



NUTRICIÓN PRECOZ Y DESARROLLO CEREBRAL

M. Victoria Escolano-Margarit^(a) y Cristina Campoy^(b)

^aComplejo Universitario de Granada (CHUG) y ^bUniversidad de Granada

Resumen

Existe evidencia de que la malnutrición y las deficiencias clínicas severas de vitaminas y micronutrientes durante periodos críticos del desarrollo cerebral pueden afectar la estructura cerebral y la función neurológica en edades posteriores de la vida. La extensión de los efectos de deficiencias subclínicas de estos nutrientes aún no está clara. Estas deficiencias nutricionales están frecuentemente presentes en países en vías de desarrollo, donde el acceso a dietas adecuadas está restringido. La necesidad de suplementación dietética en países desarrollados aún está en discusión; todo parece indicar que solo aquellos niños que están realmente malnutridos responden a los suplementos. No es razonable esperar que los micronutrientes analizados de forma individual se asocien a diferencias en las funciones cognitivas; además, una dieta deficiente en un componente es también más propensa a ser pobre también en otros, y el efecto de los nutrientes no es solo individual sino que actúan igualmente de forma combinada en el desarrollo y funcionamiento cerebral. El uso de multivitamínicos con minerales parece ser la opción más beneficiosa en términos de desarrollo cognitivo.

Abstract

There is evidence that malnutrition and severe clinical deficiencies of vitamins and micronutrients at critical stages of brain development affect brain structure and neurological function later in life. The extent to which subtler subclinical deficiencies of these nutrients exert an effect remains unclear. These nutritional deficiencies are more often to be seen in developing countries where the access to adequate diets is restricted. The need of diet supplementation in developed countries remains a matter of discussion; it is likely that only those children poorly nourished respond. It is unreasonable to expect that micronutrients examined in isolation will be associated with differences in cognitive functioning. Furthermore, a diet deficient in one component is also likely to be poor in others and nutrients act in combination in the brain. A multivitamin and mineral approach is probably more beneficial in terms of cognitive development.

1. Introducción

La nutrición es posiblemente el factor ambiental que puede determinar el más amplio rango de efectos sobre el desarrollo cerebral. La nutrición puede influir sobre las macro y micro-estructuras cerebrales y la función de neurotransmisores, y todo esto en su conjunto va a tener un impacto sobre el desarrollo cognitivo. Los nutrientes son también una fuente de energía que el cerebro requiere para su correcto funcionamiento. El sistema nervioso central es más vulnerable a la influencia nutricional en aquellos periodos donde el crecimiento, desarrollo y plasticidad son más intensos. Los efectos de la malnutrición se basan en la duración y la magnitud del déficit nutricional y sobre la necesidad específica del cerebro por un nutriente particular en el momento de déficit.

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 los 2 años, el volumen del cerebro humano ha alcanzado el 80-90 % del tamaño del cerebro adulto (Isaacs, 2013). Entre la 24 y la 42 semanas de gestación las estructuras de materia blanca y materia gris siguen un incremento rápido de volumen. Conforme la gestación avanza, tiene lugar un aumento del grosor de la corteza

cerebral y se van produciendo plegamientos y circunvoluciones cerebrales. Al mismo tiempo se produce una proliferación neuronal y migración hacia la corteza cerebral; igualmente, la sustancia gris profunda y las células primarias de la pre-oligodendroglia se diferencian hasta mielina madura productora de oligodendrocitos. Rápidamente los axones se desarrollan formando las conexiones seguidas de procesos de sustracción tanto por muerte neuronal como por eliminación sináptica y finalmente mielinización, que está acelerada durante el último peryodo de la gestación y el peryodo neonatal precoz (Keunen *et al.*, 2015a). Aunque el cerebro inicialmente crece rápidamente, su desarrollo continúa hasta la juventud, lo que sugiere un papel importante de la dieta durante la infancia o la propia adolescencia.

Es importante hacer notar que las lesiones que acontecen durante la vida precoz cuando el cerebro está en el peryodo más crítico del desarrollo, pueden ocasionar efectos deletéreos a largo plazo.

2. Nutrientes específicos implicados en el desarrollo cerebral

Todos los nutrientes son importantes para el crecimiento y desarrollo neuronal, pero algunos de ellos han demostrado efectos relevantes sobre el desarrollo cerebral respecto a otros. Existe la creencia generalizada sobre que la ingesta de micronutrientes en países industrializados es deficiente debido a los cambios en los hábitos nutricionales. Algunos estudios al respecto han concluido que en general la media de ingesta de nutrientes está por encima de las ingestas de referencia, pero es marginal comúnmente para algunos micronutrientes como hierro, ácido fólico, vitamina D y B12. Sin embargo, la importancia de esta ingesta marginal es aún un tema de discusión.

En el presente artículo se revisa los efectos de nutrientes específicos sobre el desarrollo cerebral.

