas no infecciosas que progresan lentamente durante largos periodos de tiempo. Estos trastornos son en gran parte prevenibles y comparten factores de riesgo, determinantes básicos y oportunidades de intervención.

La nutrición temprana, uno de los determinantes más importantes del desarrollo y de la función de órganos y sistemas, es un factor importante para la prevención de las ENT y la mejora de la salud futura.

La obesidad supone un factor metabólico de riesgo para el desarrollo de otras ENT. Se asocia desde la infancia con un mayor riesgo de alteraciones como el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial, problemas musculoesqueléticos, alteraciones del sueño y la diabetes de tipo 2, entre otras. La obesidad infantil es un importante problema de salud pública a nivel mundial (14). En España, la prevalencia de sobrepeso y obesidad se cifra en el 41,3% de los niños de seis a nueve años (42,8% en niños y 39,7% en niñas) (15). En el informe de la OMS *Ending childhood obesity* se señala la oportunidad de realizar intervenciones para la prevención de la obesidad y de otras ENT asociadas durante el periodo de los primeros 1.000 días (16).

Las enfermedades alérgicas, cuya prevalencia no cesa de aumentar, especialmente en niños y adultos jóvenes, suponen también un problema de salud pública mundial. Se considera que un 30-40% de las personas padecen una o más enfermedades alérgicas en el mundo. Esta proporción es similar: uno de cada cuatro individuos está afectado por algún tipo de trastorno alérgico (17).

La inflamación que acompaña a casi todas las ENT sugiere un papel central del sistema inmune en el riesgo y la patogénesis de estas enfermedades. El importante aumento de la frecuencia de enfermedades alérgicas en la infancia, así como de otras enfermedades inmunes, indica la vulnerabilidad específica de este sistema a los cambios ambientales tempranos (18). Al igual que con otras ENT, los factores genéticos no pueden explicar por sí solos el gran incremento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas, por lo que los factores ambientales, como el exceso de higiene, la menor exposición a los agentes infecciosos (19,20), los modernos patrones de alimentación y la contaminación atmosférica (21), parecen desempeñar un papel clave.

La relación entre las enfermedades alérgicas y otras ENT no se ha estudiado profundamente hasta hace relativamente poco tiempo. Algunas de las principales causas reconocidas como responsables del aumento de casos de alergias están emergiendo ahora también como posibles causantes de la epidemia de obesidad. Además, existen varios estudios que sugieren que la obesidad infantil aumenta a su vez el riesgo de asma (22,23) y de alergia a los alimentos (24).

Si bien muchas ENT no se manifiestan hasta la edad avanzada, las enfermedades alérgicas pueden aparecer en los primeros meses de vida (18). Parece existir relación entre la colonización intestinal en el recién nacido y el riesgo de padecer diversas manifestaciones alérgicas (25), lo que podría suponer una oportunidad como estrategia de intervención (26).

La prevención temprana constituye una estrategia prioritaria para reducir la prevalencia de las ENT, ya que no existen tratamientos para sus causas y su incidencia y prevalencia están en aumento. Al igual que la expresión génica puede variar en función del órgano o tejido, también se ve influenciada por los factores ambientales (epigenética), pudiendo provocar cambios estables de gran impacto en la susceptibilidad del individuo a desarrollar ENT (27). Como durante los primeros 1000 días de vida la expresión génica es intrínsecamente flexible, la posibilidad de intervención para prevenir o revertir los cambios epigenéticos en este periodo de mayor plasticidad representa una ventana de oportunidad. La actuación sobre la alimentación en este periodo puede contribuir a disminuir la frecuencia de estas enfermedades (28) (Fig. 1).

LOS PRIMEROS 1000 DÍAS EN LA PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD Y LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

FACTORES PRENATALES

La situación nutricional de la mujer, pero también del varón, en el momento de la concepción influyen en el riesgo de aparición de ENT en la descendencia.

Durante el embarazo, las necesidades de energía aumentan solo un 10% respecto a la ingesta energética antes del embarazo y dicho aporte energético debe obtenerse de alimentos ricos en

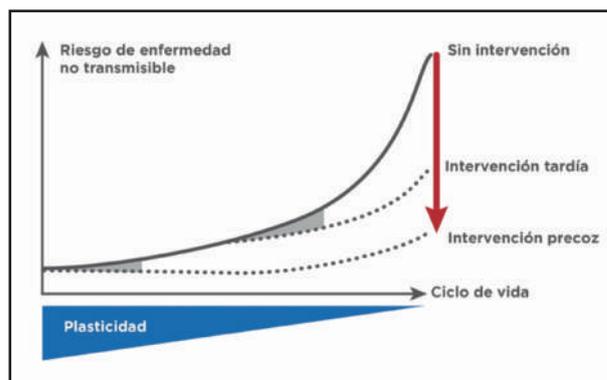


Figura 1.

Evolución de las ENT a lo largo de la vida y oportunidades de intervención (adaptado de Hanson y cols., 2011) (28).

proteínas, vitaminas y minerales. Especialmente en la segunda mitad del embarazo, se debería aumentar la ingesta de frutas y verduras para alcanzar los requerimientos de vitaminas y minerales, y tomar tres o cuatro raciones de lácteos al día, ya que la leche tiene proteínas de alto valor biológico y un alto contenido en calcio, además de contar con otros componentes importantes para el desarrollo como la vitamina D, necesaria para el crecimiento óseo del feto y para la función inmunológica (29).

En España, la suplementación con ácido fólico, hierro y yodo durante el embarazo es una práctica generalizada que permite cubrir de forma adecuada los respectivos requerimientos. Sin embargo, la situación no es la misma para otros nutrientes como los ácidos grasos omega-3, en especial el ácido docosahexaenoico (DHA), y algunos minerales antioxidantes, en los que los depósitos dependen fundamentalmente de la calidad de la dieta materna (30).

FACTORES GESTACIONALES Y OBESIDAD EN LA INFANCIA

Es importante conocer e interpretar adecuadamente la relevancia de los determinantes de la obesidad en las primeras etapas de la vida para desarrollar estrategias saludables desde la etapa prenatal. En España, el 45% de las mujeres en edad reproductiva tienen un exceso de peso (sobrepeso u obesidad), lo que puede aumentar el riesgo de diabetes y eclampsia durante el embarazo y puede contribuir a una mayor adiposidad del recién nacido, contribuyendo a la programación de obesidad en la infancia (31).

El ejemplo más claro de la influencia de los factores gestacionales lo podemos observar entre hermanos nacidos de madres con obesidad antes y después de que la madre se sometiera a una cirugía de *bypass* gastrointestinal para perder peso. Los hijos nacidos tras dicha intervención quirúrgica presentaron menor frecuencia de macrosomía (1,8% vs. 14,8%) y obesidad grave en la adolescencia (11% vs. 35%) que sus hermanos nacidos antes de dicha intervención en la madre (32,33). La obesidad materna representa duplicar el riesgo de tener niños grandes para la edad

gestacional y un riesgo cinco veces mayor de desarrollar obesidad en la adolescencia para los hijos, respecto a embarazadas con normopeso y sus hijos (34).

El peso materno al inicio del embarazo y la ganancia de peso durante el mismo están asociados de forma positiva e independiente con la adiposidad del niño a los cinco años (35,36). En caso de sobrepeso/obesidad al inicio del embarazo, se debe realizar, desde el primer trimestre, una intervención de alimentación y actividad física intentando adaptarse a las ganancias de peso recomendadas. Es importante que la embarazada no pierda peso ni lo gane en demasía. La obesidad del padre, aunque se ha asociado en algunos estudios con la obesidad de los hijos, siempre lo ha hecho en menor grado que la de la madre (37,38).

Es importante destacar que, como recogen los protocolos de la Sociedad Española de Ginecología de 2010 (39), las mujeres con obesidad requieren mayores suplementos de ácido fólico que las que presentan normopeso (40). Además, los niveles en sangre de vitamina D están reducidos en mujeres obesas, ya que al ser liposoluble se distribuye o es secuestrada por el gran reservorio de grasa materno, dejando de estar disponible para su transferencia al feto. Así pues, es importante tener unos niveles de vitamina D apropiados durante el embarazo y más aún si se trata de una embarazada con obesidad.

Otro parámetro estrechamente vinculado con el peso de la madre durante la etapa de embarazo es la realización de actividad física. Se estima que solo un 15% de las mujeres embarazadas siguen las recomendaciones actuales de actividad física. Según una revisión reciente en la base de datos Cochrane, las intervenciones con dieta, ejercicio o ambas ayudan a reducir la ganancia excesiva de peso durante el embarazo (41). Si el ejercicio se hace en el exterior, esto además podría contribuir a mejorar las concentraciones de vitamina D de las embarazadas. La realización de actividad física durante el embarazo reduce significativamente el riesgo de desarrollar diabetes gestacional, que es un factor de riesgo de obesidad infantil (42), y el riesgo de tener niños grandes para la edad gestacional (43). En cuanto a sus efectos a largo plazo sobre el desarrollo de obesidad infantil, se necesitan más estudios y con mayor número de sujetos.

FACTORES GESTACIONALES Y ALERGIAS EN LA INFANCIA

Si bien existe una predisposición genética para el desarrollo de enfermedades alérgicas en el niño, también los factores ambientales a los que está expuesta la madre durante el embarazo pueden condicionar la predisposición a desarrollar alergia en edades tempranas.

La obesidad materna se asocia con mayor riesgo de sibilancias, asma y enfermedad respiratoria en niños (44-46). La causa puede estar relacionada con una programación adversa de las señales inflamatorias Th2 ligadas a la obesidad de la madre (47).

