

IMPORTANCIA DE LA PROGRAMACIÓN PRECOZ DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO INFANTIL: INTERÉS MÉDICO Y FARMACÉUTICO

DISCURSO

Leído en el Acto de Ingreso

de la Académica Correspondiente

Muy Ilustre Prof. Dra. Cristina Campoy Folgoso

celebrado el día 5 de Noviembre de 2018



Real Academia de Farmacia de Cataluña

Barcelona

2018

INDICE

	Pág.
1. PREÁMBULO	3
2. INTRODUCCIÓN	7
3. PROGRAMACIÓN PRECOZ DE LA SALUD Y LA ENFERMEDAD EN LOS PRIMEROS 1.000 DÍAS DE VIDA	9
• Factores determinantes	9
✓ Epigenética	9
✓ Factores Ambientales:	10
➤ Nivel Socioeconómico	10
➤ Nivel Cultural	11
➤ Estilos de Vida (<i>nutrición, actividad física, sueño</i>)	12
• Programación del Crecimiento y Composición Corporal	14
• Programación del Desarrollo Cerebral y de la Conducta	15
• Programación de la Microbiota Intestinal	18
• Programación del Sistema Inmune	21
4. ACTUACIÓN PEDIÁTRICA Y FARMACÉUTICA EN LA PROGRAMACIÓN PRECOZ:	23
• Papel de la alimentación en los primeros 1.000 días	23
• Lactancia materna	23
• Lactancia artificial	24
• Alimentación complementaria	25
• Interacción del Pediatra y del Farmacéutico sobre los estilos de vida	26
5. ACTUACIONES PREVENTIVAS DESDE SALUD PÚBLICA	27
6. PERSPECTIVAS FUTURAS	28
7. CONSIDERACIONES FINALES	29
8. BIBLIOGRAFÍA	30

**Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores I Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Senyores I senyors,
Amics I amigues,**

És per mi un honor i un plaer formar part d'aquesta noble Institució.

1. PREÀMBULO

Es para mí un gran honor que la Real Academia de Farmacia de Cataluña me haya elegido como Académica Correspondiente de esta prestigiosa Institución. Mi presencia aquí no se justifica por mis méritos modestos, sino por vuestra generosidad, que me ha permitido incorporarme al seno de este grupo selecto de doctores, y que me obliga y compromete a corresponder a vuestra confianza con la dedicación necesaria para cumplir las tareas que me sean encomendadas.

En Julio de 2016 fui designada Académica Correspondiente, bajo los auspicios de 3 académicos de esta institución, la *Doctoras Montserrat Rivero Urgell, Carmen de la Torre y Nuria Alexandre*; quiero comenzar mi discurso manifestando públicamente mi gratitud a estas personas, que al presentarme en esta Real Academia me han permitido disfrutar de uno de los momentos culminantes de mi vida. Sólo ellas saben qué méritos pudieron ver en mí para distinguirme con semejante reconocimiento. Con seguridad la mayoría de los presentes cuentan con más méritos que yo para alcanzar esta distinción, y por ello me considero doblemente honrada. Dicen que “*cuanto más se trabaja, más suerte parece que se tiene*”, pues bien, los principales motivos que justifican toda mi trayectoria se traducen en un gran esfuerzo personal, en la búsqueda de mejorar cada día a pesar de los obstáculos, y en avanzar manteniendo la misma ilusión que tenía cuando comencé.

Desde el principio de mi carrera profesional en 1986 en la Universidad de Granada y en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada, sentí un especial interés por la nutrición y el metabolismo infantil. Con el inestimable apoyo y estímulo de mis maestros, los *Profesores Juan Antonio Molina-Font y Rogelio Bayés-García*, comencé mi andadura por este atractivo camino. Recuerdo el momento de auge del Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada (UGR) en el que tuve la suerte de ser acogida; fue un periodo intenso y de grandes experiencias clínicas. En estos años también se sucedieron mis inicios en la investigación a través de una estrecha colaboración con el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de Granada (supervisores: *Profesores Jose M^a Peinado y Francisco Alba*), con el Laboratorio de Investigaciones Médicas “Mora Lara” del Hospital Clínico San Cecilio (supervisor *Profesor Jesús Núñez del Carril*) y con el Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre de Madrid, bajo la supervisión del *Prof. Joaquín Arenas Barbero* en el Grupo de Investigación en Enfermedades Raras, Mitocondriales y Neuromusculares. En estos departamentos aprendí los procedimientos básicos de la ciencia necesarios para la comprensión de los mecanismos implicados en el desarrollo de las enfermedades. Parte de estos estudios sirvieron para realizar mi Tesis Doctoral (1989) y

para entrenarme en el camino de esfuerzo y dedicación necesarios, al tiempo que iba tejiendo la filigrana de *Curriculum Vitae* hasta llegar a ser Profesora Titular del Departamento de Pediatría de la UGR.

En 1988, recibí una beca de la Fundación Leviri (Barcelona) en el marco de un proyecto de investigación sobre *carnitina y ácidos grasos* en el que participaba laboratorios ORDESA, y así comenzó mi colaboración con farmacéuticos ilustres catalanes, los académicos *Dr. Jose M^a Ventura y la Dra. Montserrat Rivero*, y también con el Departamento de Nutrición y Bromatología de la Universidad de Barcelona con las *Dras. Carmen López-Sabater y Ana Isabel Castellote*, y donde conocí también a la *Dra. Carmen de la Torre*. Desde entonces, la participación conjunta en diferentes proyectos de investigación no se ha interrumpido hasta nuestros días, habiendo sido una relación muy fructífera y satisfactoria a nivel personal y profesional; además, recientemente, esta estrecha colaboración se ha visto premiada con mi nombramiento como Directora de la Cátedra ORDESA-Universidad de Granada en 2016.

En el año 1997 mi trayectoria profesional dio un vuelco tras ser elegida evaluadora de Proyectos Europeos; también en la misma fecha tuve la suerte de coincidir con el Profesor Berthold Koletzko en un exitoso consorcio que culminó dos años más tarde con la aprobación y financiación del Proyecto Europeo NUHEAL del 5º Programa Marco. A partir de aquí se establecieron unos estrechos y extraordinarios lazos de amistad y colaboración que hoy día forman parte de mi actividad profesional cotidiana. Tras el Proyecto NUHEAL vinieron 6 Proyectos Europeos más {*EARNEST, NUTRIMENTHE (coordinadora), EarlyNutrition, MyNewGut, DynaHEALTH, PREciSE*}, 1 *Marie Curie (NutriOMICS)*, 2 *colaboraciones (EDEN, CASCADE)*, proyectos del Ministerio (*PREOBE 2nd Follow-up; GD-BRAIN*) y del FISS (*REMODEL, EVASYON, RED INMA, CIBERESP*), Proyecto de Excelencia (*PREOBE*), y también contratos de investigación con diferentes empresas (*GELAT, ANTICOLIC, INMUNO, KYOBRINA-BSSL, COGNIS, PREOBE Follow-up, NIGOHealth, NUTRIGEN-IgG, ProbioTOLERA, EarlyTOLERA*). Estos consorcios me han ayudado a entablar relaciones con numerosos grupos de investigación¹ y empresas² nacionales e internacionales, y a participar en diferentes grupos de expertos de la Unión Europea {*Committee on Nutrition of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN CoN), EU Platform on Diet, Physical Activity and Health, ILSI Task Force on “Nutrient Intake Optimisation”, Early Nutrition Academy (ENA), Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría, Grupo de Expertos en Nutrición de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (SEPGHN)*}.

¹ Ludwig-Maximilians University of Munich (Prof. Berthold Koletzko), Imperial College (Prof. Marjo-Riita Jarvelin), University of Oulu (Prof. Sylvain Sebert), University of Nottingham (Prof. Michael Symonds), University of Aberdeen (Prof. Harry McArdle), University of Southampton (Prof. Philip Calder), University of Bologna (Prof. Patrizia Bridigi), University of Milano (Prof. Carlo Agostoni y Prof. Elvira Verduci), ICTAN-CSIC- Madrid (Prof. Ascensión Marcos), IATA-CSIC-Valencia (Prof. Yolanda Sanz), Helmholtz Center, Oberschleißheim, München (Prof. Thomas Illig & Prof. Eva Reischl), University of Pécs (Prof. Tamas Decsi); University of Warsaw (Prof. Hania Szajewska), University College of London (Prof. Mary Fewtrell), University of Bristol (Prof. Jane Golding & Dr. Pauline Emmett), University of Cork (Prof. Catherine Stanton and Ted Dinan), University of Umea (Prof. Olle Hernell & Prof. Magnus Dömeloff), University of Melbourne (Prof. Richard Saffery), Instituto Cuernavaca, México (Prof. Horacio Rojas), Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá, Colombia (Prof. Gilma Olaya), Universidad Católica del Uruguay – UNICEF (Dra. Isabel Bove), Universidad de Chile (Prof. Ricardo Uauy & Prof. Francisco Mardones),...

² Laboratorios ORDESA, PRONOVA Biocare, SOBI, Abbott Nutrition, BASF, UNILEVER, Hölle International, Kraft Foods Europe, Nestlé, BAYER, GENA, NUTREXPA, PULEVA, Neuron Biopharma, Lorgen, S.L.,...

He conocido la historia de la fundación de esta *Real Academia de Farmacia de Catalunya* en 1955 a través de diferentes escritos, y el importante papel de numerosas mujeres que han sido distinguidas como académicas desde el año 1983. Al sumarme hoy a ellas, se añade el componente emocional de haber alcanzado como mujer este logro tras muchos años de trabajo, en un mundo que durante muchos años ha estado dirigido por hombres, y a pesar de que hoy día la especialidad en la que trabajo es mayoritariamente femenina. Este hecho no obstante, me ha servido de acicate para esforzarme más aún, lo que a buen seguro ha contribuido a alcanzar los logros que hoy me han traído hasta aquí.

He elegido el tema titulado: "*Importancia de la programación precoz del crecimiento y desarrollo infantil: interés médico y farmacéutico*" pues es un tema de máxima actualidad, en el que se vislumbra un apasionante futuro y de gran interés social; también lo he hecho porque he pensado que con este tema podría transmitir fácilmente mi pasión por la investigación en el área materno-infantil, en la que trabajo desde hace ya muchos años.

Estoy orgullosa de lo que he hecho hasta ahora a pesar del largo camino de obstáculos y de extremo esfuerzo, y a veces dejando a un lado a los que más quiero. Es por ello, que en este capítulo de agradecimientos no puedo dejar de mencionar a mis padres, de quienes recibí la educación y me inculcaron el sentido del deber, del trabajo diario, del afán de superación y del servicio a los demás, por lo que les dedico un recuerdo emocionado y agradecido. A mis hermanos que fueron determinantes en mi formación como persona. Y, por supuesto, a mi marido Valentín y a mis hijos Valentín y Alfonso que han sufrido mis ausencias aunque saben cuánto los quiero. Mi marido, es mi bastión y respaldo afectivo y siempre me ha apoyado para alcanzar cualquier objetivo, y junto a mis hijos han sido el motor que me ha dado fuerzas para mantenerme en el camino. Por todo ello, les doy las gracias.

También quiero agradecer a todas las personas, excelentes profesionales, que me están acompañando desde hace años en mi grupo de investigación (*Maite, Daniel, PacoPepe, Mireia, Tomás, Ana, Flo, Antonio, Miriam, Mercedes, María, Erika, José Antonio, Estefanía, Luz, Tania, Cristina, Angela, Pilar, Iryna, Jole, Facundo, Clara,..*), y compañeros de la UGR y otras instituciones nacionales e internacionales de diferentes especialidades, pues con su franca amistad, constancia y esfuerzo, ellos son también parte de los éxitos que he alcanzado.

2. INTRODUCCIÓN

El término “*programación*” (del inglés “*programming*”) se ha usado para describir el proceso mediante el cual estímulos o manipulaciones aplicadas durante periodos críticos o sensitivos del desarrollo y de la organogénesis pueden causar cambios en las estructuras y funciones del organismo, comprometiendo la salud del individuo a largo plazo. El concepto de “*programación*” promulgado por Barker et al.¹ y Lucas, et al.², define cómo la genética, la dieta, la nutrición y los hábitos en etapas precoces de la vida (*embarazo, lactancia, infancia*), no solo son factores determinantes del óptimo crecimiento y desarrollo neuropsicológico y de la conducta del niño, sino también del desarrollo de las enfermedades conocidas como no transmisibles (ENT). Estas enfermedades, dentro de las cuales se incluyen las *enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades crónicas pulmonares, alergias, algunos tipos de cáncer, alteraciones psíquicas, osteoporosis, sarcopenia y desórdenes afectivos*, representan en la actualidad una de las mayores causas de muerte en el mundo; un 80% de estas muertes tienen lugar en países con bajo y medio desarrollo socioeconómico³. La OMS, predice una tendencia significativa en el incremento de la incidencia de ENT⁴. A pesar del carácter evitable de la mayoría de estas enfermedades, las acciones e intervenciones que se llevan a cabo presentan una eficacia limitada, hecho que determina un continuo aumento de su prevalencia³.

La evolución del tipo de dieta, los estilos de vida y los cambios medioambientales han determinado adaptaciones metabólicas, que no siempre resultan beneficiosas. Actualmente la ingesta dietética diaria presenta un alto contenido en grasas e hidratos de carbono (*alto índice glucémico*), por lo que se han desarrollado capacidades metabólicas diferentes, que se traducen en un incremento de peso a corto plazo, debido al incremento en la tasa de energía ingerida/energía consumida; el aumento de peso debido a estos cambios metabólicos se ve también favorecido por unos niveles más bajos de actividad física, que propician un aumento del riesgo de desarrollar ENT. Sin embargo, este riesgo no es igual en todos los individuos, ya que la variación genética determina que algunos individuos presenten una situación desfavorable, y por tanto, un mayor riesgo de padecer ENT; no obstante, los estudios de asociación del genoma llevados a cabo hasta el momento, han aportado poca información a la hora de establecer los componentes principales implicados en la variaciones de las respuestas interindividuales⁵. La atención se centra cada vez más en los factores determinantes desarrollo. En este sentido, hay que tener en cuenta que los factores que afectan al desarrollo no causan las ENT, sino que simplemente influyen en el riesgo de padecerlas, al favorecer un entorno “*obesogénico*”.