Proteínas-energía

Las deficiencias nutricionales severas están muy extendidas en los países en vías de desarrollo. La desnutrición materna puede restringir el flujo sanguíneo uterino y el crecimiento fetal. La restricción intrauterina del crecimiento se asocia a muchos efectos adversos en el feto y consecuencias en el recién nacido, incluyendo retraso del desarrollo. Después del nacimiento, la malnutrición afecta a un tercio de los niños menores de 5 años en los países de renta baja y media-baja. La alta prevalencia de malnutrición ocurre en África central y el Sudeste asiático con una prevalencia aproximada del 40 %. La malnutrición durante el desarrollo cerebral conduce a la reducción del número de células cerebrales, número de sinapsis, arborización dendrítica y producción de mielina, lo que determina una disminución del tamaño cerebral y de las macroestructuras, así como en las alteraciones de los sistemas de neurotransmisores.

Las estructuras más afectadas son el hipocampo, cerebelo y neocortex. Todas estas alteraciones están asociadas con retrasos de las funciones motoras y cognitivas, tales como retraso del rendimiento escolar, descenso del coeficiente intelectual, alteraciones de la memoria y del proceso de aprendizaje, desórdenes de déficit de atención disminución de las habilidades sociales (Laus *et al.*, 2011). La reversibilidad de estos efectos es un tema de debate.

Se ha comprobado que la malnutrición durante la vida precoz tiene efectos a largo plazo, hasta la edad de 15 años, sobre el coeficiente intelectual y rendimiento escolar, mientras algunos autores han publicado que los niños pueden recuperarse de una lesión nutricional precoz y mejorar su desarrollo cognitivo. Un aporte adecuado de calorías y proteínas puede detener una lesión, pero no está claro hasta qué punto los suplementos pueden mejorar la función cerebral, pues los factores genéticos y ambientales también juegan potencialmente un papel importante en la recuperación. Las deficiencias nutricionales ocurren con mayor frecuencia en entornos sociales y culturales desfavorecidos, los cuales por sí mismos ocasionan efectos adversos sobre la conducta y el desarrollo de los niños. Los estudios que evalúan la relación entre la nutrición y el desarrollo cognitivo, teniendo en cuenta los ambientes socioeconómicos, han demostrado que ambos factores se correlacionan de forma significativa con el rendimiento cognitivo, pero la nutrición parece tener un efecto más importante. Tratamientos combinados de nutrición y educación pueden prevenir graves pérdidas de potencial de desarrollo cognitivo, siendo mayor el efecto cuanto más precoz sea su aplicación. Los efectos de ambos tratamientos parecen ser independientes tal y como se ha comprobado en algunos estudios de intervención (Laus *et al.* 2011; Dewey y Begum, 2011; Martins *et al.*, 2011).

En los países industrializados, estas deficiencias clínicas tan evidentes no ocurren con tanta facilidad, debido a la disponibilidad de dietas equilibradas. En estos países, en cambio, se debe prestar especial atención en niños nacidos prematuros y en aquellos con restricción intrauterina del crecimiento, quienes han sufrido de privación nutricional intrauterina durante períodos críticos del desarrollo cerebral. Los niños con crecimiento intrauterino retardado, con un déficit nutricional prenatal, muestran una reducción del volumen total de tejido cerebral, así como reducciones de volumen de la sustancia gris en la corteza cerebral y del hipocampo, respecto a niños de igual edad gestacional pero con un crecimiento intrauterino adecuado (Isaacs, 2013). La restricción intrauterina del crecimiento se ha asociado a un bajo coeficiente intelectual (CI), bajos logros académicos, reducción de las habilidades sociales y problemas de conducta, tales como los trastornos de déficit de atención e hiperactividad (von Beckerath *et al.*, 2013). Los niños prematuros de muy bajo peso sufren con frecuencia malnutrición durante la hospitalización. La malnutrición determina una restricción del crecimiento extrauterino y otros efectos adversos tales como alteraciones del neurodesarrollo, broncodisplasia pulmonar y sepsis, que a su vez influyen negativamente sobre el daño cerebral y el neurodesarrollo. Los estudios en prematuros han demostrado que aquellos que recibieron fórmulas infantiles enriquecidas tienen volúmenes cerebrales mayores y mejor rendimiento en los test de inteligencia. La nutrición del prematuro no solo influye en el crecimiento y maduración cerebral, sino también puede

proteger frente al daño del sistema nervioso central en este periodo de alta vulnerabilidad. Existen nutrientes específicos como la glutamina y los probióticos que pueden servir como agentes neuroprotectores (Keunen *et al.*, 2015a). Así pues, la administración postnatal precoz de la nutrición óptima puede ayudar a prevenir alteraciones del neurodesarrollo de los niños prematuros. Sin embargo, hasta un 75 % de los prematuros extremos no reciben la nutrición recomendada y desarrollan retraso del crecimiento extrauterino (Hsiao *et al.*, 2014).

También se debe considerar como niños con riesgo de alteraciones del neurodesarrollo por deficiencias nutricionales a aquellos que presentan malabsorción, enfermedades metabólicas o aumento de las demandas de nutrientes en el marco de otras patologías subyacentes, así como aquellos niños que toman dietas veganas.

Minerales

Hierro

La deficiencia de hierro es la deficiencia nutricional más prevalente en el mundo. Alrededor de un 30 % de la población mundial está anémica y la deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia. El tejido cerebral es sobre todo rico en hierro con concentraciones diferentes dependiendo de la región cerebral y el estadio de desarrollo.