La ingesta de ciertas vitaminas como A, D y E (48) y el consumo de la dieta Mediterránea durante el embarazo (rica en estas

vitaminas antioxidantes) se asocia con menor riesgo de asma en los hijos (49). La vitamina E en el primer trimestre se asocia con mayor función pulmonar en niños de cinco años, lo que apoya la idea de una programación fetal del crecimiento pulmonar en el útero materno (50). Además, países con altos niveles de vitamina E tienden a tener menor prevalencia de asma.

Diversos estudios epidemiológicos asocian concentraciones bajas de vitamina D en embarazadas con un mayor riesgo en el hijo de desarrollar algunas patologías alérgicas como el asma (51). En un metaanálisis reciente, se observó que la suplementación con vitamina D durante el embarazo redujo significativamente el riesgo de asma en niños (RR 0,812; 95% CI 0,67-0,98) (52). Tanto la vitamina D como los ácidos grasos omega-3 contribuyen al balance de respuestas inmunológicas Th1/Th2 (53) y su consumo debe de ser adecuado durante el embarazo.

Además de la nutrición materna, existen otros factores ambientales, como los contaminantes, entre los que destaca el humo del tabaco, que influyen en el desarrollo y la función del sistema inmunitario.

El tabaco es un factor de riesgo asociado claramente con la enfermedad alérgica respiratoria (54,55). Las madres deben evitar fumar durante el embarazo y la lactancia. Además, existen claras evidencias con gran número de estudios y un metaanálisis reciente que indican consistentemente que fumar durante el embarazo se asocia con la obesidad de los hijos (56), lo que podría retroalimentar el riesgo de asma en los niños (57).

LA MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota humana se define como el conjunto de bacterias y otros microorganismos que residen en diferentes nichos del cuerpo humano, como la piel (microbiota cutánea), la boca (microbiota oral), el intestino (microbiota intestinal) o la vagina (microbiota vaginal), entre otros.

En el tracto gastrointestinal, la microbiota está formada por una comunidad bacteriana compleja, dinámica y en equilibrio que juega un papel fundamental en la salud, interviniendo en importantes funciones fisiológicas, metabólicas e inmunológicas del hospedador. A las alteraciones en el equilibrio, la composición y/o la función de la microbiota se las denomina "disbiosis", y esta conlleva un aumento de patógenos y disminución de la diversidad microbiana. Como respuesta a esto, se produce inflamación de bajo grado que puede cronificarse, asociándose a un mayor riesgo de desarrollar ciertas ENT como, por ejemplo, alergias, problemas inflamatorios intestinales, diabetes mellitus tipo 1, obesidad y también trastornos neurológicos y cognitivos (58,59).

MICROBIOTA PERINATAL EN LA PROGRAMACIÓN DE LA SALUD DEL NIÑO

La gestación es un proceso biológico que incluye cambios simultáneos en muchos sistemas fisiológicos (cambios hormonales, ganancia de peso, modulación del sistema inmune, etc.)

de la madre que garantizan el desarrollo fetal, y estos han de estar sincronizados para preservar la salud materna-fetal (60). En paralelo a estos, se producen modificaciones en la composición y diversidad microbiana materna, no solo en la microbiota intestinal sino también en la vaginal y en la de la cavidad oral (60,61). El primer contacto de los recién nacidos con bacterias es a través de la microbiota materna. Diversos estudios han mostrado que existen cepas bacterianas específicas comunes entre el intestino materno, la leche materna y el intestino de los recién nacidos (62), lo que indica la transmisión vertical de las bacterias maternas al neonato. De esta manera, alteraciones en la microbiota materna podrían ser transferidas al neonato durante la gestación, el parto y/o a través de la leche de la madre, favoreciendo el desarrollo de alteraciones en la microbiota del recién nacido y el consecuente efecto en su salud a corto y largo plazo.

Hasta ahora, se pensaba que el ambiente intrauterino era estéril y se había asumido que el inicio de la colonización microbiana comenzaba en el momento del parto. Sin embargo, este concepto está cambiando debido a la detección de ADN de bacterias típicas del tracto intestinal (familias *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Fusobacteria*) en muestras del binomio materno-fetal como la placenta, el cordón umbilical, el líquido amniótico y el meconio procedentes de embarazos sanos (58,60,63-65). Esto implica que bacterias maternas pueden ser transferidas al niño durante todo el periodo perinatal, tanto durante la gestación como en el momento del parto, aunque existen otros estudios que sugieren que la exposición a bacterias durante la gestación es limitada (66).

Por tanto, las bacterias que la madre transfiere a sus hijos tanto durante la gestación como en el parto son claves para la adecuada colonización microbiana y el correcto desarrollo y maduración del sistema inmune. Esta transferencia de microorganismos tiene un gran impacto en una de las etapas más críticas de la vida, pudiendo afectar al riesgo de desarrollar ciertas ENT a corto y largo plazo.

MICROBIOTA POSNATAL. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA COLONIZACIÓN MICROBIANA

La microbiota intestinal neonatal es un complejo ecosistema bacteriano vinculado con la nutrición, el metabolismo y la estimulación del sistema inmune que afecta al desarrollo del niño durante las distintas etapas del crecimiento. La microbiota materna resulta ser el primer inóculo del feto y, tras el nacimiento, esta va aumentando gradualmente en diversidad filogenética para, al final de los tres años de vida, converger hacia una composición semejante a la del adulto.

La colonización microbiana del niño sucede de un modo paralelo con la maduración de su sistema inmunitario y desempeña un importante papel en la fisiología intestinal, así como también en el metabolismo. El establecimiento de la microbiota intestinal es un proceso dinámico, influenciado por factores ambientales tales como el tipo de parto, la exposición a microorganismos del ambiente, el uso de antibióticos, la prematuridad, el tipo de alimentación tanto de la madre como del lactante, así como también el genotipo del hospedador (Fig. 2).

Como se ha visto en la sección anterior, durante la gestación existe relación entre el feto y las bacterias maternas. Sin embargo, la mayor exposición bacteriana ocurre en el momento del parto, cuando el neonato entra en contacto con la microbiota materna y el entorno. Tras el nacimiento, el intestino neonatal es colonizado rápidamente por un consorcio de microorganismos, principalmente de enterobacterias y bacterias acidolácticas como *Lactobacillus spp*, que son posteriormente desplazados por bacterias anaerobias estrictas como *Bifidobacterium* y *Bacteroides spp* (67).

Una vez establecida la microbiota intestinal inicial, la comunidad microbiana continúa su evolución a lo largo del periodo de lactancia y durante la introducción de la alimentación complementaria.

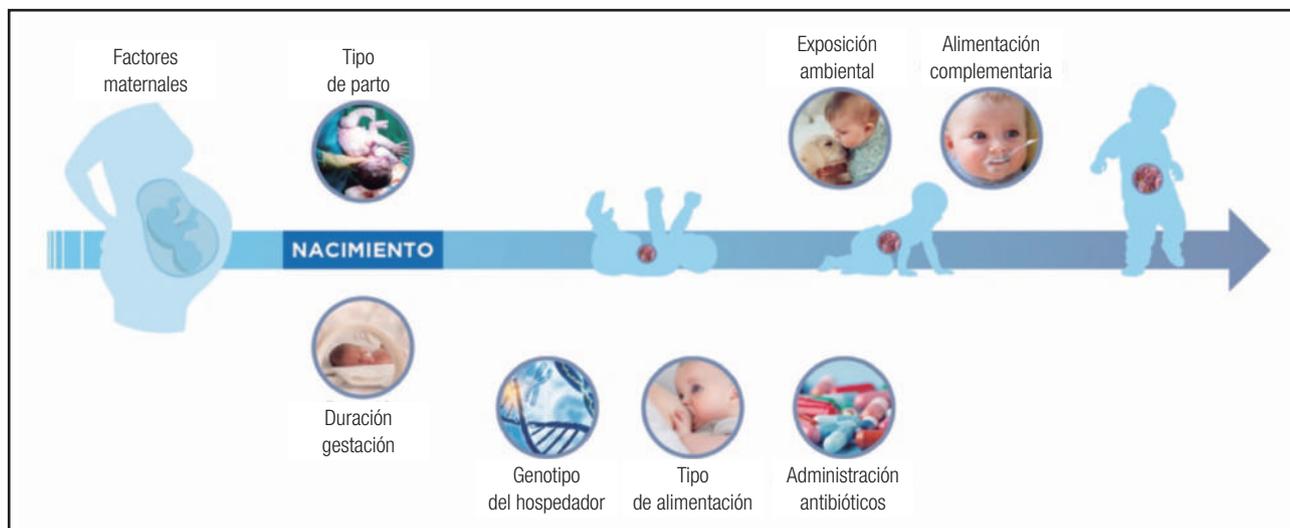


Figura 2.

Factores perinatales que influyen en la colonización y el desarrollo de la microbiota intestinal en el niño. Las alteraciones en los patrones de colonización bacteriana se asocian a un mayor riesgo de desarrollar ciertas enfermedades, incluidas obesidad y enfermedades alérgicas.

Posteriormente, su composición sigue evolucionando al mismo tiempo que el hospedador y aumenta gradualmente en diversidad filogenética para finalmente converger hacia una microbiota que se podría denominar adulta.

MICROBIOTA Y OTROS COMPONENTES DE LA LECHE MATERNA

Entre los diversos factores que rodean al momento del parto y que influyen en el desarrollo y la composición de la microbiota intestinal, adquiere gran importancia el tipo de lactancia que recibe el niño. La leche materna es un alimento complejo y vivo que se adapta a las necesidades del recién nacido y que, además de macro y micronutrientes, incluye componentes inmunológicos, oligosacáridos, bacterias y metabolitos bacterianos, que van a modular la composición de la microbiota intestinal, favoreciendo a su vez el desarrollo del tracto gastrointestinal y del sistema inmune (68).