A pesar de que estudios experimentales y epidemiológicos han demostrado el gran impacto que la nutrición durante las etapas pre- y postnatal ejerce sobre el desarrollo de enfermedades de tipo metabólico, la programación metabólica no puede ser considerada como la única hipótesis. Waterland y Garza en 1998 sugirieron la existencia de mecanismos biológicos que memorizan los efectos metabólicos de la exposición precoz a los nutrientes introduciendo así el concepto de impronta (del inglés “*imprinting*”)^{6,7}. Estos autores distinguen varios tipos de *impronta*, hormonal y metabólica, dependiendo de la diana fisiológica del efecto. Las señales recibidas por el embrión, el feto y el lactante, inducen respuestas de adaptación que permiten el

desarrollo de las características fenotípicas más adecuadas para adaptarse al medio ambiente en el que la descendencia predice que va a vivir^{8,9}.

Para comprender los mecanismos subyacentes de la programación metabólica intrauterina, se debería conocer qué tipo de exposición materna puede provocar cambios, y determinar sus mecanismos de acción para poder establecer así el grado de vulnerabilidad del feto y del recién nacido¹⁰. Otros elementos cruciales a tener en cuenta en la evaluación de los efectos a largo plazo provocados por una exposición precoz, son el “*periodo de tiempo*” y la “*duración de la exposición*”. En muchos casos, una simple intervención puede tener un efecto exponencial a largo plazo, mucho mayor al esperado al actuar sobre un sistema en desarrollo (*feto, recién nacido o lactante*); incluso el nivel de la *dosis efectiva* puede ser relativamente bajo. Sin embargo, la capacidad de predecir el efecto exacto de una intervención en términos de “*efecto a largo plazo*” es también baja. Igualmente, una intervención dietética en el adulto puede ser significativa y la evaluación de su efecto inmediato se puede medir, pero la posibilidad de cuantificar el efecto a largo plazo de dicha intervención individual es baja. Una complicación añadida es que habitualmente los objetivos clínicos cambian con el tiempo y frecuentemente los efectos de la “*programación precoz*” pueden verse significativamente diluidos por el tiempo de exposición a numerosos factores a lo largo de la vida. Esto, junto a la reducción de la plasticidad metabólica y el aumento de la diferenciación celular, pueden ser el factor más importante implicado en la disminución del potencial de la programación metabólica conforme las células y el organismo van envejeciendo.

Recientemente, en el Proyecto DynaHEALTH, estamos trabajando en el desarrollo de un modelo del curso de la vida (“*life-course*”) para determinar las curvas de riesgo para un envejecimiento poco saludable e inactivo, de acuerdo a las oportunidades de intervención a lo largo de la vida. El modelo tiene en cuenta la plasticidad presente en la vida precoz con capacidad de cambios fisiológicos, metabólicos o conductuales en respuesta a influencias ambientales. Esta plasticidad hace que las estrategias de promoción de salud en los más jóvenes resulten más eficientes y rentables que los programas de actuación en edades posteriores de la vida. Los modelos que se están desarrollando en este proyecto están basados en el eje “*gluco-psico-social*” (*GPA*), cuyos componentes se han identificado, y permitirán cuantificar las oportunidades de mejorar las trayectorias individuales para un envejecimiento saludable. Estos nuevos estudios ayudarán a comprender los efectos de la “*programación precoz*” a muy largo plazo, y a identificar las estrategias de actuación para un crecimiento, desarrollo y envejecimiento más saludables.

3. PROGRAMACIÓN PRECOZ DE LA SALUD Y LA ENFERMEDAD EN LOS PRIMEROS 1.000 DÍAS DE VIDA.

Parece obvio que el resultado de las interacciones que se establecen entre la carga genética y los factores ambientales determina el estado de salud o de enfermedad de un individuo. La investigación en las últimas décadas ha identificado el periodo que abarca desde la concepción hasta cumplir los dos años de edad, es decir, los primeros 1.000 días de vida, como la ventana más crítica del crecimiento y desarrollo

humano. Asimismo, es un momento de la vida clave para controlar todos aquellos factores o interacciones que puedan predisponer a sufrir ciertas enfermedades tanto en la niñez como en la adolescencia y en la vida adulta^{11,12}.

- **Factores determinantes**

El periodo de los primeros 1.000 días de vida, a pesar de parecer corto en el tiempo, se caracteriza por ser extremadamente dinámico en todos aquellos cambios que determinan el bienestar presente y futuro. Numerosos estudios internacionales han demostrado que, durante la primera infancia, la exposición a sustancias tóxicas, infecciones, estilos de vida inadecuados, estrés psicológico, bajo nivel socioeconómico o cultural, y los malos hábitos alimentarios se asocian con problemas de salud (*física y psíquica*) en la vida adulta, mayor mortalidad, menor nivel educativo y un desempeño social conflictivo. No obstante, la valoración de estos factores sobre el desarrollo y la salud del niño se debe realizar de forma conjunta dada la estrecha relación existente entre unos y otros.

- ✓ Epigenética

La epigenética hace referencia a los cambios heredables en la estructura y organización del ADN, como resultado de la interacción causal entre los genes y sus productos, que no involucran cambios en la secuencia y que modulan la expresión génica, conduciendo a un determinado fenotipo. La *impronta genómica* es la regulación epigenética de la expresión génica de origen paterno. Los mecanismos epigenéticos implican cambios en la metilación del ADN y/o en la estructura de las histonas a través del ARN no codificante¹³. La metilación del ADN en las regiones de control de *impronta* es la modificación epigenética más robusta y ampliamente estudiada. Estos mecanismos afectan a procesos de control metabólico como la función mitocondrial y la oxidación de ácidos grasos, muy relevantes para la predisposición a enfermedades crónicas¹⁴. Los malos hábitos alimentarios de la madre durante el embarazo provocan cambios en la expresión génica del niño que se asocian con un mayor riesgo de sufrir diferentes enfermedades crónicas en edades adultas tales como el síndrome metabólico¹⁵, mientras que el hecho de que la madre presente diabetes gestacional incide en el riesgo de que el niño presente diabetes de tipo 2¹⁶. Asimismo, otros estudios recientes evidencian que los cambios en el perfil de metilación de ADN se asocian con un mayor riesgo de cáncer, asma u obesidad en edades más avanzadas¹⁷⁻¹⁹.

No obstante, son necesarios más estudios conducentes a establecer una relación mecanicista entre la variación epigenética y las ENT. Por lo tanto, integrar los datos epigenómicos con datos obtenidos por genómica o transcriptómica nos permitirá comprender mejor las potenciales vías causales de las patologías, lo que se debe traducir en terapias más efectivas y personalizadas²⁰. Un estudio reciente demuestra la posibilidad de identificar a aquellas mujeres que, en base a sus perfiles metabólicos en sangre, presentan una alta probabilidad de desarrollar pre-eclampsia en edades gestacionales avanzadas²¹. Asimismo, estos datos deben proceder de estudios longitudinales donde los datos epigenéticos se conozcan antes del inicio de la patología, y evidentemente, confirmarlos en estudios entre diferentes cohortes.

Incluso a pesar de estas limitaciones, y el papel causal incierto de la epigenética en el desarrollo de estas patologías, no hay duda que estudiar las asociaciones entre epigenética, enfermedad, factores de riesgo y posibles consecuencias tiene un gran valor desde un punto de vista biológico y clínico. Los datos que nos aporta la epigenética reflejan una información sobre la exposición histórica a los diversos factores ambientales y sobre la genética del individuo, lo que puede ser usado para comprender mejor la etiología de las enfermedades asociadas. En este sentido, un estudio multicohorte realizado recientemente evidencia que las modificaciones en el perfil de metilación del ADN puede predecir el consumo de alcohol o de tabaco durante el embarazo. Estos datos pueden emplearse como una alternativa válida a los cuestionarios que suelen emplearse en los estudios clínicos, los cuales no siempre responden a la realidad, y evaluar así mejor la relación entre factores de riesgo y la aparición de enfermedades no transmisibles. Además, desde un punto de vista clínico, los valores predictivos que nos aporta la epigenética pueden emplearse como biomarcadores que identifiquen individuos con alto riesgo de sufrir determinadas enfermedades, lo que permitiría el desarrollo de unas correctas estrategias preventivas²⁰.

✓ Factores ambientales

➤ Nivel socioeconómico

Durante la infancia, una de las influencias más determinantes en el desarrollo del niño es la familia en la que crece. La edad de sus padres, si estos siguen hábitos saludables o no, las relaciones que establezca con ellos, número de personas en la casa, si tiene hermanos o no, la posición ordinal que ocupa en el número de hermanos, el nivel de estudios y económico de los padres,...son factores que se engloban generalmente bajo el concepto de nivel socioeconómico y que guardan una estrecha relación con el correcto crecimiento, neurodesarrollo y salud del niño²².

La mayoría de las investigaciones realizadas asocian el bajo *nivel socioeconómico* con un menor peso de los niños al nacimiento; no obstante, esta tendencia se revierte a partir de los 18 meses, momento en el cual el crecimiento de los niños muestra una tendencia lineal acelerada que les lleva a presentar un mayor riesgo de sufrir obesidad a edades tempranas, con la consecuente mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares a largo plazo^{23,24}.

Como ya hemos mencionado, el neurodesarrollo del niño en edades tempranas se ve fuertemente influido por el *nivel socioeconómico* de la familia a la que pertenece. Ya en edades tempranas, los niños que crecen en familias desaventajadas presentan un menor coeficiente intelectual con respecto a aquellos niños de familias acomodadas. Además, estas diferencias se incrementan con el tiempo, lo que sugiere una fuerte influencia negativa a largo plazo del nivel socioeconómico sobre el desarrollo cognitivo y la inteligencia²⁵. Asimismo, los niños que viven en familias con bajo *nivel socioeconómico* pueden presentar un importante déficit de atención²⁶ y graves problemas de lenguaje, lo que conllevará problemas de conducta de internalización/externalización en edades posteriores²⁷; los recientes estudios neuroanatómicos evidencian

que los problemas observados a nivel cognitivo en niños que viven en familias con bajo *nivel socioeconómico*, se asocian con importantes alteraciones en el desarrollo temprano del cerebro, principalmente un menor volumen en la sustancia gris y blanca del cerebro²⁸ y menor grosor del cortex prefrontal²⁹.

Un estudio reciente realizado en el marco del Proyecto Europeo NUTRIMENTHE, ha demostrado que la mejora del desarrollo mental y cognitivo en la infancia va a tener un enorme impacto económico en la sociedad. La instauración de programas de intervención nutricional tendrían un excelente índice coste/beneficio; con el modelo desarrollado en este estudio, una intervención nutricional en 7.000.000 de recién nacidos que mejorara su desarrollo cognitivo, con una inversión de 2.500 €/niño, daría lugar a un incremento de un 1 % de niños que accederían a un nivel superior de estudios. Esto revertiría a lo largo de su vida en 658.256 €/ niño, lo que generaría un beneficio económico a la sociedad de 1,82 billones de euros³⁰. Por ello, el conseguir mejorar el desarrollo cognitivo de los niños se convierte en un problema ético y económico de gran calado. El gran potencial económico de nuevos estudios y estrategias de intervención nutricional que mejoren el desarrollo intelectual de los niños podría ayudar a establecer políticas de actuación y de investigación que progresen en este campo, que llegaran a aplicarse a los más desfavorecidos, para que el efecto de la desnutrición y la herencia del efecto “*programación*” no los aleje aún más del desarrollo de los países industrializados, y en justicia haga posible un progreso global de la humanidad.

➤ *Nivel cultural*

Es importante mencionar que, junto al *nivel socioeconómico*, el entorno *cultural* influye sobre el óptimo desarrollo del niño, especialmente a nivel neuropsicológico. Así, se ha demostrado que los niveles de atención, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas en niños, independientemente de los test utilizados para su evaluación, pueden verse influidos por el país donde viven los niños³¹⁻³³. Recientemente, Pérez-García et al.³⁴, en el marco del Proyecto Europeo NUTRIMENTHE, han comprobado importantes diferencias neuropsicológicas, en términos de *velocidad de procesamiento, percepción, capacidad motora, memoria, atención, lenguaje y funciones ejecutivas*, en niños participantes en un estudio multicéntrico realizado en 6 países europeos (*Bélgica, Alemania, Italia, Holanda, Polonia y España*). Estas diferencias se mantienen incluso tras el ajuste de las puntuaciones obtenidas con otros factores que clásicamente se han relacionado con el neurodesarrollo, incluido el nivel educativo de la madre, lo que pone de manifiesto que la cultura determinada por el país donde se nace y se vive, debe ser un factor a considerar a la hora de evaluar el neurodesarrollo en los niños.

No obstante, debemos tener presente que las dificultades socioeconómicas o las diferencias culturales no actúan de forma independiente sobre el desarrollo y crecimiento del niño, sino que generalmente se asocian a malos hábitos alimentarios, sedentarismo y otros hábitos no saludables que tienen un especial impacto durante los primeros 1.000 días de vida. Por tanto, es necesario incidir sobre la necesidad de mantener unos buenos hábitos de vida, especialmente durante el embarazo y los dos primeros años de edad del niño. Esta necesidad se acentúa si tenemos en cuenta que, en España, los últimos datos del informe

ALADINO evidencian que 4 de cada 10 niños y niñas de edades comprendidas entre los 6 y 9 años padecen obesidad o sobrepeso³⁵ y que la tasa de trastornos de la conducta (*Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), autismo, ansiedad, depresión, síndrome de Tourette,..*) se está incrementando de forma exponencial en Europa³⁶. La hiperactividad y la conducta antisocial –problemas externalizantes- y la psicosis se asocian al sexo masculino, mientras que las fobias, tartamudez, timidez y mutismo (problemas internalizantes) y alteraciones de la conducta alimentaria, son más frecuentes en las niñas de 7 a 10 años.