Durante el desarrollo prenatal, el hierro se acumula en el cerebro. Estos almacenes de hierro en el cerebro son máximos durante los primeros 6 meses de vida, cuando los niños son incapaces de regular el transporte de hierro a través de la barrera hematoencefálica. El cerebro es capaz de regular por completo la entrada de hierro incluso en periodos de deficiencia de hierro (Radlowski y Johnson, 2013). Parece que la homeostasis de hierro en el cerebro es crítica para la expresión de factores neurotróficos que pueden ayudar al desarrollo cerebral. Estos factores neurotróficos no solo influyen sobre la neurogénesis, sino también sobre la morfología neuronal, el crecimiento y densidad de las espinas dendríticas y su geometría, que son cruciales para la función celular. La deficiencia de hierro también influye sobre la plasticidad de las sinapsis y afecta de forma severa a la mielinización. Además, el hierro es esencial para el metabolismo neuronal y las enzimas implicadas en la síntesis de algunos neurotransmisores incluyendo la serotonina, dopamina y norepinefrina. La dopamina es importante para la regulación de la cognición y de las emociones, la recompensa y el placer, movimientos y liberación hormonal. La serotonina está fuertemente implicada en las alteraciones del neurodesarrollo tales como el autismo, ansiedad o la depresión (Radlowski y Johnson, 2013; Georgieff, 2007).

Se cree que tanto la deficiencia aislada de hierro como la deficiencia de hierro con anemia influyen negativamente sobre el neurodesarrollo y conducta. Algunas de las consecuencias del retraso de desarrollo asociado a deficiencia de hierro se reflejan en un descenso del desarrollo motor, bajo CI y dificultades de aprendizaje y memoria. Se debe prestar especial atención sobre el hecho de que los efectos adversos relacionados con una deficiencia de hierro en los primeros 6-12 meses de vida suelen persistir incluso tras la normalización de la ingesta de hierro. En

niños mayores, la deficiencia de hierro se ha relacionado con problemas de atención sostenida y baja afectividad, que pueden ser revertidos tras la suplementación adecuada (Benton, 2010; Radlowski y Johnson, 2013). La necesidad y el uso de hierro por el cerebro no finaliza durante el peryodo perinatal y la infancia; el cerebro adulto aún requiere un aporte adecuado de hierro.

Por tanto, es importante prevenir la deficiencia de hierro. Las recomendaciones dietéticas para niños prematuros son de una ingesta de hierro elemental de 2-4 mg/kg/día hasta un máximo de 15 mg/d para niños de 1 mes de vida y hasta los 12 meses, con la excepción de aquellos que reciben múltiples transfusiones, en los cuales se deben evaluar las necesidades de hierro.

Las fórmulas fortificadas con hierro proveen la suficiente cantidad de hierro para alcanzar estos requerimientos, pero los niños prematuros deben ser suplementados. Los recién nacidos a término usualmente tienen suficientes depósitos de hierro hasta los 4 a 6 meses de edad y la pequeña cantidad de hierro de la leche materna es suficiente para los alimentados exclusivamente al pecho. Sin embargo, la lactancia materna exclusiva más allá de los 6 meses se asocia a un aumento del riesgo de deficiencia de hierro con anemia. Así pues, se recomienda la suplementación con 1 mg/kg/día en lactantes nacidos a término y alimentados de forma exclusiva al pecho, comenzando desde el cuarto mes hasta que se alcanza la ingesta de hierro adecuada a través de la alimentación complementaria.

Los recién nacidos a término alimentados con fórmula infantil no necesitan suplementación dietética, pues los requerimientos de hierro se pueden alcanzar hasta los primeros 12 meses de vida mediante una fórmula infantil estándar con 12 mg/L de hierro y la introducción del hierro presente en la alimentación complementaria a los 4-6 meses. Más allá de esa edad, las necesidades de hierro pueden alcanzarse a través del consumo de alimentos ricos en hierro. Solo aquellos niños que no reciben las cantidades de ingesta recomendada de hierro a través de la dieta pueden requerir suplementos (Baker y Greer, 2010).

Cinc

El cinc es un nutriente esencial implicado en la expresión génica, en la división celular y desarrollo, y en el crecimiento y funcionalidad de numerosos órganos, incluyendo el sistema nervioso central. Estudios en animales han demostrado que una deficiencia severa de cinc durante etapas precoces del desarrollo puede ocasionar alteraciones de la estructura y función cerebrales. No hay datos concluyentes en humanos respecto a los efectos de la deficiencia de cinc sobre el desarrollo neurológico, pero algunos estudios han sugerido una asociación con el descenso de las funciones cognitiva y motora así como problemas conductuales (Chaffee y King, 2012; Gogia y Hs, 2012).

La deficiencia severa de cinc es rara en humanos pero una depleción media o moderada parece ser bastante prevalente. En la segunda mitad de la gestación, cuando el crecimiento fetal es muy rápido, la necesidad de cinc se incrementa hasta 0,6 mg/día. El Fondo Internacional de las Naciones Unidas recomienda el uso de suplementos con múltiples micronutrientes incluyendo cinc para todas las embarazadas en países en vías de desarrollo (Chaffee y King, 2012).