La leche materna es una fuente de bacterias comensales, mutualistas y potencialmente probióticas que apoyan el proceso de la colonización intestinal neonatal. Se estima que un lactante que ingiera aproximadamente 500-800 ml de leche al día recibe entre 10^5 y 10^7 bacterias (69,70).

A pesar de la gran variabilidad interindividual, la leche de cada mujer tiene una composición bacteriana única, de forma análoga a lo que sucede con la microbiota intestinal de niños y adultos. La microbiota de la leche materna contiene principalmente *Streptococcus* y *Staphylococcus* (71), seguidos por enterobacterias, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus* y *Lactobacillus*, que están entre los primeros colonizadores del intestino del recién nacido, aunque se ha llegado a describir la presencia de unas 700 especies de bacterias en la leche (72). Estudios recientes muestran que recién nacidos alimentados con leche materna poseen en su microbiota intestinal un 27,7% de bacterias de la leche materna y un 10,3% de bacterias procedentes de la piel materna (areola) (73). Este estudio señala la relevancia de las bacterias transmitidas durante la lactancia en el proceso de colonización intestinal neonatal.

Además, hay que tener en cuenta que, al igual que ocurre con otros componentes de la leche de mujer, la composición de su microbiota puede sufrir cambios a lo largo del día y a lo largo del tiempo de lactancia, existiendo también diferencias en función de los individuos, la localización geográfica y otros factores (74).

La leche humana contiene diferentes oligosacáridos que constituyen el tercer componente más abundante de la misma. Se ha descrito que la leche madura de mujer contiene aproximadamente entre 5 y 20 g/L de oligosacáridos. Sus concentraciones varían a lo largo de la lactancia y es en el calostro y la forma temprana de leche donde se encuentran las concentraciones más altas, disminuyendo su concentración total a medida que avanza el curso de lactancia. Los oligosacáridos de la leche materna son carbohidratos complejos, de los que se estima que existen más de 1000 formas diferentes, si bien solo se han descrito más de 200 moléculas. Su presencia es única para los humanos. Poseen

muchas funciones biológicas, incluida la protección contra bacterias y virus patógenos, acción inmunomoduladora, así como una acción prebiótica por su influencia en el crecimiento de bacterias beneficiosas, especialmente de *Bifidobacterias*.

Los compuestos de oligosacáridos más comunes utilizados en la nutrición infantil que tienen efectos prebióticos similares a los alcanzados con la leche materna incluyen galactooligosacáridos de cadena corta (scGOS), fructooligosacáridos de cadena larga (lcFOS) y la combinación de ambos. Los datos clínicos han demostrado que el efecto de esta combinación de prebióticos en el lactante y los primeros años de vida puede favorecer el desarrollo del sistema inmune, lo cual disminuye el riesgo de alergia (75).

MICROBIOTA INTESTINAL E INMUNIDAD

El intestino juega un papel crítico en el desarrollo y mantenimiento del equilibrio del sistema inmune. Al nacer, el sistema inmunitario no está totalmente desarrollado, por lo que es susceptible a infecciones y otras alteraciones como las alergias (76). Las interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema inmune son esenciales en su maduración (77).

La disbiosis se acompaña habitualmente de sobrecrecimiento de bacterias u hongos patógenos y pérdida significativa de diversidad microbiana y grupos de bacterias clave. Estos cambios se asocian a desregulación inmunológica y a una respuesta inflamatoria del hospedador que puede cronificarse y contribuir al desarrollo de ENT. Además de múltiples elementos ambientales, pueden actuar como factores de riesgo de disbiosis la cesárea, por evitar la colonización por *Bifidobacterium spp* en el canal del parto, la rotura prematura de membranas, que aumenta el riesgo de infección perinatal y, por tanto, de estancia en unidades de cuidados intensivos neonatales y uso temprano de antibióticos, la ausencia de lactancia materna y el empleo de antibióticos en los primeros años de vida (78). Los estudios que muestran que los niños que desarrollan una enfermedad alérgica tienen una composición diferente y disbiótica de su microbiota intestinal (79,80) indican la importancia de su equilibrio en la programación inmune.

La modulación de la microbiota intestinal durante los primeros meses de vida, cuando el establecimiento de la microbiota y la maduración del sistema inmune no se han completado aún, brinda una importante oportunidad de intervención en el entrenamiento inmunológico (81). Así, se ha observado que los prebióticos, probióticos y simbióticos, que actúan sobre la microbiota, pueden estimular la inmunidad innata y optimizar el funcionamiento de la inmunidad adquirida (82).

PERIODO DE LACTANCIA EXCLUSIVA

La lactancia materna exclusiva está considerada como el mejor alimento para el neonato. Representa el vínculo materno-filial postnatal más importante y es vehículo de comunicación inmunológico, microbiológico y psicológico entre la madre

y el niño. Organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), la Academia Americana de Pediatría (AAP) o la Asociación Española de Pediatría (AEP) recomiendan la lactancia materna exclusiva y a demanda durante los primeros seis meses de vida. Cuando no es posible la alimentación al pecho, se debe realizar con fórmulas para lactantes.

El impacto positivo de la lactancia materna sobre la reducción del riesgo a padecer enfermedades infecciosas durante el periodo de lactante y en los primeros años de vida es bien conocido (83). Además, un creciente cuerpo de evidencia sugiere que la lactancia juega también un papel relevante en el proceso de la programación de ENT a largo plazo, en especial la protección frente al sobrepeso y la obesidad infantil y frente al desarrollo de enfermedades alérgicas.

PROTECCIÓN FRENTE A LA OBESIDAD

Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en los últimos años sugieren el papel de la lactancia materna como factor protector en la aparición del exceso de peso en la infancia y en la adolescencia (84,85). Un metaanálisis reciente, que recogía los resultados de 25 estudios epidemiológicos que engloban un total de 226.508 participantes, demuestra que la lactancia materna se asocia con una disminución significativa del riesgo de obesidad en la infancia (OR = 0,78, IC 95%, 0,74-0,81). Esta asociación tiene, además, un gradiente ascendente, de tal manera que la protección se incrementa a mayor duración de la misma (86).

Sin embargo, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado reciente contradicen estas observaciones. La intervención consistente en aumentar la duración y la exclusividad de la lactancia materna en 13.557 lactantes seguidos hasta los 16 años de edad no se asoció con un menor riesgo de obesidad al llegar a la adolescencia. Al contrario, la prevalencia de sobrepeso/obesidad fue mayor en el brazo de intervención (87).

Se han propuesto distintos mecanismos plausibles para explicar la relación entre la lactancia materna exclusiva y el menor riesgo de desarrollo de obesidad, como la introducción más tardía de la alimentación complementaria y la menor ingesta energética y proteica. Estos mecanismos podrían estar mediados por una menor liberación de insulina y/u otras hormonas pancreáticas e intestinales en los lactantes amamantados o por el contenido de la leche materna en hormonas y otros factores biológicos, así como la distinta respuesta a los mecanismos de hambre y saciedad cuando se comparan con lactantes alimentados con una fórmula infantil.

Por otro lado, existen estudios que observan que la escasa masa grasa durante el periodo de lactante se asocia con mayores índices de obesidad en la edad adulta. También, que la ganancia de peso excesiva durante ese periodo se asocia con un mayor riesgo de obesidad en la edad pediátrica (88). Si bien puede haber variaciones entre razas o en función del nivel socioeconómico, se ha observado que la asociación es más clara en minorías raciales o niños con menor nivel socioeconómico (89).

PROTECCIÓN FRENTE A LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

La leche humana contiene una variedad de sustancias inmunológicamente activas que incluyen inmunoglobulinas, factores antimicrobianos y leucocitos, así como compuestos con propiedades antiinflamatorias y promotoras de la tolerancia como los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, factor activador de plaquetas e interleucina 10 (90). También contiene agonistas y antagonistas de las respuestas inmunes innatas, incluidos CD-14 y factores que modulan la señalización de receptores *toll-like*. Desde hace algo más de una década se conoce que la leche humana contiene pequeñas glicoproteínas denominadas citocinas. Algunas citocinas como ciertos factores de crecimiento (TGF-beta 1 y 2, esta última la más frecuente en leche materna) pueden proteger frente a problemas inmunológicos (sibilancias, atopia, eccema), mediante su efecto en el desarrollo y mantenimiento del sistema inmune, la producción de IgA y la generación de tolerancia en estudios experimentales y humanos (91). Se desconoce el mecanismo último por el que estos compuestos inmunológicamente activos interactúan con el sistema inmune del recién nacido (92).

Es difícil evaluar el impacto de la lactancia sobre el riesgo de alergia puesto que no es posible llevar a cabo ensayos clínicos específicos. Los datos procedentes de los estudios epidemiológicos publicados no han podido confirmar que la lactancia materna exclusiva durante tres o cuatro meses se asocie a una disminución de la incidencia de eccema, aunque sí a la disminución en la frecuencia de sibilancias de repetición en los dos primeros años de vida (93,94).

A pesar de los numerosos factores biológicos presentes en la leche materna que pueden influir en distintos procesos homeostáticos, como el desarrollo y la reparación de los tejidos, la regulación inmune o el establecimiento de la microbiota, no ha podido demostrarse un efecto preventivo sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas. Se especula que el auge de estas enfermedades es relativamente reciente, de tal modo que un alimento como la leche materna, que se ha ido adaptando a las necesidades del recién nacido a lo largo de la historia de la humanidad, no ha tenido tiempo de modificar su composición en este sentido. Sin embargo, puede modificarse por el ambiente materno. Esta característica abre la posibilidad de actuar en la prevención de la alergia mediante intervenciones en la madre (95).