➤ *Estilos de vida*

○ *Nutrición*

El término “*nutrition programming*”, es decir, la programación mediada por la nutrición, aborda los mecanismos y efectos que la nutrición tiene en los primeros años de la vida sobre el crecimiento y desarrollo corporal del niño, así como la posibilidad de establecer estrategias de prevención sobre futuras enfermedades en el adulto^{37,38}. La clave para comprender el papel global de la nutrición en la salud está basada en las múltiples interacciones entre los nutrientes y el genoma (*genómica nutricional*), a nivel del DNA, RNA, proteínas y metabolitos (*nutrigenómica*)^{39,40}, lo que está originando nuevos biomarcadores relacionados con el desarrollo de diferentes patologías; la influencia de estos cambios genéticos sobre la utilización y el metabolismo de los nutrientes, así como sobre la tolerancia a los alimentos, es lo que se conoce como “*nutrigenética*”. La aparición de los nuevos biomarcadores relacionados con la *nutrigenómica* determinarán la revolución tanto de la clínica como de la práctica de la salud pública y facilitarán el establecimiento de: **a)** nutrientes informados genómicamente y alimentos basados en recomendaciones dietéticas para la prevención de enfermedades y una larga vida saludable; **b)** terapia nutricional médicamente individualizada para el manejo de enfermedades; **c)** mejores intervenciones dietéticas en salud pública y más dirigidas, incluyendo la fortificación con micronutrientes y la suplementación, que permita maximizar los beneficios y minimizar los efectos adversos entre la diversidad genética presente en la población humana³⁹.

Asimismo, debemos tener siempre presente que la naturaleza y la duración de la exposición a los nutrientes van a tener efectos directos e inmediatos sobre la regulación genética ascendente/descendente (del inglés “*up/down*”) y la expresión de proteínas en los periodos postprandial y de ayuno, así como los efectos derivados de interacciones más complejas dependientes del tiempo⁴¹. Ante tal situación, es evidente la necesidad de diseños experimentales complejos que aporten un conocimiento más aproximado de la genómica nutricional, y en los que debe resultar clave investigar los efectos de la intervención nutricional con *un solo nutriente*, y posteriormente diseños con *múltiples nutrientes* para explorar los efectos e interacciones sinérgicas y antagónicas entre los componentes nutricionales y no nutricionales de la dieta⁴². Igualmente son necesarios estudios complementarios que aporten información acerca de la influencia del tiempo de exposición a un determinado nutriente y los efectos de su acumulación, así como la identificación de los *periodos críticos para cada nutriente*. Será necesario caracterizar la homeostasis celular y el genotipo/fenotipo más saludables para poder realizar una planificación adecuada de las intervenciones nutricionales en el contexto de predisposición a enfermedades crónicas relacionadas con la dieta, tratamientos efectivos e intervención óptima⁴³.

○ *Actividad Física*

Cada vez hay más estudios que demuestran la importancia tanto de realizar actividad física como de reducir el sedentarismo, ya que ambos factores tienen una influencia clara en la mejora de la salud, en la prevención de las enfermedades crónicas y, por tanto, en la calidad y la esperanza de vida de la población. Durante el embarazo, realizar actividad física y reducir el sedentarismo favorecen la salud tanto de la madre como del bebé. Así, la actividad física disminuye el riesgo de sufrir algunas complicaciones en el embarazo tales como la pre-eclampsia o la diabetes gestacional, mejora la calidad del sueño, y reduce algunas molestias asociadas con el embarazo (*dolor de espalda, calambres en las piernas, hinchazón...*). La práctica de ejercicio durante el embarazo se asocia a un menor riesgo de macrosomía en el recién nacido, y a un mejor desarrollo psicomotor. Además, la práctica de ejercicio durante el embarazo refuerza un estilo de vida saludable de la madre que permanece en el tiempo, lo que sin duda repercute en el entorno familiar del niño, favoreciendo un mejor crecimiento y desarrollo del niño a corto y largo plazo. Por otra parte, en la infancia, una actividad física moderada y adaptada a cada edad no sólo aporta beneficios físicos a corto y largo plazo (*peso saludable a la edad correspondiente → menor riesgo de sufrir enfermedades crónicas en edades adultas*), sino que igualmente mejora las habilidades motrices, la postura y el equilibrio, al tiempo que reporta un gran bienestar emocional. En efecto, la práctica regular de ejercicio mejora la salud mental reduciendo los síntomas de ansiedad, depresión y estrés, ofrece una oportunidad única de socialización y el aprendizaje de habilidades, y aumenta la capacidad de concentración, que a largo plazo contribuye a mejorar los resultados académicos⁴⁴.

En las últimas décadas se está intentando profundizar en cómo la alimentación durante los primeros 1.000 días de vida puede causar o acelerar cambios a corto y largo plazo en diferentes estructuras y funciones del organismo humano⁴⁵. Se ha demostrado que la nutrición de la madre durante el embarazo⁴⁶, la lactancia materna¹⁴ y la alimentación complementaria pueden tener influencias sobre el desarrollo de la salud de sus hijos⁴⁷, por ejemplo, sobre la aparición de enfermedades cardiovasculares⁴⁸, obesidad³⁷, diabetes de tipo 2⁴⁹, neurodesarrollo⁴⁶ o sobre el sistema inmune y su funcionamiento a lo largo de la vida⁵⁰.

● *Programación del crecimiento y de la composición corporal*

El desarrollo del feto, el peso al nacimiento y el ritmo de crecimiento del bebé hasta que cumple dos años son fundamentales para determinar su salud en el futuro, llegando a repercutir incluso hasta la tercera generación. Lo saludable es que el peso al nacer se cuadruple durante los 2 primeros años, y que la talla se duplique a los 4 años. A partir del primer año de vida, el crecimiento aproximado debe ser de 12 cm al año, con una ganancia de peso de aproximadamente 2-2,5 kg por año. Es en este período de tiempo en el que se produce un aumento en el tamaño de las extremidades inferiores, pérdida de agua y grasa, aumento de la masa muscular y el depósito mineral óseo. El hecho de que el niño tenga este crecimiento lineal, evitando una ganancia de peso brusca desde los dos hasta los cuatro años asociada a un incremento en la masa grasa, no sólo se traduce en un peso adecuado y mayor estatura en la edad adulta, sino que igualmente repercute positivamente en su rendimiento escolar y su desarrollo vital y social. Asimismo, si en esta edad crítica la

ganancia de peso es rápida y excesiva, puede suponer un importante factor de riesgo para enfermedades no transmisibles como la obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión o síndrome metabólico⁵¹.

En este sentido, no hay duda de que la etapa en la cual se crece aceleradamente durante la infancia constituye un factor clave en el desarrollo de un patrón morfológico de obesidad en edades tempranas. Existen evidencias de que la ganancia de peso rápido durante los primeros 4 meses de edad se asocia con un incremento de la grasa visceral y subcutánea abdominal; estos cambios se traducen en un alto riesgo de sobrepeso a largo plazo, independientemente del peso en el momento del nacimiento y del peso alcanzado al año de edad^{52,53}. Asimismo, los recién nacidos pretérmino, independientemente de su peso al nacer o su edad gestacional, ven reducida su sensibilidad a la insulina y presentan cambios endocrinos relacionados con un crecimiento postnatal temprano y aumento de la adiposidad, lo que determina en última instancia un mayor riesgo de obesidad en edades posteriores de la vida^{54,55}. No obstante, la medida de someter a los niños con bajo peso al nacimiento a dietas altas en energía durante las primeras etapas de la vida, con el objetivo de colocarlos en una curva de crecimiento de normalidad, tiene un efecto contrario al favorecer un patrón de obesidad durante la infancia, especialmente si la madre es también obesa⁵⁶.

El crecimiento óptimo del niño en esta edad crítica de los primeros 1.000 días, especialmente el peso en el nacimiento, juega igualmente un papel crítico en la etiología de la hipertensión arterial. Tanto estudios epidemiológicos como experimentales han puesto en evidencia una relación inversa entre el peso al nacer y la hipertensión arterial, lo cual sugiere que un ambiente fetal adverso puede contribuir al desarrollo de esta patología en etapas más avanzadas de la vida⁵⁷. Sin embargo, menos clara es la asociación entre un peso elevado al nacimiento con el riesgo de hipertensión⁵⁸. Estudios longitudinales evidencian una asociación entre prematuridad e hipertensión arterial en edades adultas tempranas, especialmente en niños prematuros con bajo peso para su edad gestacional⁵⁹. Más clara parece la asociación entre el bajo peso al nacer y el desarrollo de enfermedad renal crónica en edad adulta, asociación que podría estar vinculada a una nefrogénesis anormal consecuencia de la malnutrición intrauterina^{60,61}. Asimismo, otros estudios demuestran la relación entre el bajo peso al nacer y padecer enfermedades renales durante la juventud, lo que corrobora la hipótesis de que el daño renal originado durante la vida fetal se puede manifestar en edades tempranas de la vida^{62,63}.

El bajo peso al nacer está asociado con un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico (*obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2*). No obstante, los mecanismos que determinan una relación causal aún no son claros, si bien se ha llegado a establecer que los cambios metabólicos acontecidos en las etapas tempranas de la vida son influyentes en el desarrollo del síndrome metabólico durante la niñez⁶⁴. En efecto, el bajo peso al nacer y el crecimiento durante la lactancia son factores determinantes en los cambios en la grasa corporal durante la niñez, provocando una distribución anormal de la grasa visceral y la masa muscular, lo que sin duda incrementa el riesgo de padecer diabetes de tipo 2 desde etapas tempranas del ciclo de la vida⁶⁵.

Estudios en adultos, como es el caso del estudio CoLaus, ponen de manifiesto que aquellos adultos con bajo peso al nacimiento presentaron una mayor prevalencia de diabetes, obesidad y de los niveles de leptina, así como de la relación leptina-masa grasa, al compararlos con adultos nacidos con peso normal. Este mismo estudio propone que los niveles elevados de leptina y la relación leptina-masa grasa en adultos nacidos con bajo peso pueden estar relacionados con factores nutricionales durante la niñez, o por el desarrollo de resistencia a la leptina o una mayor producción de ésta por unidad de grasa corporal, lo que determina que estos individuos deban ser considerados de riesgo para el desarrollo de diabetes durante la etapa adulta⁶⁴.

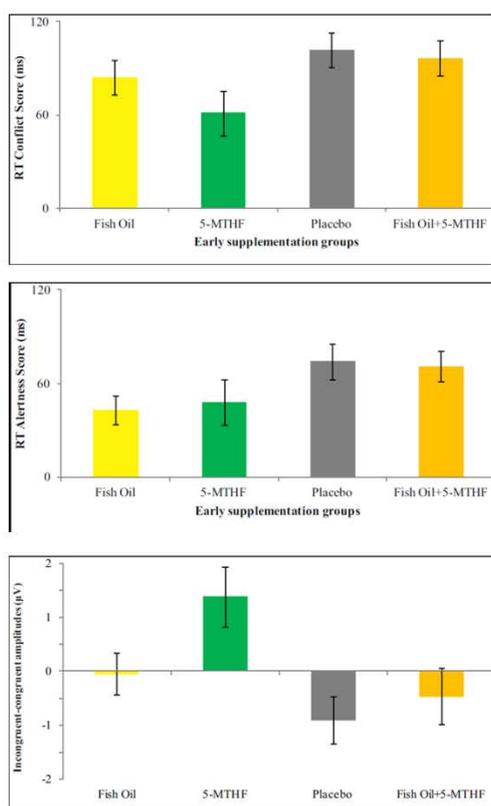
Otro aspecto importante durante las primeras etapas del desarrollo es la edad a la cual se inicia el rebote adiposo, es decir, el incremento del índice de masa muscular que debe producirse a la edad de 5 a 7 años. En efecto, los estudios realizados hasta el momento demuestran que el rebote adiposo, conjuntamente con el índice de masa muscular, tienen un elevado impacto en el estado nutricional en etapas posteriores de la vida, al tiempo que provee una información valiosa para comprender aquellos cambios individuales que condicionan el riesgo de síndrome metabólico^{65,66}. Además, múltiples estudios han asociado la obesidad durante la gestación y el desarrollo de la diabetes gestacional con el desarrollo del síndrome metabólico durante las primeras etapas de la infancia⁶⁷. Es por ello que controlar la alimentación en las etapas iniciales de la vida debe ser un objetivo fundamental para reducir el riesgo de sufrir síndrome metabólico durante la niñez y la adolescencia. En este sentido, el uso de fórmulas infantiles con elevado contenido de proteínas⁶⁸ o la introducción precoz de la alimentación complementaria predispone a un incremento rápido de peso y de grasa corporal en las primeras etapas de la vida, con el consecuente aumento en el riesgo de obesidad y síndrome metabólico⁶⁹.

- ***Programación del desarrollo cerebral y de la conducta***

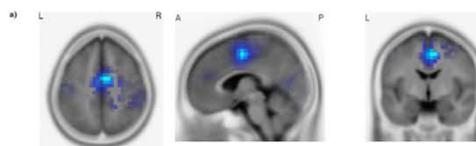
El cerebro humano se desarrolla de forma más intensa desde el principio del tercer trimestre de la gestación hasta los 2 años de edad. A esta edad, el volumen del cerebro humano ha alcanzado el 80-90% del tamaño del cerebro adulto⁷⁰. Este aumento en el volumen cerebral está estrechamente relacionado con una profunda maduración de su anatomía, proceso que continúa hasta la juventud. Entre 24-42 semanas de gestación se produce un rápido incremento en el volumen de las estructuras de la materia blanca y gris; asimismo, la corteza cerebral aumenta su grosor al establecerse los plegamientos y circunvoluciones cerebrales, y se produce la migración neuronal hacia esta zona. Igualmente, la sustancia gris profunda y las células primarias de la pre-oligodendroglia se diferencian hasta mielina madura productora de oligodendrocitos, y se produce un rápido desarrollo de las conexiones axonales que permite la formación de los diferentes circuitos neuronales⁷¹. Por tanto, los primeros 1.000 días de vida constituyen un período crítico en el desarrollo cerebral, de forma que cualquier insulto o estímulo va a ocasionar graves efectos deletéreos a corto y largo plazo que afectan tanto a la propia estructura del cerebro como el resto de funciones del organismo.