Yodo

La deficiencia de yodo sigue siendo una de las deficiencias de micronutrientes más comunes en el mundo, y lidera a nivel mundial el retraso mental de causa prevenible. El neurodesarrollo dependiente de hormonas tiroideas comienza en la segunda parte del primer trimestre, pero no es hasta el comienzo del segundo trimestre cuando el tiroides fetal comienza a producir hormonas. Incluso entonces, las reservas de la glándula fetal son bajas y no están completamente maduras hasta el nacimiento. Así pues, el feto es dependiente de la producción materna de hormonas tiroideas para el desarrollo cerebral hasta el nacimiento. Es por tanto importante mantener una ingesta adecuada de yodo durante la gestación, recomendándose un incremento del 50 % de la ingesta en la embarazada para producir suficientes hormonas tiroideas que puedan subvenir los requerimientos maternos y fetales (Skeaff, 2011; Zimmermann, 2012). Después del nacimiento, un adecuado nivel de hormonas tiroideas continúa siendo crítico para el desarrollo cerebral. Los recién nacidos y los niños son particularmente vulnerables a la deficiencia de yodo (Swanson y Pearce, 2013). La consecuencia más seria de la deficiencia de yodo es el cretinismo, el cual se caracteriza por alteraciones severas e irreversibles en el desarrollo cerebral, resultando en un retraso mental profundo signos neurológicos, incluyendo sordera, fallo en el desarrollo de lenguaje, movimientos oculares anormales y alteraciones motoras. La deficiencia de yodo durante la vida precoz se asocia a la pérdida de 6,9 a 10,2 puntos de CI, en aquellos que no desarrollan cretinismo, estimándose que este hecho afecta entre 5-15 % de aquellos niños no-cretinos con deficiencia severa de yodo (Bougma *et al.* 2013; Skeaff, 2011). Aunque, en la deficiencia de yodo el desarrollo cerebral se afecta severamente, el hipotiroidismo crónico también tiene efectos en todas las edades. La deficiencia de yodo ha tenido efectos negativos sobre el rendimiento cognitivo de los niños en edad escolar, pero la suplementación en estos niños con deficiencia moderada de yodo mejora las funciones cognitivas y motoras, mostrando que los efectos de la deficiencia de yodo en etapas posteriores de la vida, aunque sea de forma parcial, es reversible (Benton, 2010).

La prevención de la deficiencia de yodo por iodización de la sal ha ayudado a disminuir la prevalencia de cretinismo endémico, pero ahora se está fijando la atención sobre los efectos adversos de una deficiencia moderada o leve. En general, parece que el metabolismo tiroideo materno puede afrontar deficiencias leves de yodo, de forma que la madre es capaz de aportar las cantidades suficientes de hormonas tiroideas (Swanson y Pearce, 2013; Skeaff, 2011). La ingesta recomendada de yodo por las mujeres embarazadas es de 250 µg/día. Sin embargo, se desconoce si la suplementación con yodo en embarazadas en áreas con deficiencia leve-moderada debe ser recomendada de forma rutinaria. Los requerimientos para recién nacidos a término se han establecido en 15 µg/kg/día y 30 µg/kg/día en recién nacidos prematuros. En la segunda mitad del primer año de vida, se recomienda una ingesta de 130 µg/día (Swanson y Pearce, 2013; Zimmermann, 2012).

Vitaminas

Las vitaminas son compuestos orgánicos esenciales que deben ser aportados a través de la dieta porque los humanos no son capaces de sintetizarlas de forma endógena. La deficiencia nutricional de vitaminas permanece como problema de salud pública en varios países en vías de desarrollo. Además, existen también determinadas condiciones que pueden conducir a deficiencia de vitaminas en humanos.

Vitamina A

La función básica de la vitamina A es la formación de los pigmentos implicados en el desarrollo del potencial de acción de la retina. La deficiencia dietética de vitamina A es globalmente una de las formas más comunes de malnutrición y continúa siendo una de las principales causas de ceguera infantil en algunos países en desarrollo (Sommer, 2003). La vitamina A es también miembro de la familia de reguladores de la transcripción de esteroides nucleares, y así mismo ejerce un control sobre la transcripción génica y de proteínas en diferentes tejidos, incluyendo genes que controlan la diferenciación neural, y juega un papel importante en la neuromodulación. El papel de la vitamina A sobre el cerebro humano se conoce escasamente, pero se ha sugerido que influye sobre la memoria, el sueño, la depresión, el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson y Alzheimer (Benton, 2012).

La recomendación diaria basada en los requerimientos de vitamina A es de 375 unidades equivalentes de retinol para niños pequeños menores de 1 año de edad, y de 700 unidades equivalentes de retinol para niños y adolescentes.