EL CASO ESPECIAL DE LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

El niño recién nacido prematuro (RNPT) tiene mayores requerimientos nutricionales que el nacido a término. Las consecuencias a corto plazo de una desnutrición son el mayor riesgo de enfermedades infecciosas y de daño pulmonar e intestinal. Una nutrición adecuada implica un mejor neurodesarrollo y crecimiento posterior, así como menor riesgo de desarrollar

diabetes *mellitus* de tipo 1. Dado que una alimentación inadecuada durante los primeros meses de la vida tiene importantes consecuencias fisiológicas y metabólicas en la edad adulta, satisfacer las necesidades nutricionales de los RNPT tendrá efectos positivos en el desarrollo de estos niños a corto y largo plazo.

El objetivo prioritario en la alimentación del RNPT es alcanzar un crecimiento y composición corporal similar al fetal, así como un desarrollo funcional satisfactorio. Se estima que los requerimientos energéticos del RNPT oscilan entre 115-130 kcal/kg/d y las necesidades proteicas, entre 3,5-4 g/kg/d. Se puede llegar hasta los 4,5 g/kg/d, especialmente en menores de 1000 g de peso. En cambio, en el recién nacido a término sano es suficiente un aporte de 1,5 g/kg/d de proteínas, aumentando hasta 2-3 g/kg/d si presenta patología. En resumen, el objetivo en el RNPT es conseguir un equilibrio adecuado entre aporte proteico y energético (3,2-4,1 g/100 Kcal) (96).

Aunque al nacimiento el estado nutricional es variable, la mayoría de los recién nacidos prematuros presentan déficits nutricionales. Es clave que se reconozca que el nacimiento prematuro es una urgencia nutricional y que se debe hacer todo lo posible para evitar déficits. El principio fundamental del soporte nutricional es que la ingesta cubra los requerimientos, asegurando así los mejores resultados. Los recién nacidos más prematuros y graves requieren mayor tiempo para alcanzar una ingesta adecuada (97).

Por otro lado, la influencia de la microbiota sobre el sistema inmune puede conllevar modificaciones en la respuesta inflamatoria y pueden estar asociadas a daños en la mucosa intestinal del recién nacido prematuro.

PREMATURIDAD Y OBESIDAD

Los efectos a largo plazo de la prematuridad tienen cada vez mayor importancia. Se sabe que los niños con menor peso al nacimiento tienen un riesgo aumentado de enfermedad coronaria e ictus (98). El periodo posnatal es crítico para el desarrollo del tejido adiposo. Así, por ejemplo, se ha observado que los niños nacidos prematuros tienen a la edad de adulto joven mayor resistencia insulínica y mayor tensión arterial diastólica y sistólica (99). Aunque los RNPT a la edad del término tienen más masa grasa que los recién nacidos a término, la desnutrición precoz se asocia con peor neurodesarrollo y menor masa grasa a los tres años de edad en recién nacidos prematuros (100). Sin embargo, su rápido crecimiento en los primeros meses de vida se ha asociado con mayor masa grasa entre los seis y los 19 años (101). La nutrición precoz puede programar las concentraciones de leptina y afectar la relación leptina:masa grasa (102). Esta observación no se aplica exclusivamente a los recién nacidos muy prematuros sino también a los prematuros tardíos (103). Estos cambios persisten en la edad adulta y se transmiten a su descendencia, presentando más masa grasa y alteración en su distribución, mayor masa abdominal, al medirla por densitometría dual de rayos X (DEXA) (104).

PREMATURIDAD Y ALERGIA

Los recién nacidos muy prematuros tienen mayor riesgo de padecer enfermedades atópicas más adelante. La suplementación con ácido docosahexanoico a altas dosis reduce la incidencia de rinitis alérgica en estos niños a la edad de 12-18 meses (105). Además, la suplementación con oligosacáridos durante las primeras semanas de vida puede estimular la maduración del sistema inmune y conducir a una menor incidencia de enfermedades alérgicas (106).

INTRODUCCIÓN DE LA ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA

El primer año de vida es un periodo de máximo crecimiento y desarrollo de los distintos aparatos y sistemas y, por tanto, de riesgo nutricional. La evolución de la alimentación del niño en este periodo está condicionada fundamentalmente por su curva de crecimiento y por el desarrollo de su aparato digestivo, renal y sistema nervioso. Las recomendaciones actuales sitúan la introducción de la alimentación complementaria nunca antes del cuarto mes (semana 17) y preferiblemente alrededor del sexto mes (no posterior). El motivo por el que se deben introducir en este momento los alimentos sólidos y líquidos, distintos de la leche, es fundamentalmente nutricional. La leche materna continúa siendo el alimento principal, pero no suficiente para cubrir las necesidades de macro y micronutrientes. Todos estos factores marcan una impronta metabólica que va a condicionar la salud del niño a corto, medio y largo plazo. La introducción de la alimentación complementaria es una ventana de oportunidad para la promoción de la salud que, además, podemos modular con facilidad.

INTRODUCCIÓN DE LA ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA Y RIESGO DE OBESIDAD

Los desencadenantes del sobrepeso y la obesidad infantil son muy complejos. Existe controversia sobre si el momento de introducción de la alimentación complementaria guarda relación o no con el riesgo de sobrepeso u obesidad en la infancia. Una revisión sistemática realizada por Pearce y cols., así como el estudio realizado por Fewtrell y cols., establecieron que una introducción temprana de alimentos sólidos (≤ 4 meses de edad) puede dar como resultado un aumento en el IMC (107,108). Sin embargo, en un reciente estudio, la introducción de la alimentación complementaria antes de los cuatro meses se asoció positivamente con los niveles de masa grasa en niños franceses de cinco años, pero no en los niños procedentes de los otros tres países europeos que participaban en el estudio (el Reino Unido, Grecia y Portugal) (109). Por otra parte, Wang y cols. no observaron una relación significativa entre retrasar la introducción de la alimentación complementaria después de los seis meses de edad y el sobrepeso u obesidad durante la infancia (110).

Con respecto a la forma de introducir la alimentación complementaria, se postulaba que la alimentación dirigida por el lactante

(*baby led weaning*) podría fomentar una autoalimentación con autorregulación energética por el propio lactante, reduciendo así el riesgo de obesidad. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado realizado recientemente no objetivó diferencias significativas en el riesgo de obesidad en función del modo de hacer la introducción de la alimentación complementaria (111).

No se ha encontrado relación entre el desarrollo de la obesidad y la ingesta de algún tipo específico o grupos de alimentos durante el periodo de introducción de la alimentación complementaria. A la hora de realizar una intervención nutricional en lactantes, es importante tener en cuenta las creencias nutricionales y la dinámica familiar, así como su nivel socioeconómico y educativo (112).

Entre las diversas recomendaciones nutricionales, la correspondiente a limitar el consumo de proteínas durante la etapa de la alimentación complementaria podría constituir un enfoque potencialmente importante para reducir el riesgo de sobrepeso y obesidad en la infancia. Pearce y cols., en una revisión sistemática, concluyen que la ingesta alta de energía y proteínas, particularmente proteína láctea, durante el periodo de alimentación complementaria se asocia con un aumento del índice de masa corporal (IMC) infantil, especialmente en el segundo año de vida (113).

Del mismo modo, Braun y cols. concluyen que una mayor ingesta de proteínas en el primer año de vida, especialmente proteínas animales, se asocia con una mayor altura, peso e IMC en la infancia hasta los nueve años de edad (114). Weber y cols. compararon grupos de lactantes que en el primer año de vida se alimentaban con leche de fórmula con alto o bajo contenido proteico (leches de inicio de 3,0 vs. 1,78 g/100 kcal; leches de continuación de 4,57 vs. 2,28 g/100 kcal), y observaron un mayor IMC y un riesgo de obesidad 2,43 veces mayor al inicio de la edad escolar en el grupo que consumió fórmulas con un alto contenido proteico (115).

En la misma línea, un estudio reciente concluyó que la ingesta de un porcentaje de proteínas del 15-20% de la dieta a los 12 meses, así como un consumo de leche de fórmula de 600 ml a los ocho meses, en comparación con lactancia materna, se asociaba con un mayor peso a los diez años de edad (116). Por tanto, se aboga por promocionar la continuidad de la lactancia materna o una fórmula de continuación baja en proteínas (1,8-2,5 g proteína/100 kcal) (117) hasta cumplir el año de edad (118).

Otra recomendación nutricional importante se centra en la introducción de una alimentación variada, especialmente en el momento de la incorporación a la mesa familiar, y donde el papel de los padres en el desarrollo de preferencias alimentarias saludables en sus hijos es fundamental. En este periodo deben evitarse los productos bajos en grasas, ya que los alimentos con un contenido de grasa más bajo pueden contener una concentración más elevada de azúcar (119). Faith y cols. observan una asociación positiva entre la ingesta de zumos de frutas y el aumento de la adiposidad (120). Tras el destete, se debe fomentar la ingesta de grasas adecuadas en la dieta que no se ha visto asociada con un incremento en el riesgo de obesidad (121-123).

INTRODUCCIÓN DE LA ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA Y RIESGO DE ALERGIA

En relación con el desarrollo de alergia alimentaria, mientras que las estrategias anteriores de prevención de la alergia a los alimentos se basaron en evitar la ingesta de alimentos alérgicos en la infancia, el paradigma actual está cambiando de la "evitación" a la "exposición controlada" (124).