Las diferentes líneas de investigación en las que me visto involucrada, ponen en evidencia el importante papel de la nutrición materna durante el embarazo y del niño en las primeras etapas de su vida, sobre el correcto desarrollo morfológico, neuroquímico y neurofisiológico del cerebro. Durante el embarazo, y especialmente en el último trimestre de gestación, la dieta de la madre así como su estado metabólico ejercen un papel clave sobre la programación del circuito neural que regula el comportamiento del niño a largo plazo. En el marco del Proyecto Europeo NUTRIMENTHE, el estudio de la cohorte ALSPAC ha permitido identificar la deficiencia en yodo como una de las más comunes en las mujeres embarazadas del Reino Unido. El déficit en este micronutriente se asocia con menor coeficiente intelectual (CI) y habilidad de lectura en la descendencia, si bien es necesario mencionar que el desarrollo del cerebro se ve influido por la acción simultánea de varios nutrientes. Así, bajos niveles de folato durante el embarazo se relacionan igualmente con la aparición a largo plazo de problemas de internalización, externalización y emocionales en la descendencia^{72,73}.

No obstante, los estudios se han centrado en el papel de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (del inglés “*long-chain polyunsaturated fatty acids*”, LC-PUFAs) durante el embarazo y su posterior efecto sobre el neurodesarrollo del niño. El estudio NUHEAL ha puesto de manifiesto que tras la suplementación nutricional en sus madres con ácido docosahexaenoico (DHA) y/o 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), o placebo durante la gestación, las concentraciones de ácido araquidónico en los fosfolípidos del plasma y el índice ácido araquidónico (AA)/DHA en el momento del parto, y los niveles elevados de ácido fólico durante el embarazo predicen un mejor desarrollo de la atención en los hijos a los 8,5 años de edad (Figura 1)⁷⁴. Igualmente, otro análisis realizado en estos niños a los 9,5 años de edad han demostrado un efecto de programación del metabolismo de los LC-PUFAs en niños de 9,5 años de edad; las concentraciones de ácidos grasos en la mucosa bucal observadas a los 9,5 años estuvieron determinadas por la suplementación prenatal que recibieron sus madres. Además de la dieta, las concentraciones de LC-PUFAs dependen de los polimorfismos que presente el individuo en los genes *FADS1* y *FADS2* (del inglés “*Fatty Acid Desaturases*”), desaturasas que intervienen en la síntesis de los LC-PUFAs. Las investigaciones realizadas hasta el momento ponen en evidencia que la presencia de estos polimorfismos reduce las concentraciones de LC-PUFAs, por lo que podrían estar implicados en las alteraciones del desarrollo cognitivo en los hijos a largo plazo⁷⁵. La heterogeneidad genética en el metabolismo de los ácidos grasos puede ser también una de las principales causas por las que la suplementación perinatal con DHA no tenga el efecto deseado sobre la conducta y el neurodesarrollo del niño⁷⁶.



Actividad del Girus Cingulado medio-dorsal (BA24)



Tiempo de BA24 desde el comienzo del objetivo

Correlaciones entre la puntuación obtenida para ERP y el ratio materno AA/DHA a las 20 semanas de embarazo, en el momento del parto y en UC ($P < 0.01$), así como para los niveles de folato en UC ($P < 0.005$)

Catena A, et al. AJCN, 2017

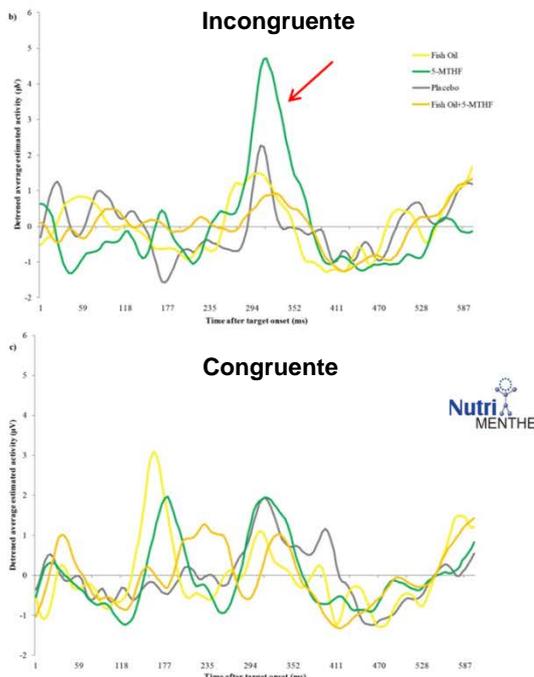


Figure 1. La figura destaca los efectos a largo plazo de la intervención nutricional materna durante el embarazo (estudio NUHEAL) en el sistema de atención de su descendencia a los 8,5 años de edad. El ácido fólico y el ratio AA / DHA fueron los principales determinantes de los hallazgos significativos, con una respuesta más rápida y una mejor capacidad para la resolución de tareas contradictorias en aquellos niños cuyas madres fueron suplementadas con 5-MTHF durante el embarazo.

La obesidad de la madre gestante, así como la presencia de trastornos asociados (síndrome metabólico, diabetes gestacional,...) tiene igualmente un papel sobre el desarrollo cognitivo y la salud mental del niño. En este sentido, la obesidad materna se ha relacionado con un incremento en el riesgo de trastornos de conducta y déficits cognitivos en los hijos, así como alteraciones de conducta alimentaria en la adolescencia y trastornos psicóticos en el adulto^{77,78}. Además, una adecuada ganancia de peso durante el embarazo se relaciona con mejor desarrollo psicomotor a los 6 meses de edad⁷⁹. Existe, asimismo, una evidencia preliminar acerca de la asociación entre la obesidad infantil y déficits de atención y de la capacidad de adaptación, y deficiencia en los mecanismos de control inhibitorio. Los adolescentes con sobrepeso muestran también falta de control de la impulsividad dirigida por las emociones e inflexibilidad cognitiva⁸⁰.

Después del momento del parto, la programación del desarrollo cerebral y de la conducta del niño va a verse influida por el tipo y la calidad de nutrientes que reciba. En efecto, un estado de malnutrición, o el déficit en ciertos micronutrientes como la tiamina o el hierro durante esta etapa crítica, se asocia con un menor desarrollo de la corteza cerebral⁸¹, graves alteraciones neuroquímicas⁸² y cambios neurofisiológicos que afectan al metabolismo y a la propagación de señales. A largo plazo, estas alteraciones predisponen al niño a sufrir problemas de externalización y déficit cognitivo⁸³, ansiedad, dificultad para la resolución de problemas⁸⁴, menor capacidad verbal⁸⁵ o alteraciones en el desarrollo psicomotor⁸⁶.

Junto a la correcta introducción de la alimentación complementaria a partir de los 6 meses de edad, la lactancia materna emerge como una solución de incuestionable valor para favorecer el óptimo neurodesarrollo del niño a corto, medio y largo plazo. La lactancia materna como forma exclusiva de alimentación favorece el neurodesarrollo durante los primeros 6 meses, identificándose importantes diferencias estructurales en el cerebro y en zonas no específicas del desarrollo neuronal en comparación con aquellos niños que reciben una alimentación basada en fórmula infantil durante su edad temprana⁸⁷. El alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, como el DHA, colesterol, hormonas y factores de crecimiento presente en la leche materna promueve el desarrollo de la sustancia blanca a través de un aumento de la producción de células gliales y de la mielinización, lo que determina una mayor puntuación en los test cognitivos y de CI en niños amamantados con respecto a aquellos que reciben fórmulas infantiles⁸⁸.

• Programación de la Microbiota Intestinal

Los primeros 1.000 días de la vida son cruciales para el establecimiento de la microbiota intestinal, un proceso de carácter dinámico donde los continuos cambios que se producen en la composición de las comunidades microbianas provocan un aumento gradual en la diversidad filogenética hasta que se establece una microbiota semejante a la adulta al final de los 3 años de vida⁸⁹.

Lejos de ser un ambiente totalmente estéril, la placenta presenta su propio microbioma constituido por bacterias no patógenas del tipo *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* and *Tenericutes*, que van a influir de forma decisiva en el desarrollo del feto y en la gestación⁹⁰. No obstante, el establecimiento de la microbiota intestinal comienza en el período prenatal. En un principio, el ambiente gastrointestinal es aeróbico, lo que facilita la colonización por bacterias anaerobias facultativas como *Enterobacteria*, *Streptococci* y *Staphylococci* las cuales, debido a su crecimiento, consumen el oxígeno presente generándose así las condiciones anaerobias necesarias para la colonización por parte de bacterias aerobias estrictas del tipo *Bifidobacteria*, *Bacteroides* y *Clostridia*⁹¹.

Como ya hemos mencionado con anterioridad, el establecimiento de la microbiota intestinal se caracteriza por ser un proceso dinámico, aunque no por ello aleatorio ya que son numerosos los factores externos que dictaminan qué cambios deben producirse en la composición de los microorganismos y cuando es el momento apropiado para ello (Figura 2)⁹². En efecto, los estudios realizados evidencian la profunda asociación entre determinados factores maternos (por ejemplo, la ganancia de peso durante el embarazo, el índice de masa corporal (IMC) pre-gestacional y durante la gestación, los hábitos alimentarios o la propia composición del microbioma materno), la microbiota presente en el líquido amniótico, el tipo de parto, la exposición a antibióticos u otros fármacos y sobre todo, la alimentación que recibe el recién nacido en sus primeros meses de vida, con la composición de microorganismos que constituyen nuestra microbiota. Conocer el efecto de estos factores es de vital importancia ya que las fluctuaciones de la homeostasis de la microbiota intestinal, procesos que se denominan disbiosis, se asocian con la aparición de enfermedades en edades más avanzadas del niño o ya en edad adulta: enterocolitis necrotizante, eczema, asma, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome del intestino irritable, obesidad, diabetes o autismo^{93,94}.

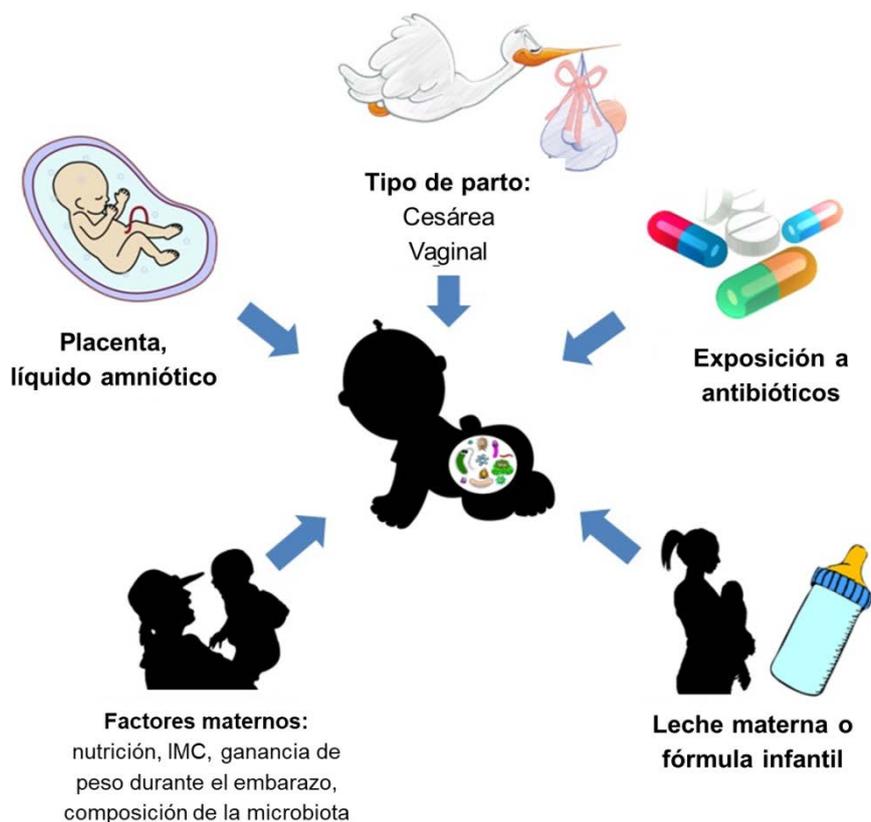


Figura 2. Factores maternos y ambientales implicados en la implantación y modulación de la microbiota intestinal del recién nacido. Numerosos factores durante la gestación pueden afectar de forma negativa a la composición y función de la microbiota intestinal del neonato. Además, factores ambientales tales como el tipo de parto o el tipo de alimentación van a modificar significativamente la microbiota en el intestino del bebé.

Uno de los aspectos más estudiados en los últimos años es el papel que tienen los cambios en la microbiota intestinal, principalmente debidos al tipo de parto, alimentación del recién nacido o el uso abusivo de antibióticos, sobre el riesgo de padecer obesidad en edades tempranas. Con respecto al tipo de parto, las investigaciones realizadas ponen de manifiesto diferencias importantes en la microbiota intestinal presente en bebés nacidos por alumbramiento vaginal con respecto a aquellos que nacen por cesárea⁹⁵. Estas diferencias se traducen en una mayor adiposidad a las 6 semanas de vida en aquellos niños nacidos por cesárea, efecto que se ve potenciado cuando la madre sufre de obesidad⁹⁶.