Ácido fólico

El ácido fólico es una vitamina B que juega un papel importante en la proliferación celular, reparación de las células del sistema nervioso central y una expresión epigenética apropiada del genoma. Durante el embarazo, la tasa de división celular aumenta dramáticamente y las demandas de ácido fólico se incrementan más allá de los requerimientos maternos. Es por tanto esencial para el crecimiento y necesario para el desarrollo normal de la médula espinal, del cerebro y del cráneo, particularmente durante las primeras 4 semanas de embarazo (Copp, 2013; Imbard *et al.*, 2013; Morse, 2012). Existe amplia evidencia científica de que tanto, la suplementación periconcepcional así como las concentraciones altas de ácido fólico en la madre durante la gestación reducen el riesgo de defectos del tubo neural (Imbard *et al.*, 2013; Marques *et al.*, 2013; Copp, 2013; Benton, 2012). El mecanismo exacto mediante el cual la suplementación de ácido fólico previene de los defectos del tubo neural, es desconocido.

Los niveles maternos de folato también se han relacionado con un mejor rendimiento en los hijos en los tests de memoria, razonamiento, atención visuo-espacial y habilidades verbales. Existe escasa evidencia científica acerca de que la suplementación con ácido fólico puede tener efectos beneficiosos sobre el desarrollo cognitivo y efectos preventivos sobre alteraciones del neurodesarrollo así como sobre el retraso del lenguaje, alteraciones en el marco del espectro autístico y esquizofrenia (Marques *et al.*, 2013).

Publicaciones sobre la ingesta media de ácido fólico durante el embarazo o en mujeres en edad fértil en todo el mundo muestra bajas ingestas de folato comparado con las recomendaciones de 400 µg/día. Estas recomendaciones determinan, en algunos países, la inclusión de fortificación de alimentos con ácido fólico, lo cual ha reducido enormemente la incidencia de espina bífida. Así pues, se recomienda que todas las mujeres en edad fértil tomen suplementos de ácido fólico de 400-800 µg/día, preferiblemente al menos un mes antes de la concepción (Imbard *et al.*, 2013; Marques *et al.*, 2013; Morse, 2012).

Tiamina (vitamina B1)

La tiamina tiene un importante papel en la conducción nerviosa y en la síntesis de neurotransmisores de acetilcolina. Se sabe que los requerimientos de tiamina se encuentran aumentados durante el embarazo y la lactancia, especialmente en el tercer trimestre, cuando la tiamina es captada de forma preferencial por el feto y que la deficiencia de tiamina durante la gestación tiene consecuencias a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo. Sin embargo, este efecto no se ha demostrado con deficiencias subclínicas (Benton, 2012).

Piridoxina (vitamina B6)

La piridoxina es una coenzima necesaria para la producción de varios aminoácidos neurotransmisores incluyendo serotonina y noradrenalina. Su deficiencia se asocia a irritabilidad, convulsiones y neuropatía periférica en niños, lo que se puede comprobar en países en vías de desarrollo. Además, algunos tipos de epilepsias en niños se han relacionado con anomalías en el metabolismo de la piridoxina y se han descrito como piridoxina-dependientes. Algunos estudios también ha informado de una asociación entre vitamina B6 y autismo. Los efectos de la suplementación con vitamina B6 durante el embarazo sobre el desarrollo neurológico han sido revisados recientemente con resultados no concluyentes (Benton, 2012; Dror y Allen, 2012).

Cobalamina (vitamina B12)

La provisión de vitamina B12 es esencial para las embarazadas, madres lactantes y para los niños. Durante el embarazo las concentraciones de vitamina B12 sérica en la madre desciende y se concentra en la placenta y transferida hacia el feto mediante gradiente de concentración, con concentraciones de vitamina B12 en el recién nacido aproximadamente al doble de la de su madre. Durante el embarazo la vitamina B12 se almacena en el hígado fetal; así pues,

aquellos niños cuyas madres están bien suplementadas con vitamina B12 nacen con un aporte suficiente para los primeros meses de vida. Un riesgo aumentado de deficiencia de vitamina B12 se asocia a deficiencias dietéticas, bajo consumo de alimentos de origen animal, como ocurre en personas con dieta vegan estricta o dietas vegetarianas, o alternativamente con un fallo en la absorción de la vitamina B12 (Dror y Allen, 2012).

La deficiencia de cobalamina determina una deficiencia funcional de ácido fólico, porque el folato no puede ser transformado hasta su forma activa, el tetrahidrofolato. La deficiencia de ácido fólico y cobalamina, determina efectos bioquímicos similares. Existe evidencia científica de que un descenso de los niveles séricos de vitamina B12 en humanos se asocia a un incremento del riesgo de defectos del tubo neural, a pesar de una suplementación dietética con ácido fólico. La vitamina B12 también tiene un importante papel en el metabolismo de los ácidos grasos y en el mantenimiento de la mielinización periaxonal, donde influye en la velocidad de la conducción nerviosa y puede, mediante este mecanismo influir sobre el desarrollo cognitivo (Black, 2008; Benton, 2010; Benton, 2012).