Se ha visto que hay niños sensibilizados a alimentos antes de una ingesta conocida de los mismos (125). En estudios observacionales se ha sugerido que la sensibilización ocurre a través de la piel, especialmente en niños con dermatitis atópica, debido a defectos de la barrera cutánea. Estos estudios parecen indicar que la introducción oral temprana de alimentos alérgicos podría promover la tolerancia a los mismos (126). Las investigaciones futuras deben centrarse en estrategias para prevenir la sensibilización a alérgenos alimentarios en la vida temprana antes de la introducción de la alimentación complementaria (125).

Adicionalmente, se debe tener presente el hecho de que, en determinadas situaciones, los niños con alergia alimentaria pueden presentar problemas nutricionales, sobre todo derivados de una evitación del alimento, especialmente antes del diagnóstico, al no recibir un adecuado consejo nutricional (127).

ALIMENTACIÓN DEL NIÑO DE CORTA EDAD. ESTILOS DE VIDA SALUDABLE

El niño de uno a tres años se encuentra en una etapa de transición entre el periodo de crecimiento rápido del lactante y el periodo de crecimiento estable del escolar. Además de un crecimiento sostenido, es un periodo madurativo sobre todo en las funciones psicomotoras, en especial la marcha y el lenguaje. En este periodo se inician los hábitos sociales y se adquieren las costumbres familiares. Respecto a la alimentación, además de ampliar su experiencia en sabores y texturas comienzan a establecer sus preferencias.

Las necesidades energéticas son menores al entretenerse el crecimiento y, por tanto, su ingesta disminuye, lo que puede dar la sensación de que comen poco. Su patrón de alimentación diario puede ser irregular, variando las cantidades de una comida a otra o de un día a otro, pero bastante constante cuando se estudian periodos más prolongados.

En la tabla I puede observarse la progresión por parte del niño desde el inicio de la alimentación complementaria hasta la incorporación a la dieta familiar (128).

NECESIDADES NUTRICIONALES DEL NIÑO DE CORTA EDAD

Los niños de uno a tres años tienen necesidades nutricionales específicas diferentes a las de la edad adulta. Su dieta ha de cubrir requerimientos determinados de nutrientes como proteínas, lípidos, hierro y vitamina D, entre otros.

Tabla I. Guía práctica sobre la cantidad y frecuencia de comidas en niños de 9-23 meses, además de la lactancia (en el caso de lactancia materna, a demanda) (modificado de OMS, 2010) (128)

| Edad | Energía necesaria por día además de la leche | Textura | Frecuencia | Cantidad de alimentos en cada comida |
|-------------|--|---|--|--------------------------------------|
| 9-11 meses | 300 kcal/d | Alimentos finamente triturados o aplastados y alimentos que el niño pueda coger con la mano | 3-4 comidas por día Pueden ofrecerse 1-2 tomas pequeñas más | ½ vaso o taza ½ plato de 250 ml |
| 12-23 meses | 550 kcal/día | Comida de la familia Si es necesario, chafar o aplastar | 3-4 comidas por día Pueden ofrecerse 1-2 tomas pequeñas más | ¾ de vaso o taza o plato de 250 ml |

Se dispone de algunos estudios que muestran la ingesta real de nutrientes entre los niños de uno a tres años en nuestro medio. En el estudio Enkid (incluye niños de uno a tres años, además de otros rangos de edad), se observó que el grupo de dos a cinco años ingiere una cantidad de proteínas muy alta (65 g/día), una dieta deficitaria en vitaminas D y E y una ingesta menor de la necesaria de otras vitaminas y minerales, como el hierro (129). El estudio ALSALMA muestra resultados similares en niños con edades entre uno y tres años y en él se observa una elevada ingesta proteica y deficiencias en minerales y vitaminas, principalmente en vitamina D (130, 131). Alimentos diseñados para este grupo de edad, como las leches de crecimiento, son una opción útil para paliar estas deficiencias cuando no se consigue con una dieta variada (132).

ACTITUDES DE LOS PADRES FRENTE A LA ALIMENTACIÓN DE SUS HIJOS

El establecimiento de prácticas alimentarias saludables desde edades tempranas promueve patrones de alimentación permanentes que tienen un papel preventivo en la aparición de enfermedades crónicas como la obesidad (133). Existen factores de conducta y ambientales que se han asociado a un patrón de ingesta obesogénico en los niños pequeños. Algunos de estos factores proceden de los propios niños, como, por ejemplo, las elecciones inadecuadas de los alimentos por falta de supervisión parental. Sin embargo, otros proceden de los padres u otras personas del entorno e incluyen un modelo negativo (autoritario, permisivo o negligente) frente al positivo (autoridad responsable) en el que se comparten hábitos saludables, junto a falta de conocimientos y/o de tiempo y al uso de la comida como recompensa. En este contexto, otros factores como las influencias sociales y culturales juegan también un papel en el desarrollo de hábitos alimentarios obesogénicos en este grupo de edad (134, 135).

El objetivo de lograr prácticas alimentarias saludables a través de la alimentación complementaria óptima depende no solamente de con qué se alimenta al niño, sino también de cómo, cuándo, dónde y quién lo alimenta. Los estudios del comporta-

miento han revelado que un estilo más activo de alimentación puede mejorar la ingesta de los alimentos. Así, el término de "alimentación perceptiva" se emplea para describir que el cuidador o cuidadora actúa en respuesta a las señales del niño (atención, hambre/saciedad, etc.). La literatura más reciente pone en evidencia la influencia del modelo parental en el cómo y el qué comen los niños (136), así como las propias características psicosociales de las madres (137). En la práctica se observa que las madres usan una variedad importante de claves a la hora de guiar las prácticas alimentarias de sus hijos, muchas de ellas no relacionadas con buenos hábitos alimentarios y muy influidas por factores tanto familiares como culturales (138). Aunque son las madres las principales responsables en la tarea de alimentar a los niños pequeños, el papel de los padres es también importante y creciente a medida que el niño tiene más edad (139).

La participación de padres y educadores de niños de corta edad en programas educativos basados en una alimentación perceptiva, en respuesta a las actitudes de cada niño y orientados a ofrecer frecuentemente alimentos frescos, de temporada y de proximidad y en el entorno de la mesa familiar, se relaciona con hábitos más saludables en los niños que se mantienen, al menos, durante toda la edad infantil (140).

INVESTIGACIONES DE FUTURO Y OPORTUNIDADES DE ACTUACIÓN

La identificación de los factores de riesgo durante el embarazo (elevado IMC antes de la concepción, excesiva ganancia de peso durante el embarazo, diabetes gestacional, tabaquismo) y la infancia temprana (peso elevado al nacimiento, ganancia excesiva de peso, patrón de sueño, interacción madre-niño, introducción muy temprana o muy tardía de la alimentación complementaria) es clave para establecer intervenciones precoces enfocadas a esos factores modificables (141).

Algunos autores han propuesto una serie de prácticas o recomendaciones que ayudarían a minimizar el riesgo de obesidad (121):

1. Modificar los hábitos dietéticos de los padres, en especial de la madre, encaminados a tener un IMC preconcepcional

adecuado y una ganancia de peso correcta a lo largo del embarazo.

2. Reducir el número de cesáreas. El nacimiento por cesárea se ha asociado con un aumento en el riesgo de sobrepeso y obesidad en la descendencia (142).
3. Existe una relación directa entre la ganancia de peso en los dos primeros años de vida y el riesgo de obesidad en la infancia tardía. Los primeros años son el momento en el que se establecen conductas fundamentales en relación con la alimentación, los hábitos de sueño y la actividad física. Conocer, además, los cambios en la composición corporal (adiposidad, masa magra) en este periodo y qué los motiva ayudaría a señalar áreas de intervención basadas en datos científicos.
4. La lactancia materna se asocia de forma consistente con un efecto protector frente a la obesidad.
5. La introducción de la alimentación complementaria no debe ser nunca antes del cuarto mes y, en la medida de lo posible, alrededor del sexto mes. El uso de alimentos con alto contenido en energía y en proteínas se asocia a un IMC mayor durante la edad infantil. Limitar la cantidad de proteínas de origen animal en los dos primeros años de vida es una buena recomendación.
6. La apetencia por las frutas y las verduras comienza pronto. Su consumo se asocia a menor riesgo de obesidad. Estrategias como ofrecer una variedad amplia de frutas y verduras en el primer año, la exposición repetida y un estilo de alimentación perceptiva, teniendo en cuenta las respuestas del lactante, facilitan su consumo.
7. Los hábitos de alimentación se desarrollan muy pronto en la vida del niño y son el resultado de la interacción entre la predisposición genética, las respuestas a la comida y las preferencias, pero sobre todo, las influencias ambientales. Las actitudes de los padres ante la alimentación de sus hijos es, quizá, el factor que más influye en el establecimiento de una conducta alimentaria.
8. Garantizar un consumo de grasas suficiente en este periodo. Se debe evitar el consumo de productos bajos en grasas durante el periodo de alimentación complementaria, pues una dieta baja en grasas se asocia a un rebote adiposo más temprano y obesidad posteriormente (143).
9. Los padres deben actuar como modelo. El ambiente familiar en las comidas influye de modo importante en los patrones de consumo de los niños y proporciona una herramienta imprescindible para establecer hábitos saludables. En esa "mesa familiar" deben excluirse las pantallas de televisión y otros dispositivos con imágenes.
10. Estas medidas se acompañan de la promoción de la actividad física y un tiempo de sueño suficiente (144).