Por otro lado, la leche materna es también el alimento ideal para alcanzar una composición y funcionalidad de la microbiota intestinal saludables. Así, los recién nacidos amamantados al pecho presentan una microbiota intestinal más estable en el tiempo y donde predominan *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, mientras que en aquellos alimentados con fórmula infantil se va a establecerse una microbiota más diversa en la cual prevalecen *Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Enterobacteria* y *Veillonella*⁹⁷. No obstante, la suplementación de las fórmulas infantiles con prebióticos, probióticos, o ambos de forma conjunta (sinbióticos) permiten un desarrollo de la microbiota muy parecida a la obtenida con la leche materna, con el consecuente efecto beneficioso a la hora de prevenir o tratar todas aquellas enfermedades que hemos

comentado y en las que la microbiota intestinal juega un papel clave⁹⁷⁻⁹⁹. Sin embargo, a pesar de estos resultados prometedores, aún debe investigarse más no sólo sobre los efectos beneficiosos a largo plazo de las fórmulas suplementadas, sino también sobre la influencia que ejercen sobre la microbiota ya establecida y el sistema inmune mucoso gastrointestinal.

Finalmente, la elevada exposición a antibióticos, usados bien como terapia frente a infecciones o bien por su presencia en determinados alimentos o agua de consumo, modifican de forma significativa la microbiota intestinal en el niño a edades tempranas, reduciendo la diversidad filogenética de microorganismos que posee así como la carga microbiana. En efecto, se ha observado que aquellos niños nacidos de forma prematura y tratados con amoxicilina y gentamicina durante la primera semana de vida tienen una alta abundancia de *Enterobacter* y una baja diversidad bacteriana en la segunda y tercera semana de vida en comparación con aquellos recién nacidos no expuestos a tratamientos con antibióticos⁹⁹. Asimismo, la administración de una amplia gama de antibióticos, entre los que se incluyen la penicilina, ampicilina, gentamicina y vancomicina, entre otros, se asocia con un descenso en la población de *Bifidobacteriaceae*, *Bacilli* y *Lactobacillales*., comúnmente asociadas con un buen estado de salud, y con un aumento en la presencia de *Enterobacteriaceae*, la cual es potencialmente patógena^{100,101}. Evidentemente, estos cambios que acontecen en las primeras semanas de vida tienen una repercusión a largo plazo sobre la composición de la microbiota, hecho que determina cambios en las funciones metabólicas e inmunes del niño y que, en definitiva, va a incrementar el riesgo de sufrir diversas enfermedades a una edad más avanzada¹⁰².

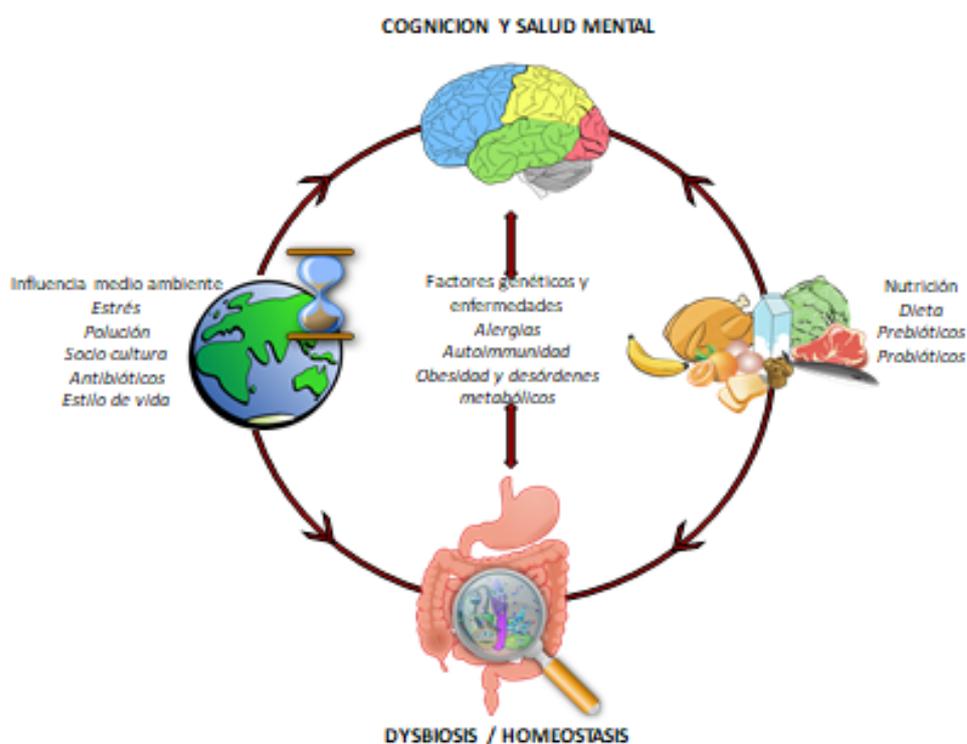


Figura 3. Eje Microbiota-Intestino-Cerebro. Lenguaje bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro saludable. La disbiosis, la dieta y otros factores externos mediadores de obesidad y enfermedades asociadas, son moduladores clave de las señales bidireccionales entre el intestino y el cerebro, son marcadores de alerta de alteraciones del neurodesarrollo.

La estructura y función de la microbiota intestinal parece tener una gran influencia sobre el neurodesarrollo infantil. El eje “*intestino-microbiota intestinal-cerebro*” va a ser de gran importancia en un futuro muy próximo. Además, tanto la obesidad materna como la del niño, pueden determinar cambios importantes en la microbiota intestinal (disbiosis) que a su vez van a modificar el neurodesarrollo del niño (Figura 3)¹⁰³.

✓ *Programación del sistema inmune*

El sistema inmune no es completamente funcional en el momento del nacimiento, principalmente porque los órganos implicados, como los ganglios y el bazo, no están aún organizados en el recién nacido. Además, algunas de las células inmunitarias no presentan todos los receptores necesarios para desarrollar las respuestas adecuadas contra los microorganismos patógenos. Al mismo tiempo, en el momento del parto el recién nacido pasa de un ambiente aparentemente estéril a otro donde se ve expuesto a un amplio espectro de patógenos frente a los cuales no tienen los mecanismos de defensa adecuados. No es de extrañar, por tanto, que los primeros 1.000 días de vida sea un período con un alto riesgo de infecciones, y que el correcto desarrollo del sistema inmunológico venga marcado por estímulos procedentes del entorno o de la alimentación del recién nacido¹⁰⁴.

El embarazo constituye una paradoja desde un punto de vista inmunológico al cohabitar en el cuerpo de la madre dos sistemas de defensa de dos individuos diferentes. Para que esto pueda ser posible, y no haya rechazo entre el sistema inmune de la madre y del feto, el sistema inmune de la madre es regulado, y el sistema inmune del feto tarda en madurar. En efecto, el sistema inmune del feto va a caracterizarse por una alta presencia de células T reguladoras activas, pobre proliferación de células T específicas de antígeno, producción de metabolitos supresores y eliminación de células T activas¹⁰⁵. No obstante, el feto es protegido por diferentes barreras mecánicas, como la placenta, el saco vitelino y el moco cervical, este último debido a su gran viscosidad y su alto contenido de péptidos antimicrobianos. Asimismo, desde la semana 20 de gestación, la madre transfiere anticuerpos al feto a través de la placenta, constituyéndose así el componente central de la inmunidad del recién nacido contra los patógenos¹⁰⁶. Por tanto, es evidente que el feto requiere de un cierto número de semanas en el útero para que su sistema inmune pueda adaptarse sin problemas a la posterior vida extrauterina.

El paso por el canal del parto representa una fase crítica para la maduración del sistema inmune, ya que todas aquellas bacterias presentes en la vagina materna constituyen el primer estímulo que el sistema inmune del recién nacido percibe. Para permitir que esta adaptación a las bacterias del ambiente y la maduración del sistema inmune sea progresiva, se recomienda no retirar el recubrimiento del cuerpo del recién nacido por el vómito. Asimismo, el contacto piel con piel del bebé y la madre, además de favorecer el vínculo madre-hijo, es ventajoso para una correcta maduración del sistema inmune del recién nacido.

En los primeros meses de vida hasta la edad de dos años, los cambios que tienen lugar en el sistema inmune son numerosos y ocurren de forma rápida, encaminándose para permitir una respuesta más eficiente a los diferentes estímulos antigénicos. Aun así, como ya hemos mencionado, el recién nacido es más

susceptible de adquirir una infección durante este período de vida. Estos cambios se encaminan a permitir un adecuado funcionamiento de las células asesinas naturales (del inglés “*Natural Killers*”), linfocitos cooperadores, células dendríticas y macrófagos. Durante el primer mes de vida, son los anticuerpos de tipo inmunoglobulina (Ig) G (IgG) provenientes de la madre (es decir, aquellos anticuerpos específicos para cada tipo de antígeno) los encargados de proteger al recién nacido, mientras que la población de anticuerpos IgM (aquellos que se producen durante la fase aguda de una infección) alcanzan los niveles del adulto al año de edad. El resto de poblaciones de Ig, como el caso de la IgA y la IgG, alcanzan los niveles de adultos a edades posteriores a estos 1.000 primeros días de vida, así que la memoria inmunológica frente a una infección y los mecanismos de defensa frente a microorganismos en el intestino, mucosas genital y respiratoria tardan en establecerse de forma madura^{107,108}.

El sistema inmune del recién nacido tampoco responde de manera ideal contra bacterias que tienen cápsula de carbohidratos como *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, hasta que el bebé cumple los dos años de vida. Por esto, es muy importante que los bebés menores de 2 años reciban todas las vacunas que protegen frente a dichas bacterias.

Pero, sin duda alguna, la lactancia materna debe considerarse como el principal factor modulador y promotor de un óptimo desarrollo del sistema inmune del bebé, ya que a través de la leche materna el recién nacido recibe una amplia variedad de factores inmunomoduladores necesarios para la correcta programación del sistema inmune y de la microbiota intestinal, protegiendo al bebé frente a desórdenes inmunológicos a largo plazo. La introducción de fórmula infantil y alimentos sólidos expone al bebé a nuevos antígenos ligados a los alimentos que van a afectar a la flora intestinal. La alimentación es la fuente de antígenos a los que el sistema inmune debe hacerse tolerante, provee factores, incluyendo nutrientes, que por ellos mismos pueden modular la maduración del sistema inmune y las respuestas; también a través de los alimentos el lactante va a recibir factores que promueven el desarrollo de la microbiota intestinal, lo que modulará la exposición de antígenos, la maduración del sistema inmune y de las respuestas inmunológicas. A través de estos mecanismos es posible que la nutrición precoz pueda afectar la inmunocompetencia a largo-plazo, la habilidad para desarrollar una respuesta inmune adecuada frente a las infecciones, la capacidad de desarrollar respuestas tolerogénicas frente a antígenos propios y externos, y el desarrollo de alteraciones inmunológicas¹⁰⁹.

En definitiva, a pesar de no estar completamente maduro, el sistema inmune del neonato le proporciona una capacidad de respuesta lo suficientemente elemental y necesaria para poder sobrevivir. Evidentemente, mantener unas pautas favorables durante los primeros 1.000 días de vida va a facilitar la maduración del sistema inmune: hábitos de higiene, estilos de vida saludables, retrasar al máximo el ingreso en instituciones de cuidado de bebés...

4. ACTUACIÓN PEDIÁTRICA Y FARMACÉUTICA EN LA PROGRAMACIÓN PRECOZ

✓ *Papel de la alimentación en los primeros 1.000 días.*

No cabe duda que las actuaciones encaminadas a mejorar la nutrición de la madre y establecer unos correctos hábitos alimentarios no sólo durante el embarazo y lactancia, sino igualmente antes del embarazo, juegan un papel crítico para un óptimo crecimiento y desarrollo del niño.

El concepto de comer saludablemente durante el embarazo siempre ha estado presente en los consejos pre-concepcional y prenatales¹¹⁰. Así, los hábitos alimentarios basados en el consumo de alimentos integrales, frutas, verduras o alimentos bajos en grasas se asocian con una menor prevalencia de parto prematuro o de bajo peso al nacimiento¹¹¹⁻¹¹³. Igualmente, estas correctas pautas alimentarias permiten controlar algunos de los factores (como por ejemplo el IMC antes del embarazo o la ganancia de peso durante el embarazo) que impactan gravemente sobre el desarrollo fetal, el resultado del parto o el bienestar materno.

En principio, una dieta sana y equilibrada en términos de ingesta calórica total, contenido de proteínas así como de otros macro/micronutrientes esenciales, debe ser suficiente para hacer frente a los requerimientos nutricionales de la mujer embarazada y del feto en desarrollo. No obstante, ante la dificultad hoy en día de seguir este tipo de alimentación, se hace necesario el uso de complementos nutricionales que aporten cantidades adicionales de todos aquellos compuestos “*limitantes*” en el embarazo y posterior período de lactancia, incluidos el DHA, hierro, zinc, yodo, ácido fólico, o vitamina D. Desafortunadamente, aún existe una notable falta de información sobre la formulación óptima de estos suplementos así como de la necesidad de continuar con su utilización después del parto, un hecho que puede tener efectos beneficiosos en muchas situaciones en las que la salud materna e infantil se ven comprometidas¹¹⁴.

✓ *Lactancia Materna*

Las autoridades sanitarias, metanálisis y ensayos clínicos recomiendan la lactancia materna exclusiva los seis primeros meses de vida, ya que muestra una composición ideal para aportar a los recién nacidos todos aquellos nutrientes necesarios (entre ellos proteínas biorreactivas como la IgA o ácidos grasos poliinsaturados como el DHA y el ácido araquidónico) para un crecimiento y desarrollo saludable.