La mayoría de los datos respecto a la deficiencia de vitamina B12 en lactantes provienen de estudios en niños nacidos de madres que no fueron tratadas de anemia perniciosa o de aquellos que fueron alimentados de forma exclusiva al pecho, en madres vegetarianas o con dietas veganas. Las consecuencias de esta deficiencia incluyen irritabilidad, anorexia, letargia y retraso del neurodesarrollo. Las técnicas de neuroimagen también han mostrado una atrofia cerebral severa y retraso de la mielinización en niños deprivados de vitamina B12. Después de la terapia, la recuperación es variable siendo positiva la recuperación de las estructuras cerebrales, pero permaneciendo el retraso de la funcionalidad cerebral en algunos niños. Aunque la evidencia es escasa, parece que la deficiencia de vitamina B12 en los primeros momentos de la vida, determina graves consecuencias a largo plazo sobre la inteligencia, la memoria y el funcionamiento del lóbulo frontal (Dror y Allen, 2012; Black, 2008; Benton, 2010; Benton, 2012). La recomendación dietética de ingesta de vitamina B12 durante la gestación es de 2,6 µg/día, 0,2 µg/día mayor que la correspondiente a mujeres no embarazadas y adolescentes (Dror y Allen, 2012).

Vitamina D

El papel de la vitamina D en el cerebro aún no se conoce con exactitud, pero nuevos trabajos de investigación han mostrado que los metabolitos mayores de la vitamina D están presentes en el líquido cerebroespinal y las enzimas implicadas en la conversión de la vitamina D están también presentes en el cerebro humano. Además, los receptores de vitamina D aparecen en la vida precoz del cerebro fetal y van a aumentar en número durante la gestación. Todos estos hallazgos indican que la vitamina D, así como otros neuroesteroides, puede jugar un papel importante en el desarrollo y funcionalidad del cerebro (Benton, 2012; Harms *et al.*, 2011). Se ha propuesto, pero no probado, que bajos niveles de vitamina D durante la gestación y en el lactante podría aumentar el riesgo de alteraciones del neurodesarrollo y problemas psiquiátricos como la esquizofrenia y el autismo (Harms *et al.*, 2011; Morse, 2012).

Aunque se ha observado en algunos alimentos, la exposición a la luz solar es la mayor fuente de vitamina D. Los cambios de estilo de vida, incluyendo una menor exposición al sol y la obesidad determinan una insuficiencia de vitamina D en países industrializados. Las Recommended Dietary Allowances (RDA) para mujeres, incluyendo el embarazo, se han establecido en 600 UI al día. Los lactantes alimentados al pecho tienen un alto riesgo de deficiencia de vitamina D, debido al bajo nivel de esta vitamina en la leche materna. Así pues, todos los lactantes alimentados al pecho deberían recibir diariamente un suplemento de vitamina D de 400 UI, comenzando en los primeros días de vida (Marques *et al.*, 2013; Morse, 2012).

Ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena (AGPI-CL)

Los dos mayores AGPI-CL sintetizados en el cuerpo humano son el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido araquidónico (AA). Los mamíferos son incapaces de sintetizar ácidos grasos poliinsaturados; así, sus precursores son los ácidos grasos esenciales linoleico y α -linolénico. El DHA se acumula en el cerebro desde el comienzo del tercer trimestre de la gestación hasta los 2 años de vida postnatal. La madre, a través de mecanismos de transferencia materno-fetal aporta el DHA y el AA al feto durante la gestación, y durante la lactancia la leche materna provee los ácidos grasos para los bebés tras el nacimiento.

Numerosos estudios analizando los efectos del estado de AGPI-CL prenatal o de la suplementación con AGPI-CL indican que el incremento prenatal del estado de DHA puede ser favorable para el desarrollo mental posterior de los niños. A pesar de esto, un reciente meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados ha concluido en que no hay evidencia científica suficiente para afirmar que la suplementación con LC-PUFA durante la gestación ejerza un beneficio claro y consistente sobre el neurodesarrollo de los niños. Los beneficios de suplementación sobre el neurodesarrollo son más pronunciados en niños con malnutrición en países en vías de desarrollo (Schulzke *et al.* 2011; Simmer *et al.* 2011; Campoy *et al.* 2012; Anjos 2013).

La carne y los huevos son una fuente rica de AA pero no de DHA. Los pescados y las algas son ricos en n-3 AGPI y principales productores de DHA y ácido eicosapentaenoico (EPA) en el ecosistema. El pescado es por tanto rico en DHA (Muskiet *et al.* 2006). Las dietas occidentales se caracterizan por una baja ingesta de ácidos grasos n-3 y altas cantidades de ácidos grasos n-6; como resultado, las demandas de EPA y DHA no se cubren adecuadamente. La exclusión del pescado y de la carne de la dieta puede determinar muy bajas ingestas de DHA. Antes del nacimiento, el DHA es transportado hacia el feto desde la madre a través de la placenta y después del nacimiento el niño recibe el DHA a través de la leche materna. Por ello, las madres embarazadas y lactantes deben alcanzar una ingesta media de DHA de al menos 200 mg/día, lo que significa el consumo de 2 porciones de pescado graso semanalmente (Koletzko *et al.* 2007, 2008).