También este periodo es clave en la prevención de las enfermedades alérgicas. Esta influencia se puede producir en parte de forma indirecta, ya que existe una relación directa entre obesidad y riesgo de asma y/o alergia alimentaria (145). Aunque el interés radica en conocer cómo los cambios metabólicos de la obesidad pueden influir en el riesgo de alergia, hay que recordar que

los efectos de la obesidad actúan ya desde antes del nacimiento. En los hijos de madres con obesidad, los niveles de adipocinas en sangre de cordón pueden influir en el riesgo de sibilancias en la descendencia (146), pero también de forma directa a través de la microbiota intestinal y, en el caso de la lactancia materna, a través de las sustancias inmunológicamente activas que contiene. La leche humana contiene inmunoglobulinas, enzimas antimicrobianas, leucocitos, compuestos antiinflamatorios y también otros inductores de la tolerancia. Sin embargo, no se ha podido demostrar una relación simple entre la existencia de estos compuestos y el estado atópico de la madre o del niño (147).

La colonización intestinal del recién nacido, influida por factores prenatales, durante el parto y posnatales, tiene también una gran trascendencia en el desarrollo del sistema inmune y, por tanto, en el riesgo de alergia (148). El papel de la microbiota endógena en la aparición de la alergia, bajo la hipótesis de la higiene, se apoya en la correlación positiva entre factores ambientales que afectan a la microbiota intestinal y las manifestaciones alérgicas (por ejemplo, el parto por cesárea o el uso de antibióticos en edades tempranas) (149). Los niños que desarrollan una enfermedad alérgica tienen diferente composición de la microbiota intestinal en los primeros años de vida (150,151). La modulación de la microbiota constituye la base para la intervención dietética y abre nuevas posibilidades en el manejo de enfermedades en las que la disbiosis microbiana desempeña un papel relevante (81).

CONCLUSIONES

Actualmente, la evidencia científica disponible sugiere que en las etapas tempranas de la vida se establece la base para la salud a lo largo de la misma. El desarrollo de un individuo está determinado no solo por la herencia genética, sino principalmente por la interacción de sus genes con el medio ambiente. Estudios epidemiológicos muestran que tanto un ambiente pregestacional y gestacional como perinatal adverso, de acuerdo con la teoría de la programación metabólica temprana, pueden alterar los patrones fisiológicos y estructurales de desarrollo en el periodo fetal-neonatal, lo que induce cambios en la susceptibilidad a desarrollar enfermedad a corto, medio y largo plazo.

En este informe se ha descrito cómo acontecimientos que suceden durante los primeros 1000 días de vida, desde la concepción del niño hasta los dos años de edad, pueden afectar el riesgo de desarrollar enfermedades, y en particular la obesidad infantil, auténtico problema de salud pública que constituye un factor de riesgo para el desarrollo de otras ENT.

Además, este periodo pre y perinatal de los primeros 1000 días constituye una ventana de oportunidad única para intervenir en la prevención de las ENT, dado que la plasticidad disminuye rápidamente con la edad. Optimizar el estado nutricional de la madre antes y durante el embarazo, así como la nutrición del lactante y del niño de corta edad, es clave para ayudar a aliviar la carga de las ENT en las próximas generaciones.

Las interacciones entre el hospedador y la microbiota intestinal tienen el potencial de influir en la programación temprana

de las funciones intestinales. La microbiota intestinal juega un papel importante en la función y el desarrollo del sistema inmune y constituye la principal fuente de exposición microbiana. La colonización del intestino sucede de un modo paralelo con la maduración del sistema inmunitario. Alteraciones en los patrones de colonización bacteriana se asocian a un mayor riesgo de desarrollar ciertas enfermedades, incluidas las alergias, cuya prevalencia no cesa de aumentar en niños y jóvenes. Por tanto, optimizar la colonización intestinal temprana puede ser una oportunidad para apoyar una salud óptima durante los primeros años de vida e influir en la salud futura.

En resumen, todos los profesionales al cuidado de los niños deben fomentar que las madres, los lactantes y los niños pequeños tengan una alimentación adecuada y optimizada en esos primeros 1000 días. En esa tarea deben participar también las autoridades, promocionando políticas que garanticen el acceso a una nutrición adecuada en calidad y cantidad durante esos periodos críticos, con el fin de alcanzar el mejor desarrollo y salud a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Lucas A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Arch Dis Child* 1994;71(4):288-90.
- Lucas A. Programming by early nutrition. En: *The childhood environment and adult disease*. Wiley, Chichester Ciba Foundation Symposium 156; 1991. pp. 38-55.
- Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr* 1998;128:401S-6S. DOI: 10.1093/jn/128.2.401S
- Koletzko B. Early nutrition and its later consequences: new opportunities. *Adv Exp Med Biol* 2005;569:1-12.
- McCance RA. Food growth and time. *Lancet* 1962;2:271-2.
- Barker DJP. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938-41.
- Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med* 2009;27(5):358-68. DOI: 10.1055/s-0029-1237424
- Koletzko B, Brands B, Grote V, Kirchberg FF, Prell C, Rzehak P, et al. Long-term health impact of early nutrition: the power of programming. *Ann Nutr Metab* 2017;70:161-9. DOI: 10.1159/000477781
- Vaivada T, Gaffey MF, Bhutta ZA. Promoting early child development with interventions in health and nutrition: a systematic review. *Pediatrics* 2017;140(2):e20164308. DOI: 10.1542/peds.2016-4308.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Plan de aplicación integral sobre nutrición materna, del lactante y del niño pequeño. Ginebra: OMS; 2014. Último acceso el 24 de agosto de 2018. Disponible en http://www.who.int/nutrition/publications/CIP_documento/es/
- Kaplan JL, Walker WA. Early gut colonization and subsequent obesity risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15(3):278-84. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32835133cb
- Bedford Russell AR, Murch SH. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? *Br J Obstet Gynaecol* 2006;113(7):758-65. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00952.x
- Nauta AJ, Ben Amor K, Knol J, Garssen J, Van der Beek EM. Relevance of pre- and postnatal nutrition to development and interplay between the microbiota and metabolic and immune systems. *Am J Clin Nutr* 2013;98(2):586S-93S. DOI: 10.3945/ajcn.112.039644
- World Health Organization (WHO). Global strategy on diet, physical activity and health: childhood obesity and overweight. Ginebra: WHO. Último acceso el 24 de agosto de 2018. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>
- Estudio ALADINO 2015. Último acceso el 24 de agosto de 2018. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Estudio_ALADINO_2015.pdf
- World Health Organization (WHO). Commission on Ending Childhood Obesity. Ginebra: WHO; 2016. Último acceso el 23 de septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echo-report/en/>
- Organización Mundial de la Alergia (WAO). Libro Blanco de la Alergia de la WAO 2011-2012. Último acceso el 24 de agosto de 2018. Disponible en: http://www.worldallergy.org/publications/wao_white_book.pdf
- Prescott SL. Early nutrition as a major determinant of "immune health": implications for allergy, obesity and other non-communicable diseases. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2016;85:1-17. DOI: 10.1159/000439477
- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.
- Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev Immunol* 2001;1:69-75.
- Martino D, Prescott SL. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 2011;139:640-47. DOI: 10.1378/chest.10-1800
- Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:514-21.
- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martínez FD. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1344-9.
- Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1163-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.12.1126
- Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy* 2014;44(6):842-50. DOI: 10.1111/cea.12253
- Sozańska B. Microbiome in the primary prevention of allergic diseases and bronchial asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018. pii: S0301-0546(18)30076-4. DOI: 10.1016/j.aller.2018.03.005
- Feinberg AP. The key role of epigenetics in human disease prevention and mitigation. *N Engl J Med* 2018;378:1323-34. DOI: 10.1056/NEJMr1402513
- Hanson M, Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;106(1):272-80. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2010.12.008
- Early nutrition project. Último acceso el 24 de agosto de 2018. Disponible en: <http://www.project-earlynutrition.eu/eneu/index.php?site=recommendations>
- López-Rodríguez MJ, Sánchez-Méndez IJ, Sánchez-Martínez MC, Caldera-Domínguez M. Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y Recomendaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010;34:117-28.
- Día de la Lucha contra la Obesidad 2016. Último acceso el 19 de octubre de 2018. Disponible en: https://www.seedo.es/images/site/notasprensa/SEEDO_NP_Embarazo_y_obesidadDef.pdf
- Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4275-83. DOI: 10.1210/jc.2009-0709
- Kral JG, Biron S, Simard S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics* 2006;118(6):e1644-9.
- Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2011;12(7):525-42. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00867.x
- Jacota M, Forhan A, Saldanha-Gomes C, Charles MA, Heude B. Maternal weight prior and during pregnancy and offspring's BMI and adiposity at 5-6 years in the EDEN mother-child cohort. *Pediatr Obes* 2017;12(4):320-9. DOI: 10.1111/ijpo.12145
- Hinkle SN, Sharma AJ, Swan DW, Schieve LA, Ramakrishnan U, Stein AD. Excess gestational weight gain is associated with child adiposity among mothers with normal and overweight prepregnancy weight status. *J Nutr* 2012;142:1851-8. DOI: 10.3945/jn.112.161158
- Gaillard R, Rifas-Shiman SL, Perng W, Oken E, Gillman MW. Maternal inflammation during pregnancy and childhood adiposity. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:1320-7. DOI: 10.1002/oby.21484
- Sørensen Tia, Ajslev TA, Ångquist L, Morgen CS, Ciuchi IG, Davey Smith G. Comparison of associations of maternal peri-pregnancy and paternal anthropometrics with child anthropometrics from birth through age 7 y assessed in the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr* 2016;104:389-96. DOI: 10.3945/ajcn.115.129171

39. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolos asistenciales en Obstetricia. Control prenatal del embarazo normal. SEGO; 2010.
40. McMahon DM, Liu J, Zhang H, Torres ME, Best RG. Maternal obesity, folate intake, and neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2013;97(2):115-22. DOI: 10.1002/bdra.23113
41. Muktabhant B, Lawrie TA, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD007145. DOI: 10.1002/14651858.CD007145.pub3
42. Tobias DK, Zhang C, Van Dam, RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:223-9. DOI: 10.2337/dc10-1368
43. Da Silva SG, Ricardo LI, Evenson KR, Hallal PC. Leisure-time physical activity in pregnancy and maternal-child health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Sports Med* 2017;47:295-317. DOI: 10.1007/s40279-016-0565-2
44. Ekström S, Magnusson J, Kull I, Lind T, Almqvist C, Melén E, et al. Maternal body mass index in early pregnancy and offspring asthma, rhinitis and eczema up to 16 years of age. *Clin Exp Allergy* 2015;45(1):283-91. DOI: 10.1111/cea.12340
45. Guerra S, Sartini C, Méndez M, Morales E, Guxens M, Basterrechea M, et al. Maternal prepregnancy obesity is an independent risk factor for frequent wheezing in infants by age 14 months. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013;27(1):100-8. DOI: 10.1111/ppe.12013
46. Leermakers ET, Sonnenschein-van der Voort AM, Gaillard R, Hofman A, De Jongste JC, Jaddoe VW, et al. Maternal weight, gestational weight gain and preschool wheezing: the Generation R Study. *Eur Respir J* 2013;42(5):1234-43. DOI: 10.1183/09031936.00148212
47. Rizzo GS, Sen S. Maternal obesity and immune dysregulation in mother and infant: a review of the evidence. *Paediatr Respir Rev* 2015;16(4):251-7. DOI: 10.1016/j.prrv.2014.10.005
48. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):724-33. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.001
49. García-Marcos L, Castro-Rodríguez JA, Weinmayr G, Panagiotakos DB, Priftis KN, Nagel G. Influence of Mediterranean diet on asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:330-8. DOI: 10.1111/pai.12071
50. Turner SW, Campbell D, Smith N, Craig LC, McNeill G, Forbes SH, et al. Associations between fetal size, maternal [alpha]-tocopherol and childhood asthma. *Thorax* 2010;65:391-7. DOI: 10.1136/thx.2008.111385
51. Larqué E, Morales E, Leis R, Blanco-Carnero JE. Maternal and foetal health implications of vitamin D status during pregnancy. *Ann Nutr Metab* 2018;72(3):179-92. DOI: 10.1159/000487370
52. Vahdaninia M, Mackenzie H, Helps S, Dean T. Prenatal intake of vitamins and allergic outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:771-8. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.024
53. Lee HS, Barraza-Villarreal A, Hernández-Vargas H, Sly PD, Biessy C, Ramakrishnan U, et al. Modulation of DNA methylation states and infant immune system by dietary supplementation with omega-3 PUFA during pregnancy in an intervention study. *Am J Clin Nutr* 2013;98:480-7. DOI: 10.3945/ajcn.112.052241
54. Balte P, Karmaus W, Roberts G, Kurukulaaratchy R, Mitchell F, Arshad H. Relationship between birth weight, maternal smoking during pregnancy and childhood and adolescent lung function: a path analysis. *Respir Med* 2016;121:13-20. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.010
55. Dotterud CK, Storrø O, Simpson MR, Johnsen R, Øien T. The impact of pre- and postnatal exposures on allergy related diseases in childhood: a controlled multicentre intervention study in primary health care. *BMC Public Health* 2013;8:13:123. DOI: 10.1186/1471-2458-13-123.
56. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2008;32(2):201-10. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803760.
57. Castro-Rodríguez JA, Forno E, Rodríguez-Martínez CE, Celedón JC. Risk and protective factors for childhood asthma: what is the evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(6):1111-22. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.05.003
58. Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJF. The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero? *Pediatr Obes* 2017;12(Suppl 1):3-17. DOI: 10.1111/ijpo.12217
59. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015;26:26050. DOI: 10.3402/mehd.v26.26050
60. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front Microbiol* 2016;14:7:1031. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01031
61. Younes JA, Lievens E, Hummelen R, Van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends Microbiol* 2018;26(1):16-32. DOI: 10.1016/j.tim.2017.07.008
62. Ferretti P, Pasoli E, Tett A, Asnicar F, Gorfer V, Fedi S, et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2018;24(1):133-45. DOI: 10.1016/j.chom.2018.06.005
63. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. Planting the seed: origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota. *Crit Rev Microbiol* 2017;43(3):352-69. DOI: 10.1080/1040841X.2016.1211088
64. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med* 2016;22(7):713-22. DOI: 10.1038/nm.4142
65. Peizer E, Gómez-Arango LF, Barrett HL, Nitter MD. Review: maternal health and the placental microbiome. *Placenta* 2017;54:30-7. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.12.003
66. Pérez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 2017;5(1):48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4
67. Thompson-Chagoyan OC, Vieites JM, Maldonado J, Edwards C, Gil A. Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy - A Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(2 Pt 2):e394-400. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2009.00961.x
68. Eriksen KG, Christensen SH, Lind MV, Michaelsen KF. Human milk composition and infant growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;21(3):200-6. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000466
69. Heikkilä MP, Saris PEJ. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol* 2003;95:471-8.
70. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr* 2003;143:754-8.
71. Fitzstevens JL, Smith KC, Hagadorn JI, Caimano MJ, Matson AP, Brownell EA. Systematic review of the human milk microbiota. *Nutr Clin Pract* 2017;32(3):354-64. DOI: 10.1177/0884533616670150
72. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012;96(3):544-51. DOI: 10.3945/ajcn.112.037382
73. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr* 2017;171(7):647-54. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378
74. Gómez-Gallego C, García-Mantrana I, Salminen S, Collado MC. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(6):400-5. DOI: 10.1016/j.siny.2016.05.003
75. Oozer R, Van Limpt K, Ludwig T, Ben Amor K, Martin R, Wind RD, et al. Intestinal microbiology in early life: specific probiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr* 2013;98:561S-71S. DOI: 10.3945/ajcn.112.038893
76. Wopereis H, Oozer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - Intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:428-38. DOI: 10.1111/pai.12232
77. West CE. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:3-13. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.012
78. Palmer C. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology* 2007;5(7):1556-73. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050177
79. Garrett WS, Gordon JI, Glimcher LH. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell* 2010;140:859-70. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.023
80. Bjorksten B. Disease outcomes as a consequence of environmental influences on the development of the immune system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:185-9. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32832abfc2
81. Collado MC, Rautava S, Isolauri E, Salminen S. Gut microbiota: a source of novel tools to reduce the risk of human disease? *Pediatr Res* 2015;77(1-2):182-8. DOI: 10.1038/pr.2014.173
82. Borruel N. Bacterial interactions with the intestinal immune system: immunomodulation. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(Suppl 1):13-22.
83. World Health Organization (WHO). Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. WHO Collaborative Study Team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. *Lancet* 2000;355:451-5.
84. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life-course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005;115:1367-77.

85. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, Von Kries R. Breastfeeding and childhood obesity - A systematic review. *Int J Obes* 2004;28:1247-56.
86. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2014;14:1267. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1267
87. Martin RM, Kramer MS, Patel R, Rifas-Shiman SL, Thompson J, Yang S, et al. Effects of promoting long-term, exclusive breastfeeding on adolescent adiposity, blood pressure, and growth trajectories: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2017;171(7):e170698. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.0698
88. Matthews EK, Wei J, Cunningham SA. Relationship between prenatal growth, postnatal growth and childhood obesity: a review. *Eur J Clin Nutr* 2017;71(8):919-30. DOI: 10.1038/ejcn.2016.258
89. Andrea SB, Hooker ER, Messer LC, Tandy T, Boone-Heinonen J. Does the association between early life growth and later obesity differ by race/ethnicity or socioeconomic status? A systematic review. *Ann Epidemiol* 2017;27(9):583-92.e5. DOI: 10.1016/j.annepidem.2017.08.019
90. Groenwold RH, Tilling K, Moons KG, Hoes AW, Van der Ent CK, Kramer MS, et al. Breast-feeding and health consequences in early childhood: is there an impact of time-dependent confounding? *Ann Nutr Metab* 2014;65(2-3):139-48. DOI: 10.1159/000357020
91. Oddy WH, Rosales F. A systematic review of the importance of milk TGF-beta on immunological outcomes in the infant and young child. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(1 Pt 1):47-59. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2009.00913.x
92. Newburg DS, Walker WA. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res* 2007;61:2-8.
93. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104:38. DOI: 10.1111/apa.13132
94. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:520-7.
95. Munblit D, Verhasselt V. Allergy prevention by breastfeeding: possible mechanisms and evidence from human cohorts. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:427-33. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000303
96. Sáenz de Pipaón M, Martínez-Biarge M, Dorronsoro I, Salas S, Madero R, Martos GA, et al. Growth in preterm infants until 36 weeks' postmenstrual age is close to target recommendations. *Neonatology* 2014;106:30-6. DOI: 10.1159/000358479
97. Zozaya C, Díaz C, Saenz de Pipaón M. How should we define postnatal growth restriction in preterm infants? *Neonatology* 2018. DOI: 10.1159/000489388
98. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008;359(1):61-73. DOI: 10.1056/NEJMra0708473
99. Thomas EL, Parkinson JR, Hyde MJ, Yap IK, Holmes E, Doré CJ, et al. Aberrant adiposity and ectopic lipid deposition characterize the adult phenotype of the preterm infant. *Pediatr Res* 2011;70(5):507-12. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31822d7860
100. Sáenz de Pipaón M, Dorronsoro I, Álvarez-Cuervo L, Butte NF, Madero R, Barrios V, et al. The impact of intrauterine and extrauterine weight gain in premature infants on later body composition. *Pediatr Res* 2017;82(4):658-64. DOI: 10.1038/pr.2017.123
101. Griffin IJ, Cooke RJ. Development of whole body adiposity in preterm infants. *Early Hum Dev* 2012;88(Suppl 1):S19-24. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.12.023
102. Singhal A, Farooqi IS, O'Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr* 2002;75(6):993-9.
103. Hui LL, Lam HS, Leung GM, Schooling CM. Late prematurity and adiposity in adolescents: evidence from "Children of 1997" birth cohort. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23(11):2309-14. DOI: 10.1002/oby.21267
104. Mathai S, Derraik JG, Cutfield WS, Dalziel SR, Harding JE, Biggs J, et al. Increased adiposity in adults born preterm and their children. *PLoS One* 2013;8(11):e81840. DOI: 10.1371/journal.pone.0081840
105. Manley BJ, Makrides M, Collins CT, McPhee AJ, Gibson RA, Ryan P, et al. DINO Steering Committee. High-dose docosahexaenoic acid supplementation of preterm infants: respiratory and allergy outcomes. *Pediatrics* 2011;128(1):e71-7. DOI: 10.1542/peds.2010-2405
106. Niele N, Van Zwol A, Westerbeek EA, Lafeber HN, Van Elburg RM. Effect of non-human neutral and acidic oligosaccharides on allergic and infectious diseases in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2013;172(3):317-23. DOI: 10.1007/s00431-012-1886-2
107. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes* 2013;37:1295-306. DOI: 10.1038/ijo.2013.99
108. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):119-32. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454
109. Moschonis G, De Lauzon-Guillain B, Jones L, Oliveira A, Lambrinou CP, Damianidi L, et al. The effect of early feeding practices on growth indices and obesity at preschool children from four European countries and UK school-children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2017;176(9):1181-92.
110. Wang J, Wu Y, Xiong G, Chao T, Jin Q, Liu R, et al. Introduction of complementary feeding before 4 months of age increases the risk of childhood overweight or obesity: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Res* 2016;36:759-70. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.03.003
111. Taylor RW, Williams SM, Fangupo LJ, Wheeler BJ, Taylor BJ, Daniels L, et al. Effect of a baby-led approach to complementary feeding on infant growth and overweight: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2017;171(9):838-46. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.1284
112. Grote V, Theurich M. Complementary feeding and obesity risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17(3):273-7. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000054
113. Pearce J, Langley-Evans SC. The types of food and feeding style introduced during complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes* 2013;37:477-85. DOI: 10.1038/ijo.2013.8
114. Braun KV, Erier NS, Kiefe-de Jong JC, Jaddoe VW, Van den Hooven EH, Franco OH, et al. Dietary intake of protein in early childhood is associated with growth trajectories between 1 and 9 years of age. *J Nutr* 2016;146:2361-7.
115. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escubano 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;99:1041-51. DOI: 10.3945/ajcn.113.064071
116. 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. En: Preventive aspects of early nutrition. Fewtrell MS, Haschke F, Prescott SL, eds. Nestlé Nutrition Institute Workshop Series. Nestlé Ltd. Vevey, Switzerland, S. Karger AG, Basel 2016;85:101-9.
117. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel). Scientific opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J* 2014;12(7):3760.
118. Luque V, Closa-Monasterolo R, Escubano J, Ferré N. Early programming by protein intake: the effect of protein on adiposity development and the growth and functionality of vital organs. *Nutr Metab Insights* 2015;8:49-56. DOI: 10.4137/NMI.S29525
119. Powell EM, Frankel LA, Hernández DC. The mediating role of child self-regulation of eating in the relationship between parental use of food as a reward and child emotional overeating. *Appetite* 2017;113:78-83. DOI: 10.1016/j.appet.2017.02.017
120. Faith MS, Dennison BA, Edmunds LS, Stratton H. Fruit juice intake predicts increased adiposity gain children from low-income families: eight status-by-environment interaction. *Pediatrics* 2006;118:2066-75.
121. Pietrobello A, Agosti M; MeNu Group. Nutrition in the first 1000 days: ten practices to minimize obesity emerging from published science. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(12):1491. DOI: 10.3390/ijerph14121491
122. Mennella JA, Reiter AR, Daniels LM. Vegetable and fruit acceptance during infancy: impact of ontogeny, genetics, and early experiences. *Adv Nutr* 2016;7(1):211S-9S. DOI: 10.3945/an.115.008649
123. Michaelsen KF, Larnkjaer A, Molgaard C. Early diet, insulin-like growth factor-1, growth and later adiposity. *World Rev Nutr Diet* 2013;106:113-8. DOI: 10.1159/000342555
124. West C. Introduction of complementary foods to infants. *Ann Nutr Metab* 2017;70(2):47-54. DOI: 10.1159/000457928
125. Beyer K. Infant feeding: foods, nutrients and dietary strategies to prevent allergy. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2016;85:29-33. DOI: 10.1159/000439482
126. Palmer DJ. Update on timing and source of "allergenic" foods. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2017;87:39-48. DOI: 10.1159/000448936
127. Skypala IJ, McKenzie R. Nutritional issues in food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018:1-13. DOI: 10.1007/s12016-018-8688-x
128. OMS. La alimentación del lactante y del niño pequeño. Capítulo modelo para libros de texto dirigidos a estudiantes de medicina y otras ciencias de la salud. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2010. ISBN: 978-92-75-33094-4
129. Serra Majem L, Aranceta Bartrina J. Alimentación infantil y juvenil: estudio ENKID. Barcelona: Editorial Masson; 2002. ISBN: 9788445812549
130. Dalmáu 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)* 2013;81(1):22-31. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.10.007
131. 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. *J An Pediatr (Barc)* 2015;82(4):255-66. DOI: 10.1016/j.anpedi.2014.09.017
 132. Hojsak I, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Young child formula: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(1):177-85. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001821
 133. Martin J, Chater A, Lorencatto F. Effective behavior change techniques in the prevention and management of childhood obesity. *Int J Obes* 2013;37:1287-94. DOI: 10.1038/ijo.2013.107
 134. Horodynski MA, Brophy-Herb HE, Martoccio TL, Contgreras D, Peterson K, Shattuck M, et al. Familial psychosocial risk classes and preschooler body mass index: the moderating effect of caregiver feeding style. *Appetite* 2018;123:216-24. DOI: 10.1016/j.appet.2017.12.025
 135. Mazarello Paes V, Ong KK, Lakshman R. Factors influencing obesogenic dietary intake in young children (0-6 years): systematic review of qualitative evidence. *BMJ Open* 2015;5:e007396. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007396
 136. Birch LL, Anzman SL. Learning to eat in an obesogenic environment: a developmental systems perspective on childhood obesity. *Child Dev Perspectives* 2010;4:138-43.
 137. Barrett KJ, Thompson AL, Bentley ME. The influence of maternal psychosocial characteristics on infant feeding styles. *Appetite* 2016;103:396-402. DOI: 10.1016/j.appet.2016.04.042
 138. Harrison M, Brodribb W, Hepworth J. A qualitative systematic review of maternal infant feeding practices in transitioning from ilk feeds to family foods. *Matern Child Nutr* 2017;13:e12360.
 139. Thullen M, Majee W, Davis AN. Co-parenting and feeding in early childhood: Reflections of parent dyads on how they manage the developmental stages of feeding over the first three years. *Appetite* 2016;105:334-43. DOI: 10.1016/j.appet.2016.05.039
 140. Balenie RE, Davison KK, Hesketh K, Taveras EM, Gillman MW, Benjamin Neelon SE. Child care provider adherence to infant and toddler feeding recommendations: findings from the Baby Nutrition and Physical Activity Self-Assessment for Child Care (Baby NAP SACC) Study. *Child Obes* 2015;11:304-13. DOI: 10.1089/chi.2014.0099
 141. Woo Baidal JA, Cheng ER, Blake Lamb TL, Perkins M, Taveras EM. Risk factors for childhood obesity in the first 1000 days. A systematic review. *Am J Prev Med* 2016;50:761-79. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.11.012
 142. Li HT, Zhou YB, Liu JM. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2013;37:893-9. DOI: 10.1038/ijo.2012.195
 143. Rolland-Cachera MF, Akrouf M, Péneau S. Nutrient intakes in early life and risk of obesity. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(6). pii: E564. doi: 10.3390/ijerph13060564
 144. Fisher A, McDonald L, Van Jaarsveld CH, Llewellyn C, Fildes A, Schrempf S, et al. Sleep and energy intake in early childhood. *Int J Obes* 2014;38:926-9. DOI: 10.1038/ijo.2014.50
 145. Kelishadi R, Roufarshbaf M, Soheili S, Payghambarzadeh F, Masjedi M. Association of childhood obesity and the immune system: a systematic review of reviews. *Child Obes* 2017;13(4):332-46. DOI: 10.1089/chi.2016.0176
 146. Rothenbacher D, Weyermann M, Fantuzzi G, Brenner H. Adipokines in cord blood and risk of wheezing disorders within the first two years of life. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1143-9.
 147. Munblit D, Verhasselt V. Allergy prevention by breastfeeding: possible mechanisms and evidence from human cohorts. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:427-33. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000303
 148. Prescott SL. Early nutrition as a major determinant of "immune health": implications for allergy, obesity and other noncommunicable diseases. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2016;85:1-17. DOI: 10.1159/000439477
 149. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days. Intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:428-38. DOI: 10.1111/pai.12232
 150. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:313-23. DOI: 10.1038/nri2515
 151. Vael C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:794-800. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328332351b