En este sentido, las investigaciones realizadas ponen en evidencia una estrecha relación entre la lactancia materna y un menor riesgo de sufrir enfermedades atópicas, tales como dermatitis, asma y sibilancias en niños de corta edad¹¹⁵. Tal efecto beneficioso parece estar relacionado con la protección que otorga la leche materna frente a las infecciones de las vías respiratorias en los lactantes, y cuyo efecto puede extenderse a edades más avanzadas¹¹⁶.

Asimismo, la investigación del efecto protector de la lactancia materna sobre el eccema atópico ha arrojado algunos hallazgos interesantes. La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición

Pediátrica (ESPGHAN, del inglés “*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*”) ha declarado que los recién nacidos amamantados que padecen eccema atópico pueden beneficiarse de la eliminación de la leche de vaca, huevo u otros alérgenos de la dieta de la madre. No obstante, otros estudios no confirman este efecto protector a largo plazo de la lactancia materna exclusiva frente a las manifestaciones más graves de eccema o de alergias, lo que evidencia una gran necesidad de realizar más estudios que permitan aclarar la asociación entre la lactancia materna y la prevención de estas enfermedades¹¹⁷.

La asociación entre la lactancia materna y el desarrollo cognitivo y neurodesarrollo en etapas posteriores de la vida está bien documentado tanto en niños nacidos a término como en niños pretérmino; el alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (como el DHA), colesterol, hormonas y factores de crecimiento presentes en la leche materna promueven el desarrollo de la sustancia blanca a través de un aumento de la producción de células gliales y de la mielinización, lo que justificaría el efecto beneficioso de la leche materna sobre el neurodesarrollo^{70,118}.

✓ *Lactancia Artificial*

A pesar de los beneficios que hemos comentado, y que hacen de la lactancia materna la mejor opción para la nutrición infantil, el uso de leches artificiales está en continua expansión, y es especialmente recomendable en aquellos casos de problemas de salud específicos de la madre o el recién nacido, cuando se usan ciertos tipos de medicamentos por parte de la madre, o bien debido a la decisión personal de la madre de no amamantar.

Es por ello que, en la actualidad, la industria invierte sumas importantes de dinero y dedica mucho tiempo y esfuerzo a la investigación para aproximar la composición de las leches para lactantes al patrón de la leche materna¹¹⁹. Gracias a ello, disponemos en el mercado de leches artificiales de inicio y de continuación formuladas de acuerdo con normas del Códex Alimentarius, la ESPGHAN y la Academia Americana de Pediatría¹²⁰. No obstante, no debemos caer en el error de que esta mayor similitud en cuanto a composición hace de la leche artificial un método de alimentación superior a la leche materna ya que la composición de esta última varía en función del momento del día, de la dieta de la madre, la edad gestacional del recién nacido, etc... para proporcionar en todo momento los nutrientes que requiere el niño en sus primeros meses de vida.

Asimismo, es necesario mencionar que los estándares de calidad y seguridad para los preparados para lactantes no son universales y, por lo tanto, desafortunadamente no todas las fórmulas se pueden considerar iguales. A pesar de las estrictas medidas implementadas en la actualidad para garantizar una fuente de alimentos nutritivos y de calidad para los bebés, siguen ocurriendo incidentes de calidad y errores de seguridad. Los retiros en productos de fórmula infantil pueden ocurrir por varias razones. La presencia de contaminación microbiana, algunas variaciones en el contenido de nutrientes de las fuentes de alimentos naturales, como la leche de vaca o alguna imprecisión durante la fabricación pueden dar como resultado

niveles de nutrientes justo por encima o por debajo de los rangos objetivos sin ningún riesgo apreciable de daño a los bebés. Sin embargo, esto puede dar como resultado una retirada del producto si la concentración de un componente en la fórmula queda fuera del rango estipulado por la legislación nacional. Finalmente, una vez superados los estrictos controles de calidad y seguridad, la preparación del producto no está exenta de riesgos para la salud del niño, y debe realizarse siempre bajo unas estrictas normas de higiene para así evitar infecciones y trastornos digestivos. En este sentido, diluir de forma correcta las leches en polvo, evitando tanto un exceso como un defecto en el aporte de nutrientes al recién nacido, o no usar agua de alta mineralización, con nitritos o no higienizada, se consideran las principales medidas que los padres deben considerar para evitar riesgos para la salud del lactante con lactancia artificial.

✓ *Alimentación Complementaria*

La alimentación complementaria), según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2002, es "el proceso que comienza cuando la leche materna ya no es suficiente para satisfacer los requerimientos nutricionales de los bebés", por lo que "se necesitan otros alimentos y líquidos, junto con la leche materna"¹²¹. El momento de la introducción de alimentos complementarios varía entre los recién nacidos, pero aun así es necesario dar unas pautas generales para la correcta introducción de estos alimentos complementarios, y evitar así las consecuencias inmediatas o más tardías en la salud del niño.

Recientemente, y en base a evidencias actualizadas, ha aparecido un nuevo documento de posición de la ESPGHAN donde se actualizan las recomendaciones para la introducción de alimentos complementarios en lactantes¹²². Igualmente, este documento pone especial énfasis en la necesidad de promover la lactancia exclusiva o completa durante al menos 4 meses (17 semanas, al comiendo del 5º mes de vida), y la lactancia exclusiva o predominante durante aproximadamente 6 meses (26 semanas, a partir del 7º mes). En base a ello, los alimentos complementarios no deben introducirse antes de los 4 meses, estableciéndose la edad de 6 meses como el momento máximo para su introducción. Al recién nacido se le debe ofrecer alimentos con una amplia variedad de sabores y texturas, incluidos aquellos vegetales verdes de sabor amargo, y continuar con la leche materna junto a esta alimentación complementaria, retrasándose la incorporación de la leche entera de vaca hasta los 12 meses de edad. Los alimentos alergénicos deben introducirse a partir de los 4 meses de edad; en el caso de un alto riesgo de alergia al cacahuete, es decir, aquellos con eczema severo, alergia al huevo, o ambos, el niño debe comenzar a ingerir este tipo de alimentos entre los 4 y 11 meses de edad, siempre bajo la evaluación del pediatra. La edad para la introducción de alimentos ricos en gluten es similar, si bien debe evitarse el consumo de grandes cantidades de estos alimentos durante las primeras semanas después de su introducción y durante la infancia. Todos los niños deben recibir alimentos complementarios ricos en hierro (productos cárnicos y/o alimentos fortificados con hierro). Asimismo, es necesario evitar añadir azúcar o sal a los alimentos, así como el consumo de zumos de fruta o bebida azucaradas. Por último, las dietas veganas deben usarse sólo bajo supervisión médica o nutricional apropiada, informando en todo momento a los padres de las graves consecuencias que puede sufrir el recién nacido al no seguir las recomendaciones sobre la suplementación de la dieta.

Interacción del pediatra y farmacéutico sobre los estilos de vida.

Se puede afirmar que, dentro del acompañamiento médico que hace a la familia y al niño en su desarrollo y crecimiento, el pediatra debe incidir sobre la construcción de unos hábitos de vida saludables en el niño que le orienten su conducta y comportamiento por el resto de su vida. De esta forma, el pediatra ayudará en gran medida a que los niños logren cumplir el objetivo de *“vivir más, vivir mejor”*, evitando la aparición de procesos patológicos (como enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión arterial u obesidad) o hábitos tóxicos para la salud (ingesta calórica excesiva, sedentarismo y el consumo de alcohol o tabaco). Evidentemente, los padres deben cumplir con las recomendaciones del pediatra y actuar para sus hijos como un buen modelo de un estilo de vida saludable. Esto sólo será posible si se establece una relación de confianza entre el pediatra, o los profesionales de la enfermería pediátrica, con los padres y los niños; en todo momento, el pediatra debe dejar clara la premisa de que los profesionales no están para decir a la gente lo que tiene que hacer, sino para explicar cuáles son los riesgos y consecuencias de ciertas prácticas no saludables, y ofrecer posibles soluciones y alternativas.

El pediatra debe incidir sobre los padres de la importancia de que la familia se reúna para comer juntos y aprovechen esos momentos para hablar con sus hijos, sin que haya ningún entretenimiento de fondo. Estas prácticas deben complementar a una alimentación saludable, variada y ajustada a las necesidades del niño, objetivos que sólo podrán alcanzarse con una actitud proactiva de los padres en la alimentación de sus hijos. Asimismo, la actuación del pediatra debe favorecer la incorporación de actividades físicas o juegos educativos en la rutina diaria donde predomine la diversión sobre las habilidades determinadas, no exista competencia y se fomente la interacción con otros niños, la creatividad y la imaginación. No menos importante es la intervención del pediatra para promover una correcta rutina de sueño, especialmente en aquellos niños en edad escolar ya que se ha demostrado que una buena rutina de sueño favorece el aprendizaje, la asimilación de experiencias y el crecimiento.

La labor del pediatra a la hora de fortalecer los estilos de vida saludable debe acompañarse con mensajes dirigidos en la misma dirección por parte del profesional farmacéutico. En este sentido, el papel del farmacéutico en el ámbito de la alimentación ha experimentado un importante desarrollo durante las últimas décadas. No en vano, el farmacéutico, por sus peculiares características y formación, es el profesional sanitario más cercano al ciudadano, y su figura va más allá de la mera dispensación de medicamentos. Desde el comienzo de sus estudios, el farmacéutico se prepara para abordar tareas como el conocimiento en profundidad de los alimentos, los consejos nutricionales, y todo aquello relacionado con la alimentación infantil, incluidos los productos. Sin duda, estos conocimientos y objetivos deben alinearse con la interrelación con otros profesionales expertos en alimentación infantil, hecho que será fundamental a la hora de llevar a cabo políticas encaminadas a obtener mejores resultados y máxima eficiencia en salud. El asesoramiento en materia de seguridad alimentaria y alergias alimentarias, las campañas sanitarias dirigidas a la población, las recomendaciones en productos e higiene alimentaria, los consejos sobre hábitos alimentarios saludables en alimentación infantil, tanto a los menores como a sus familias, son tareas que el

farmacéutico debe desarrollar, en colaboración con las Administraciones y otros profesionales sanitarios, de forma habitual en la Farmacia Comunitaria¹²³.

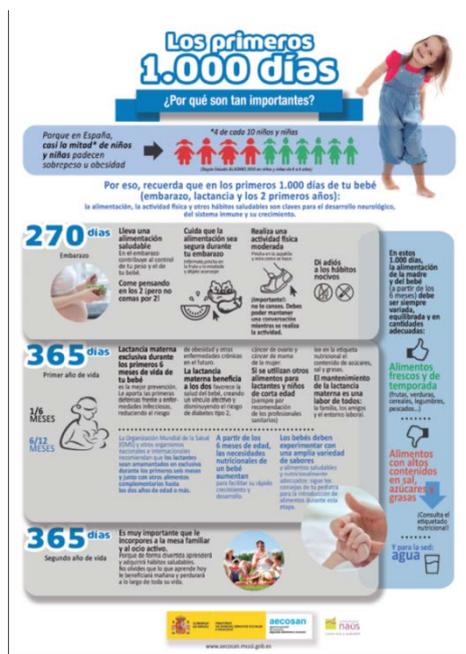
5. ACTUACIONES PREVENTIVAS DESDE LA SALUD PÚBLICA

Según la OMS, seis de los siete factores determinantes de la salud están ligados a la práctica de la actividad física y a la alimentación, aspectos totalmente mejorables siempre y cuando se abogue por un enfoque integral e impliquen a las partes interesadas a nivel europeo, nacional, regional y local.

La Estrategia Global sobre Alimentación y Actividad Física de la OMS en 2004 fue clave a la hora de impulsar en España la Estrategia NAOS (Nutrición Actividad física, prevención de la Obesidad y Salud). Esta estrategia, junto a otras actuaciones de carácter nacional o europeo (Plataforma de la Unión Europea para la Alimentación y Actividad Física) deben usarse como marcos de referencia para el futuro diseño de estrategias de prevención y de intervención a la hora de promover unos hábitos de alimentación y de actividad física saludable¹²⁴. Bajo las directrices de la Estrategia NAOS surge diversos enfoques en el panorama nacional: el programa PERSEO (Programa Piloto Escolar de Referencia para la Salud y el Ejercicio)¹²⁵ para promover hábitos alimenticios saludables y una actividad física regular en niños de edad escolar, y reducir así el riesgo de obesidad y otras enfermedades; estudio ALADINO (Alimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad)¹²⁶; programa AVENA (Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes)¹²⁷, centrado en la salud, situación nutricional y metabólica de los adolescentes españoles; el estudio EnKID¹²⁸, en el cual se realiza una completa evaluación de los hábitos alimentarios y el estado nutricional de la población infantil y juvenil española; o el estudio EVASYON¹²⁹, donde se desarrolla un programa terapéutico para adolescentes con sobrepeso y obesidad basado en una educación integral nutricional y de actividad física. La lista de campañas sobre nutrición infantil, no obstante, es mucho más extensa, específicas para distintas franjas de edades y realizadas por distintas Administraciones, comunidades autónomas, centros educativos, empresas y o profesionales particulares especializados. Todas ellas son campañas basadas en evidencias científicas y recomendaciones internacionales y que, a través de un material didáctico ameno, proporciona material educativo con mensajes claros y eficaces que pueden utilizarse para campañas personalizadas para niños.

Debemos mencionar la importancia de los Estudios Plenúfar (Planes de educación nutricional por el farmacéutico), ya que como hemos mencionado anteriormente este profesional sanitario se encuentra perfectamente cualificado para atender con seguridad, eficiencia y de forma rápida y cercana a las demandas de información sobre nutrición infantil que plantean los padres. Estas campañas Plenúfar se marcan los siguientes objetivos: *i) fomentar hábitos alimentarios saludables; ii) concienciar sobre la importancia de la alimentación para la salud; iii) poner de manifiesto carencias nutricionales; iv) realizar estudios de conductas y hábitos nutricionales de la población; v) fomentar otros hábitos saludables relacionados*¹³⁰. En el año 2009, la campaña Plenúfar IV, lanzó un plan de educación nutricional que se dirigía específicamente a mujeres en estado pre-concepcional, embarazadas y madres lactantes, dada la importancia y trascendencia

de la alimentación tanto en la madre como en los primeros 1.000 días de vida del niño y su salud futura, en el que participé con gran entusiasmo¹³¹.