Probióticos y el eje microbioma-intestino-cerebro

Los probióticos son microorganismos que colonizan el intestino con beneficios para la salud del huésped. La suplementación con probióticos se ha convertido recientemente en una práctica clínica rutinaria en muchas unidades de cuidados intensivos neonatales, donde ha demostrado ser una medida útil y segura. Los probióticos mejoran la integridad de la barrera mucosa gastrointestinal, regulan la apropiada colonización bacteriana, aumentan la respuesta de la IgA secretoria y modulan la inflamación intestinal. Todos estos efectos determinan una reducción de la traslocación bacteriana, de la incidencia de enterocolitis necrotizante y de inflamación. Los probióticos también parecen ser beneficiosos para el cerebro en desarrollo a través de sus efectos sobre la modulación de la inflamación, la cual es un factor conocido relacionado con el riesgo de daño de la sustancia blanca y a través del llamado *eje-microbioma-intestino-cerebro*. Este término hace referencia a la interacción entre la microbiota intestinal y el cerebro que es mediada por señales inmunológicas y endocrinas a través de vías neuronales donde el nervio vago parece jugar un papel importante. Existen estudios en animales que indican el papel de la microbiota intestinal en la regulación del estrés, de la ansiedad y de la depresión. La microflora intestinal parece modular un rango de neurotrofinas y proteínas implicadas en la plasticidad y desarrollo cerebral. Los probióticos más investigados en prematuros son *Bifidobacterium bifidus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus GG* pero no se ha informado sobre efectos beneficiosos en el neurodesarrollo humano hasta el momento (Keunen *et al.*, 2014; Douglas-Escobar *et al.*, 2013).

3. Leche humana

Existen numerosos estudios observacionales que han publicado asociaciones entre la alimentación al pecho y puntuaciones más altas en los tests cognitivos y de neurodesarrollo en etapas posteriores de la vida. Posteriormente, algunos estudios aleatorizados para la promoción de la lactancia materna han hallado resultados semejantes que apoyan los resultados anteriores. Un meta-análisis demostró, que tras ajustar por posibles factores confusores, la alimentación al pecho se asocia con una ventaja cercana a 3 puntos en tests cognitivos en niños nacidos a término y cerca de 5 puntos en aquellos nacidos pretérmino (Anderson, 1999).

Un estudio aleatorizado reciente ha mostrado que el incremento del porcentaje de leche humana en la dieta precoz de los niños prematuros aumenta la cantidad de sustancia blanca respecto a la gris en el cerebro y también se asocia con mejor rendimiento en los test de inteligencia. Los autores concluyen que los efectos beneficiosos de la lactancia materna sobre el CI pueden estar mediados por la promoción del desarrollo de la sustancia blanca a través de un aumento de la producción de células gliales y de la mielinización (Isaacs, 2011).

Los mecanismos implicados en estos efectos son desconocidos. Como se ha mencionado previamente, los meta-análisis publicados no han demostrado efectos consistentes de los AGPI-CL sobre el desarrollo cerebral en niños nacidos a término y pretérmino. Sin embargo, el alto contenido de AGPI-CL, particularmente, DHA, en la leche humana ha sido considerado, al menos en parte, responsable de este efecto beneficioso. El contenido de colesterol de la leche humana, mayor que en las fórmulas infantiles, también se ha considerado de interés. Algunos autores han referido que el colesterol es un componente importante de las membranas de mielina y por tanto indispensable para la maduración cerebral. Además, la leche materna contiene hormonas y factores de crecimiento que pueden también influir sobre el desarrollo cerebral (Isaacs, 2011).

Parece que la leche materna influye sobre el desarrollo precoz del cerebro humano. Uno o más de los constituyentes de la leche materna pueden beneficiar el neurodesarrollo, particularmente en niños prematuros, que están en un estadio más sensitivo del desarrollo cerebral.

4. Obesidad y neurodesarrollo

El sobrepeso y la obesidad se han relacionado con la inteligencia y el desarrollo mental. La obesidad puede influir sobre el riesgo de desarrollar problemas psicosociales tales como una pobre autoestima, depresión y alteraciones de la conducta alimentaria. 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. También existe 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 cognitiva (Anjos, 2013).

5. Conclusiones

Existe evidencia de que la malnutrición y las deficiencias clínicas severas de vitaminas y micronutrientes durante períodos críticos del desarrollo cerebral pueden afectar la estructura cerebral y la función neurológica en edades posteriores de la vida. La extensión de los efectos de deficiencias subclínicas de estos nutrientes aún no está clara. Estas deficiencias nutricionales están frecuentemente presentes en países en vías de desarrollo, donde el acceso a dietas adecuadas está restringido. La necesidad de suplementación dietética en países desarrollados aún está en discusión; todo parece indicar que solo aquellos niños que están realmente malnutridos responden a los suplementos.

No es razonable esperar que los micronutrientes analizados de forma individual se asocien a diferencias en las funciones cognitivas; además, una dieta deficiente en un componente es

también más propensa a ser pobre también en otros, y el efecto de los nutrientes no es solo individual sino que actúan igualmente de forma combinada en el desarrollo y funcionamiento cerebral. El uso de multivitamínicos con minerales parece ser la opción más beneficiosa en términos de desarrollo cognitivo.

Referencias bibliográficas

- ANJOS, T. *et al.* (2013): «Nutrition and neurodevelopment in children: focus on Nutimenthe project»; *European Journal of Nutrition* (52); pp. 1825-42.
- BAKER, R. D. *et al.* (2010): «Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age)»; *Pediatrics* (126); pp. 1040-50.
- BENTON, D. (2010): «The influence of dietary status on the cognitive performance of children»; *Molecular Nutrition & Food Research* (54); pp. 457-70.
- BENTON, D. (2012): «Vitamins and neural and cognitive developmental outcomes in children»; *Proceedings of the Nutrition Society* (71); pp. 14-26.
- BLACK, M. M. (2008): «Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children»; *Food Nutrition Bulletin* (29); pp. 126S-131S.
- BOUGMA, K. *et al.* (2013): «Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and metaanalysis»; *Nutrients* (5); pp. 1384-416.
- Campoy, C. *et al.* (2012): «Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment»; *British Journal of Nutrition* (107); pp. 85S-106S.
- CHAFFEE, B. W. *et al.* (2012): «Effect of Zinc Supplementation on Pregnancy and Infant Outcomes: A Systematic Review»; *Paediatric and Perinatal Epidemiology* (26); pp. 118-37.
- COPP, A. J. *et al.* (2013): «Neural tube defects - disorders of neurulation and related embryonic processes»; *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology* (2); pp. 213-27.
- DEWEY, K. G. *et al.* (2011): «Long-term consequences of stunting in early life»; *Maternal and Child Nutrition* (7); pp. 5S-18S.
- DOUGLAS-ESCOBAR, M. *et al.* (2013): «Effect of Intestinal Microbial Ecology on the Developing Brain»; *JAMA Pediatrics* (167); pp. 374-9.
- DROD, D. K. *et al.* (2012): «Interventions with vitamins B6, B12 and C in pregnancy»; *Paediatric and Perinatal Epidemiology* (26); pp. 55-74.
- GEORGIEFF, M. K. (2007): «Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement»; *American Journal of Clinical Nutrition* (85); pp. 614S-20S.

- GOGIA, S. *et al.* (2012): «Cinc supplementation for mental and motor development in children (Review)»; *Cochrane Database of Systematic Reviews* (12).
- HARMS, L. R. *et al.* (2011): «Vitamin D and the brain»; *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. (25); pp. 657-69.
- IMBARD, A. *et al.* (2013): «Neural tube defects, folic acid and methylation»; *International Journal of Environmental Research and Public Health* (10); pp. 4352-89.
- INNIS, S. M. (2007): «Dietary (n-3) Fatty Acids and Brain Development»; *Journal of Nutrition* (137); pp. 855-9.
- ISAACS, E. B. *et al.* (2010): «Impact of breast milk on IQ, brain size and white matter development»; *Pediatric Research* (67); pp. 357-362.
- ISAACS, E. B. (2013): «Neuroimaging, a new tool for investigating the effects of early diet on cognitive and brain development»; *Frontiers in Human Neuroscience* (7); pp. 445.
- KEUNNEN, K. *et al.* (2015): «Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth»; *Pediatric Research* (77); pp. 148-55.
- KOLETZKO, B. *et al.* (2007): «Dietary fat intakes for pregnant and lactating women»; *British Journal of Nutrition* (98); pp. 873-7.
- LAUS, M. F. *et al.* (2011): «Early postnatal protein-calorie malnutrition and cognition: a review of human and animal studies»; *International Journal of Environmental Research and Public Health* (8); pp. 590-612.
- LEVITSKY, D. *et al.* (1995): «The Relationship between Undernutrition and Behavioral Development in Children Malnutrition and the Brain: Changing Concepts, Changing Concerns»; *Journal of Nutrition* (125); pp. 2212S-20S.
- MARQUES, A. H. *et al.* (2013): «The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders»; *Frontiers in Neuroscience* (7); pp. 120.
- MARTINS, V. J. *et al.* (2011): «Long-lasting effects of undernutrition»; *International Journal of Environmental Research and Public Health* (8); pp. 1817-46.
- MORSE, N. L. (2012): «Benefits of docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin D and iodine on foetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation»; *Nutrients* (4); pp. 799-840.
- MUSKIET, F. A. *et al.* (2006): «Long-chain polyunsaturated fatty acids in maternal and infant nutrition»; *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* (75); pp. 135-44.
- RADLOWSKI, E. C. *et al.* (2013): «Perinatal iron deficiency and neurocognitive development»; *Frontiers in Human Neuroscience* (23); p. 585.

- SCHULZKE, S. *et al.* (2011): «Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants (Review)»; *Cochrane Database Systematic Reviews* (16).
- SIMMER, K. *et al.* (2011): «Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term (Review)»; *Cochrane Database Systematic Reviews* (7).
- SKEAFF, S. A. (2011): «Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child»; *Nutrients* (3); pp. 265-73.
- SWANSON, C. A. *et al.* (2013): «Iodine Insufficiency: A Global Health Problem?»; *American Society of Nutrition Journals Advances in Nutrition* (4); pp. 533-5.
- VON BECKERATH, A. K. *et al.* (2013): «Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction»; *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (208); pp. 130 e1-6.
- ZIMMERMANN, M. B. (2012): «The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy»; *Paediatric and Perinatal Epidemiology* (26); pp. 108-17.