La AECOSAN (Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición), a través de la estrategia NAOS, lanzó en Octubre de 2017 la campaña **“Gracias por esos 1.000 primeros días”** para fomentar una alimentación y hábitos de vida saludable en los primeros 1.000 días de vida: embarazo, lactancia y los 2 primeros años del bebé. Otras campañas similares se han lanzado desde UNICEF o la OMS, corroborando la importancia del calado de este mensaje tras los numerosos datos publicados que han servido para establecer una clara evidencia científica, y la necesidad de intervención.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

No hay duda que un mayor conocimiento sobre los cambios epigenéticos asociados a determinadas enfermedades como la diabetes o la obesidad nos permitirá conocer nuevos biomarcadores de metilación del DNA o de interacciones de DNA y proteínas, o de la actividad de aquellas enzimas implicadas en la acetilación de las histonas¹³². Conocer estos cambios y, sobre todo, cómo pueden ser susceptibles de ser modificados, será de gran utilidad tanto para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades como para el posterior seguimiento de los individuos. Asimismo, la aplicación de nuevas tecnologías aplicadas a la biología molecular como la genómica, la transcriptómica, proteómica y metabolómica nos va a proporcionar, en un futuro, la oportunidad para identificar polimorfismos funcionales, definir la interrelación entre algunos genes, identificar genes **“nutritivo-sensitivos”**, localizar las interacciones entre genes, nutrientes y medio ambiente y conocer cómo las intervenciones nutricionales pueden estar dirigidas individualmente para que así, en base a un perfil genético personal, la alimentación y la ingesta nutricional sean más efectivas a la hora de promover la salud y la calidad de vida⁴³.

De forma más específica, cada una de las nuevas tecnologías mencionadas con anterioridad ofrece oportunidades de gran valor en la ciencia de la nutrición y programación de las enfermedades; así, por ejemplo, los estudios metabolómicos nos permitirá comprender la respuesta individual a un nutriente, fármaco o a otro estímulo, facilitando al mismo tiempo un importante avance en la elaboración de terapias combinadas, medicina integradora, medicina personalizada y/o nutrición personalizada¹³³⁻¹³⁴. Este camino se verá beneficiado con la incorporación de tecnologías emergentes como las de microarray o la nanotecnología

que facilitará: a) la identificación de dianas moleculares para nutrientes funcionales bioactivos; b) la caracterización de biomarcadores que reflejen la exposición, la respuesta y la susceptibilidad hacia los alimentos y sus componentes; y, tal vez, c) la identificación de sistemas de transporte diana para optimizar la salud^{135,136}. Finalmente, potenciar los estudios en proteómica aportará, en un plazo no muy lejano, los instrumentos necesarios para comprender mejor cómo los nutrientes y los componentes de la dieta (péptidos y proteínas) impactan a nivel celular. De esta forma, la proteómica puede ayudar a esclarecer las rutas metabólicas de los nutrientes y a identificar las variaciones en el metabolismo de las enzimas que puede potencialmente predisponer a la salud o a la enfermedad¹³⁸.

7. CONSIDERACIONES FINALES

Los estudios de intervención nutricional realizados en embarazadas son escasos, y además, el seguimiento de los hijos es muy complicado y costoso, y no siempre lo prolongado que sería deseable. Sin embargo, se necesitan más estudios de este tipo que ayuden a esclarecer las ventanas críticas para cada nutriente en el ser humano, y poder desarrollar estrategias de intervención específicas, con objetivos concretos. La potencialidad de dichas intervenciones se podrá estimar a partir de los grandes estudios epidemiológicos y modelos matemáticos y bioinformáticos que se están llevando a cabo, y que permitirán establecer los biomarcadores específicos sobre los que trabajar en el diseño de estrategias e intervenciones individualizadas.

Tras muchos años de investigación en esta área de conocimiento, y tras la demostración del gran impacto económico y para la salud, el Ministerio de Sanidad ha lanzado la primera campaña en España a nivel de salud pública a finales de 2017. Creo que es un momento clave y que los resultados de este tipo de intervenciones repercutirán en la salud de nuestros niños y también en sus madres y al final en la población en general. Esta campaña, dirigida a la población general, también debe contar con los profesionales de la salud, no solo médicos o enfermeras, también con los colegios profesionales, las empresas de alimentación materno-infantil, asociaciones y, de forma muy destacada debe ser estimulada desde las oficinas de farmacia, como puntos principales de divulgación e influencia sobre la población por su cercanía, su excelente formación y gran capacidad de intervenir día a día en el calado de estos mensajes.

Queda mucho trabajo por hacer, y las futuras acciones de salud pública deben encaminarse a transmitir de forma clara recomendaciones para aquellos niños más vulnerables debido a antecedentes poco favorables o un ambiente que dificulte su normal crecimiento y desarrollo.

MUCHAS GRACIAS

por vuestra atención y asistencia a este acto

MOLTES GRACIES PER LA VOSTRA ATENCIÓ I ASSISTÈNCIA A AQUEST ACTE

BIBLIOGRAFÍA

1. Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest* 1995; 25 (7): 457-463.
2. Lucas A. Programming by early nutrition in man: an experimental approach. *The Journal of Nutrition* 1998; 128 (2): 401S-406S.
3. Narayan KMV, Ali MK, Koplan JP. Global noncommunicable diseases – where worlds meet. *N Engl J Med* 2010; 363:1196–1198.
4. World Health Organization: The UN tackles noncommunicable diseases. 2010.
http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2010/noncommunicable_diseases_20100514/en/index.html
5. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; 461 (7265): 747–753.
6. Levin BE. Metabolic imprinting: critical impact of the perinatal environment on the regulation of energy homeostasis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006; 361 (1471): 1107–1121.
7. Hanley B, Dijane J, Fewtrell M, Grynberg A, Hummel S, Junien C, Koletzko B, et al. Metabolic imprinting, programming and epigenetics – a review of present priorities and future opportunities. *Br J Nutr* 2010; 104 (Suppl 1): S1-S25.
8. Hanson MA, Low FM, Gluckman PD. Epigenetic epidemiology: the rebirth of soft inheritance. *Ann Nutr Metab* 2011; 58 (Suppl 1): 8–15.
9. Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (2): 179-197.
10. Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T, Low FM, Beedle AS. Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5 (7): 401–408.
11. Cunha AJ, Leite AJ, Almeida IS. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *J Pediatr* 2015; 91(6 Suppl 1): S44-S51.
12. Moreno Villares JM. Nutrition in early life and the programming of adult disease: the first 1000 days. *Nutr Hosp* 2016; 33 (Suppl 4): 337.
13. Handel AE, Ebers GC, Ramagopalan SV. Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease. *Trends Mol Med* 2009; 16 (1): 7–16.
14. Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair H. Early nutrition programming of long-term health. *Proc Nutr Soc* 2012; 71 (3): 371-8.
15. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105 (44): 17046-17049.
16. Darnton-Hill I, Nishida C, James WP. A life course approach to diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *Public Health Nutr* 2004; 7 (1A): 101-121.
17. Baylin SB, Jones PA. A decade of exploring the cancer epigenome - biological and translational implications. *Nat Rev Cancer* 2011; 11 (10): 726-734.

18. Devries A, Wlasiuk G, Miller SJ, Bosco A, Stern DA, Lohman IC, Rothers J, et al. Epigenome-wide analysis links SMAD3 methylation at birth to asthma in children of asthmatic mothers. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (2): 534-542.
19. Wahl S, Drong A, Lehne B, Loh M, Scott WR, Kunze S, et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. *Nature* 2017; 541 (7635): 81-86.
20. Sharp GC, Relton CL. Epigenetics and noncommunicable diseases. *Epigenomics* 2017; 9 (6): 789-791.
21. Kenny LC, Broadhurst DI, Dunn W, Brown M, North RA, McCowan L, Roberts C, et al. Robust early pregnancy prediction of later preeclampsia using metabolomic biomarkers. *Hypertension* 2010; 56 (4): 741-749.
22. Conroy K, Sandel M, Zuckerman B. Poverty grown up: how childhood socioeconomic status impacts adult health. *J Dev Behav Pediatr* 2010; 31 (2): 154-160.
23. Silva LM, van RL, Jansen PW, Hokken-Koelega AC, Moll HA, Hofman A, et al. Children of low socioeconomic status show accelerated linear growth in early childhood: results from the Generation R Study. *PLoS One* 2012; 7 (5):e37356.
24. Wijlaars LP, Johnson L, van Jaarsveld CH, Wardle J. Socioeconomic status and weight gain in early infancy. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35 (7): 963-970.
25. von SS, Plomin R. Socioeconomic status and the growth of intelligence from infancy through adolescence. *Intelligence* 2015; 48: 30-36.
26. Clearfield MW, Jedd KE. The effects of socio-economic status on infant attention. *Inf Child Dev* 2013; 22 (1): 53-67.
27. Hurt H, Betancourt LM. Effect of socioeconomic status disparity on child language and neural outcome: how early is early?. *Pediatr Res* 2016; 79 (1-2): 148-158.
28. Luby J, Belden A, Botteron K, Marrus N, Harms MP, Babb C, et al. The effects of poverty on childhood brain development: the mediating effect of caregiving and stressful life events. *JAMA Pediatr* 2013; 167 (12): 1135-1142.
29. Lawson GM, Duda JT, Avants BB, Wu J, Farah MJ. Associations between children's socioeconomic status and prefrontal cortical thickness. *Dev Sci* 2013; 16 (5): 641-652.
30. Straub N, Grunert P, Northstone K, Emmett P. Economic impact of breast-feeding-associated improvements of childhood cognitive development, based on data from the ALSPAC. *Br J Nutr* 2016; 22: 1-6.
31. Fasfous AF, Puente AE, Pérez-Marfil MN, Cruz-Quintana F, Peralta-Ramirez I, Pérez-García M. Is the colour trails culture free? *Arch Clin Neuropsychol* 2013; 28 (7): 743-749.
32. Kail RV, McBride-Chang C, Ferrer E, Cho JR, Shu H. Cultural differences in the development of processing speed. *Dev Sci* 2013; 16 (3): 476-83.
33. Thorell LB, Veleiro A, Siu AF, Mohammadi H. Examining the relation between ratings of executive functioning and academic achievement: findings from a cross-cultural study. *Child Neuropsychol* 2013; 19 (6): 630-638.

34. Perez-Garcia M, Luna JD, Torres-Espinola FJ, Martinez-Zaldivar C, Anjos T, Steenweg-de Graaff J, Weber M, et al. Cultural effects on neurodevelopmental testing in children from six European countries: an analysis of NUTRIMENTHE Global Database. *Br J Nutr* 2017;1-9.
35. Estudio ALADINO 2015. Estudio de vigilancia del crecimiento, alimentación, actividad física, desarrollo infantil y obesidad en España 2015. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2016. NIPO: 690-16-010-3.
36. Andersen SL, Andersen S, Vestergaard P, Olsen J. Maternal thyroid function in early pregnancy and child neurodevelopmental disorders: A Danish nationwide case-cohort study. *Thyroid* 2018;28 (4): 537-546
37. Koletzko B, von KR, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, Beyer J, Demmelmair H, et al. Can infant feeding choices modulate later obesity risk?. *Am J Clin Nutr* 2009;89 (5): 1502S-1508S.
38. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition - implications for the preterm infant. *J Perinatol* 2005; 25 (Suppl 2): S2-S6.
39. Stover PJ, Caudill MA. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. *J Am Diet Assoc* 2008; 108 (9): 1480-1487.
40. van Ommen B. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arenas. *Nutrition* 2004; 20 (1): 4-8.
41. Kersten S, Mandard S, Tan NS, Escher P, Metzger D, Chambon P, Gonzalez FJ, Desvergne B, Wahli W. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *J Biol Chem* 2000; 275 (37): 28488-28493.
42. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004; 20 (1): 63-68.
43. Roche HM. Nutrigenomics: new approaches for human nutrition research. *Sci Food Agric* 2006; 86 (8): 1156-1163.
44. Actividad Física para la Salud y reducción del Sedentarismo. Recomendaciones para la población. Estrategia de la Salud y Prevención en el Sistema Nacional de Salud.
[\[http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/educanaos/recomendaciones_actividad_fisica.pdf\]](http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/educanaos/recomendaciones_actividad_fisica.pdf).
45. Pietrobelli 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.
46. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007; 369 (9561): 578-585.
47. Demmelmair H, von RJ, Koletzko B. Long-term consequences of early nutrition. *Early Hum Dev* 2006;82 (8): 567-74.
48. Feldt K, Räikkönen K, Eriksson JG, Andersson S, Osmond C, Barker DJ, Phillips DI, Kajantie E. Cardiovascular reactivity to psychological stressors in late adulthood is predicted by gestational age at birth. *J Hum Hypertens* 2007;21 (5): 401-410.

49. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2006; 88 (3): 234-243.
50. Krauss-Etschmann S, Hartl D, Heinrich J, Thaqi A, Prell C, Campoy C, Molina FS, Hector A, Decsi T, Schendel DJ, Koletzko BV. Association between levels of Toll-like receptors 2 and 4 and CD14 mRNA and allergy in pregnant women and their offspring. *Clin Immunol* 2006; 118 (2-3): 292-299.
51. Raiten DJ, Raghavan R, Porter A, Obbagy JE, Spahn JM. Executive summary: Evaluating the evidence base to support the inclusion of infants and children from birth to 24 mo of age in the Dietary Guidelines for Americans--"the B-24 Project". *Am J Clin Nutr* 2014; 99 (3): 663S-691S.
52. Demerath EW, Reed D, Choh AC, Soloway L, Lee M, Czerwinski SA, et al. Rapid postnatal weight gain and visceral adiposity in adulthood: the Fels Longitudinal Study. *Obesity* 2009; 17 (11): 2060-2066.
53. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics* 2002; 109 (2): 194-199.
54. Mathai S, Cutfield WS, Derraik JG, Dalziel SR, Harding JE, Robinson E, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in adults born preterm and their children. *Diabetes* 2012; 61 (10): 2479-2483.
55. 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.
56. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003; 361 (9363): 1089-1097.
57. Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT. Intrauterine growth restriction: fetal programming of hypertension and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15 (2): 101-106.
58. de JF, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2012; 59 (2): 226-234.
59. Juonala M, Cheung MM, Sabin MA, Burgner D, Skilton MR, Kahonen M, Hutri-Kähönen N, Lehtimäki T, et al. Effect of birth weight on life-course blood pressure levels among children born premature: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Hypertens* 2015; 33 (8): 1542-1548.
60. Hoy WE, Rees M, Kile E, Mathews JD, Wang Z. A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int* 1999; 56 (3): 1072-1077.
61. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68 (Suppl. 97): S68-S77.
62. Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJ. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med* 2000;160 (10): 1472-1476.
63. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19 (1): 151-157.
64. Jornayvaz FR, Vollenweider P, Bochud M, Mooser V, Waeber G, Marques-Vidal P. Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 73.

65. Péneau S, González-Carrascosa R, Gusto G, Goxe D, Lantieri O, Fezeu L, Hercberg S, Rolland-Cachera MF. Age at adiposity rebound: determinants and association with nutritional status and the metabolic syndrome at adulthood. *Int J Obes* 2016; 40 (7): 1150-1156.
66. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *N J Obes* 2006; 30 (Suppl. 4): S11-S17.
67. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115:e290-e296.
68. Lifschitz C. Early life factors influencing the risk of obesity. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015;18 (4): 217-223.
69. Eriksson JG, Kajantie E, Lampl M, Osmond C. Trajectories of body mass index amongst children who develop type 2 diabetes as adults. *J Intern Med* 2015; 278 (2): 219-226.
70. Isaacs EB. Neuroimaging, a new tool for investigating the effects of early diet on cognitive and brain development. *Front Hum Neurosci* 2013; 7 (Article 445): 1-12.
71. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res* 2015; 77 (1-2): 148-155.
72. Roza SJ, van Batenburg-Eddes T, Steegers EA, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Hofman A, et al. Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioural problems: The Generation R Study. *Br J Nutr* 2010; 103 (3): 445-452.
73. Steenweg-de GJ, Roza SJ, Steegers EA, Hofman A, Verhulst FC, Jaddoe VW, Tiemeier H. Maternal folate status in early pregnancy and child emotional and behavioral problems: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95 (6): 1413-1421.
74. Catena A, Muñoz-Machicao JA, Torres-Espínola FJ, Martínez-Zaldívar C, Diaz-Piedra C, Gil A, et al. Folate and long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy has long-term effects on the attention system of 8.5-y-old offspring: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016;103 (1): 115-127.
75. Koletzko B, Lattka E, Zeilinger S, Illig T, Steer C. Genetic variants of the fatty acid desaturase gene cluster predict amounts of red blood cell docosahexaenoic and other polyunsaturated fatty acids in pregnant women: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Am J Clin Nutr* 2011; 93 (1): 211-219.
76. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Anjos T, Szajewska H, Uauy R. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr* 2012; 107 (Suppl 2): S85-S106.
77. Sullivan EL, Nousen EK, Chamlou KA. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol Behav* 2014; 123: 236-242.
78. Van Lieshout RJ, Taylor VH, Boyle MH. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. *Obes Rev* 2011; 12 (5): e548-e559.
79. Berglund SK, García-Valdés L, Torres-Espínola FJ, Segura MT, Martínez-Zaldívar C, Aguilar MJ, Agil A, et al. Maternal, fetal and perinatal alterations associated with obesity, overweight and gestational diabetes: an observational cohort study (PREOBE). *BMC Public Health* 2016; 16: 207.

80. Anjos T, Altmae S, Emmett P, Tiemeier H, Closa-Monasterolo R, Luque V, Wiseman S, et al., NUTRIMENTHE Research Group. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. *Eur J Nutr* 2013; 52 (8): 1825-1842.
81. Bedi KS, Bhide PG. Effects of environmental diversity on brain morphology. *Early Hum Dev* 1988; 17 (2-3): 107-143.
82. Rao R, Tkac I, Townsend EL, Gruetter R, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *J Nutr* 2003;133 (10): 3215-3221.
83. Donnellan MB, Ge X, Wenk E. Cognitive abilities in adolescent-limited and life-course-persistent criminal offenders. *J Abnorm Psychol* 2000; 109 (3): 396-402.
84. Barrett DE, Radke-Yarrow M. Effects of nutritional supplementation on children's responses to novel, frustrating, and competitive situations. *Am J Clin Nutr* 1985; 42 (1): 102-120.
85. Gardner JM, Grantham-McGregor SM. Physical activity, undernutrition and child development. *Proc Nutr Soc* 1994; 53 (1): 241-248.
86. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2005; 8 (2): 117-132.
87. Herba CM, Roza S, Govaert P, Hofman A, Jaddoe V, Verhulst FC, Tiemeier H. Breastfeeding and early brain development: the Generation R study. *Matern Child Nutr* 2013; 9 (3): 332-349.
88. Isaacs EB, et al. Impact of breast milk on IQ, brain size and white matter development. *Pediatric Research* 2010; 67 (4): 357-362.
89. Cerdó T, Ruiz A, Campoy C. Human gut microbiota and obesity during development. In: *Adiposity - Omics and Molecular Understanding*. Ed. InTech Open. 2017; Editors: Jan Oxholm Gordeladze; Chapter 13; pp. 265-85.
90. Amarasekara R, Jayasekara RW, Senanayake H, Dissanayake VH. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41 (5): 662-669.
91. Rinne MM, Gueimonde M, Kalliomaki M, Hoppu U, Salminen SJ, Isolauri E. Similar bifidogenic effects of prebiotic-supplemented partially hydrolyzed infant formula and breastfeeding on infant gut microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 43 (1): 59-65.
92. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, Ngom-Bru C, Bruck WM, Berger B, Brüssow H, et al. Rate of establishing the gut microbiota in infancy has consequences for future health. *Gut Microbes* 2015; 6 (5): 321-325.
93. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol* 2014; 5 (427): 1-18.
94. Greenhalgh K, Meyer KM, Aagaard KM, Wilmes P. The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime. *Environ Microbiol* 2016; 18 (7): 2103-2116.
95. Martin R, Makino H, Cetinyurek YA, Ben-Amor K, Roelofs M, Ishikawa E, Kubota H, et al. Early-life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota. *PLoS One* 2016; 11 (6): e0158498.

96. Blustein J, Attina T, Liu M, Ryan AM, Cox LM, Blaser MJ, Trasande L. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes* 2013; 37 (7): 900-906.
97. Davis EC, Wang M, Donovan SM. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes* 2017; 8 (2): 143-171.
98. Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, Kok FJ, Tolboom JJ, Bindels JG. Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable *Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life. *Br J Nutr* 2005; 94 (5): 783-790.
99. Chua MC, Ben-Amor K, Lay C, Neo AGE, Chiang WC, Rao R, Chew C, et al. Effect of synbiotic on the gut microbiota of caesarean delivered infants: A randomized, double-blind, multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65 (1): 102-106.
100. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, Altaye M, Taft DH, Yu Z, Newburg DS, Ward DV, Schibler KR. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr* 2014; 165 (1): 23-29.
101. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, Shirakawa T, Sonomoto K, Nakayama J. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; 56 (1): 80-87.
102. Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11 (3): 182-190.
103. Cerdó T, Ruiz A, Jáuregui R, Azaryah H, Torres-Espínola FJ, García-Valdés L, Teresa Segura M, Suárez A, Campoy C. Maternal obesity is associated with gut microbial metabolic potential in offspring during infancy. *J Physiol Biochem* 2018;74 (1): 159-169.
104. Goenka A, Kollmann TR. Development of immunity in early life. *J Infect* 2015; 71 (Suppl 1): S112-S120.
105. M'Rabet L, Vos AP, Boehm G, Garssen J. Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: consequences for health later in life. *J Nutr* 2008; 138 (9): 1782S-1790S.
106. Jennewein MF, Abu-Raya B, Jiang Y, Alter G, Marchant A. Transfer of maternal immunity and programming of the newborn immune system. *Semin Immunopathol* 2017; 39 (6): 605-613.
107. De WD, Orlslagers V, Goriely S, Vermeulen F, Wagner H, Goldman M, Willems F. Blood plasmacytoid dendritic cell responses to CpG oligodeoxynucleotides are impaired in human newborns. *Blood* 2004; 103 (3): 1030-1032.
108. Sadeghi K, Berger A, Langgartner M, Prusa AR, Hayde M, Herkner K, Pollak A, Spittler A, Forster-Waldl E. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling. *J Infect Dis* 2007; 195 (2): 296-302.
109. Calder PC, Krauss-Etschmann S, de Jong EC, Dupont C, Frick JS, Frokiaer H, Heinrich J, Garn H, et al. Early nutrition and immunity - progress and perspectives. *Br J Nutr* 2006 ;96 (4): 774-790.
110. Donnelly JM, Walsh JM, Byrne J, Molloy EJ, McAuliffe FM. Impact of maternal diet on neonatal anthropometry: a randomized controlled trial. *Pediatr Obes* 2015;10 (1): 52-56.

111. Englund-Ögge L, Brantsaeter AL, Sengpiel V, Haugen M, Birgisdottir BE, Myhre R, Meltzer HM, Jacobsson B. Maternal dietary patterns and preterm delivery: results from large prospective cohort study. *BMJ* 2014; 348:g1446.
112. Rodriguez-Bernal CL, Rebagliato M, Iniguez C, Vioque J, Navarrete-Munoz EM, Murcia M, Bolumar F, Marco A, Ballester F. Diet quality in early pregnancy and its effects on fetal growth outcomes: the Infancia y Medio Ambiente (Childhood and Environment) Mother and Child Cohort Study in Spain. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (6): 1659-1666.
113. Timmermans S, Steegers-Theunissen RP, Vujkovic M, den BH, Russcher H, Lindemans J, et al. The Mediterranean diet and fetal size parameters: the Generation R Study. *Br J Nutr* 2012; 108 (8): 1399-1409.
114. Allen LH. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *Am J Clin Nutr* 2005; 81 (5): 1206S-1212S.
115. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Kolaček S, Mihatsch W, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49 (1): 112-125.
116. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; 179 (10): 1153-1167.
117. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (8): CD003517.
118. Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. *Pediatr Res* 2010; 67 (4): 357-362.
119. Grant C, Rotherham B, Sharpe S, Scragg R, Thompson J, Andrews J, et al. Randomized, double-blind comparison of growth in infants receiving goat milk formula versus cow milk infant formula. *J Paediatr Child Health* 2005; 41 (11): 564-568.
120. Ackerman DL, Craft KM, Townsend SD. Infant food applications of complex carbohydrates: Structure, synthesis, and function. *Carbohydr Res* 2017; 437:16-27.
120. Ferrer B, Dalmau J. Fórmulas de continuación y fórmulas de crecimiento. *Acta Pediatr Esp* 2005, 471-475.
121. WHO (World Health Organization). 2002. Complementary Feeding. Report of the Global Consultation. Geneva, 10-13 December 2001. Summary of Guiding Principles
http://www.who.int/nutrition/publications/Complementary_Feeding.pdf
122. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellof M, Embleton N, Fidler MN, 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): 119-132.
123. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria en España. 2013
124. Varela Moreiras G. Obesidad y sedentarismo en el siglo XXI: ¿Qué se puede y se debe hacer? *Nutrición Hospitalaria* 2013; 28 (Supl. 5): 1-12
125. <http://www.perseo.aesan.msssi.gob.es>

126. http://www.naos.aesan.mssi.gob.es/en/naos/ficheros/investigacion/Articulo_ALADINO.pdf
127. <http://www.estudioavena.es>
128. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin* 2003; 121 (19): 725-732.
129. Martínez-Gómez D, Gómez-Martínez S, Puertollano MA, Nova E, Wärnberg J, Veiga OL, Martí A, Campoy C, et al.; EVASYON Study Group. Design and evaluation of a treatment programme for Spanish adolescents with overweight and obesity. The EVASYON Study. *BMC Public Health* 2009;9:414.
130. <http://www.portalfarma.com>
131. Plenúfar IV. Guía de resultados. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. 2009.
132. Hansen JC. Linking genome structure and function through specific histone acetylation. *ACS Chem Biol* 2006; 1 (2): 69-72.
133. Joost HG, Gibney MJ, Cashman KD, Gorman U, Hesketh JE, Mueller M, et al. Personalised nutrition: status and perspectives. *Br J Nutr* 2007 1; 98 (1): 26-31.
134. Mayr M, Madhu B, Xu Q. Proteomics and metabolomics combined in cardiovascular research. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17 (2): 43-48.
135. van der Greef J, Martin S, Juhasz P, Adourian A, Plasterer T, Verheij ER, et al. The art and practice of systems biology in medicine: mapping patterns of relationships. *J Proteome Res* 2007; 6 (4): 1540-1559.
136. Chen CM, Chen HL, Hsiau TH, Hsiau AH, Shi H, Brock GJ, et al. Methylation target array for rapid analysis of CpG island hypermethylation in multiple tissue genomes. *Am J Pathol* 2003; 163 (1): 37-45.
137. Muller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003; 4 (4): 315-322.
138. Ross SA, Srinivas PR, Clifford AJ, Lee SC, Philbert MA, Hettich RL. New technologies for nutrition research. *J Nutr* 2004; 134 (3): 681-685.