

La importancia de los 1000 primeros días de vida

Margarita Monge Zamorano, Santiago López Mendoza*, Manuel E. Méndez Abad**, M^a José Hernández González***, Esperanza Viota Puerta, M^a del Rosario Montesdeoca Afonso

Centro de Salud de Tacoronte. *Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. **Centro de Salud Orotava- San Antonio. ***Centro de Salud Dr Guigou, Santa Cruz de Tenerife

Resumen

Los **primeros 1000 días** de vida (embarazo y los dos primeros años de edad) son un momento crucial para los niños porque la plasticidad del cerebro los hace particularmente sensibles. Hay muchas exposiciones ambientales que no podemos controlar, pero hay dos factores disruptivos bien conocidos que sí podemos cambiar: la nutrición inadecuada y la privación afectiva. Se ha demostrado que hay nutrientes críticos en los primeros años de la vida humana (macronutrientes, micronutrientes y vitaminas). Una deficiencia de ellos determina una disfunción cerebral, por lo que el coste para la sociedad de perder esta ventana de oportunidad no es trivial. La privación afectiva temprana (insuficiencia de cuidado parental) causa resultados negativos a largo plazo en la salud física y mental, en la cognición y en el comportamiento. Se sabe que la reprogramación epigenética es un mecanismo que modula los efectos de las primeras adversidades. Debemos transmitir a los padres y a la población en general, la importancia de los **primeros 1000 días** de vida, que suponen un período particularmente crítico en el que los factores externos y ambientales, como la alimentación adecuada a embarazadas y lactantes, y la atención afectiva adecuada a los niños, pueden realmente mejorar la biología del lactante para el resto de su vida, lo que significa una mejora para toda la sociedad a largo plazo.

Palabras clave: Neuroplasticidad, malnutrición, lactante, privación materna, privación psicosocial, epigénesis, metilación del DNA

Title: The importance of the first 1000 days of life

Summary

The first 1000 days of life (pregnancy and the two first years of age) is a crucial time for children, because the plasticity of the young child's brain makes it particularly sensitive. There are many environmental exposures beyond the control of the individual, but there are two well-recognized disruptive factors that we can manage: inadequate nutrition and social deprivation. A number of nutrients have proven to be critical in early life for humans (macronutrients, micronutrients and vitamins). A deficiency of them determines a brain dysfunction, so the cost of missing this opportunity window for the society is not negligible. Early social deprivation (i.e., an insufficiency or lack of parental care) cause long-term outcomes in physical and mental health, cognition and behavior. Epigenetic reprogramming is known to be a mechanism modulating these effects of early adversities. We should be able to transmit to parents and general population that the first 1,000 days is a particularly critical period in which external and environmental factors, including proper food to pregnant mother and babies, and proper affective care can actually alter a young child's biology and that a direct output of it is a long term general social improve.

Key words: Neuronal plasticity, malnutrition, infant age, maternal deprivation, psychosocial deprivation, epigenesis, DNA methylation

La importancia de los **primeros 1000 días de vida** del niño de cara a la salud en la vida adulta, fue difundida en 2008 por Victora et al¹, en la revista Lancet. En una serie de artículos sobre desnutrición materno-infantil, advertían de la necesidad de evitar la desnutrición en las embarazadas y en los niños especialmente hasta los 24 meses. Analizaron cinco estudios prospectivos con cohortes muy amplias realizados en países con ingresos bajos o medios: Brasil, Guatemala, India, Filipinas y Sudáfrica. Observaron que la malnutrición materno-infantil se relacionaba con una talla adulta más baja, con un peor estado de salud en la vida adulta (mayores tasas de obesidad e hipertensión, aumento de niveles de glucosa y perfiles lipídicos de riesgo) y con una peor situación social (un menor grado académico y una menor productividad en el trabajo realizado). Estos autores se referían a este periodo como “embarazo y dos primeros años de vida” (“*pregnancy and the first two years of life*”) El término **1000 días** se difundió dos años después, en la presentación de la fundación con este mismo nombre **thousanddays.org**^{2,3}. Además, se sabe que las mujeres que han sufrido malnutrición durante sus **primeros 1000 días**, tienen una mayor probabilidad de dar a luz recién nacidos con bajo peso⁴. Todo ello aboca a las poblaciones afectadas, a perpetuar la situación de pobreza.

Pasados estos **primeros 1000 días** de vida los efectos causados por la desnutrición son muy difíciles de revertir, e incluso dar suplementos a niños desnutridos a partir de los 36 meses, puede ser perjudicial a largo plazo⁵. De hecho, es conocido que algunas enfermedades crónicas como la hipertensión o la diabetes, son especialmente frecuentes en niños desnutridos que experimentaron después una ganancia rápida de peso.

En estos **primeros 1000 días** tiene lugar una serie de procesos biológicos y anatómicos de extrema importancia que, además, tienen la peculiaridad de que si no se realizan en su momento, no son recuperables con posterioridad⁶. Aunque en el tercer año de vida sigue habiendo cambios importantes, no son de la magnitud de los producidos durante los dos primeros.

El neurodesarrollo es un proceso altamen-

te exigente desde el punto de vista metabólico. Así, el cerebro de un recién nacido humano, consume el 60% de la energía total utilizada, porcentaje mucho mayor que en otros mamíferos⁷.

Hay nutrientes que son especialmente importantes. Así, dentro de los macronutrientes encontraríamos las proteínas, los ácidos grasos LC-PUFAs y la glucosa. Dentro de los micronutrientes, elementos como zinc, cobre, yodo, hierro y selenio. Y dentro de las vitaminas las vitaminas B6, B12 y K, el folato y la colina⁸.

Desde los trabajos de Grantham-McGregor, se sabe que la desnutrición temprana de macronutrientes (proteínas, grasas, glucosa) se asocia con puntuaciones del coeficiente intelectual (CI) más bajas, menor éxito escolar y más alteraciones del comportamiento⁹. Pero además, en la intervención realizada en Guatemala en la década de los 80, se demostró que la suplementación temprana de macronutrientes en niños y embarazadas en riesgo de deficiencia, mejora los resultados del desarrollo neurológico durante un período incluso más prolongado del que dura la suplementación. Martorell et al.² observaron que los niños que habían recibido suplementos con elevadas calorías y proteínas antes de los dos años, tenían mejores resultados a largo plazo (entre los 13 y 19 años) en las pruebas de conocimiento, vocabulario y aritmética y una capacidad de reacción más rápida, que los que habían recibido bajas calorías.

Si analizamos algunos nutrientes específicos, por ejemplo el hierro, sabemos que el déficit prenatal o en la primera infancia, se asocia con trastornos neurobiológicos a largo plazo, que posteriormente no se pueden revertir con la suplementación, a diferencia de lo que ocurre en la adolescencia, en que si son reversibles. Por eso, se debe prestar especial atención a las situaciones en que la madre tiene ferropenia severa o existe una especial dificultad en el transporte de hierro materno-fetal como ocurre en fumadoras e hipertensas, y también cuando están incrementadas las necesidades de hierro, como ocurre en las madres diabéticas¹⁰.

Con respecto a la vitamina B₁₂, se sabe que es necesaria para una correcta mieliniza-

ción, tanto en el embarazo como en los siguientes meses, y su carencia se ha relacionado con deficiencias en las funciones cognitivas⁶.

En relación al yodo, conocemos sobradamente que es un elemento imprescindible para la síntesis de la hormona tiroidea, que a su vez tiene una importancia clave en el desarrollo neurológico. El déficit de yodo en embarazadas produce cretinismo (hipotiroidismo) en el niño, con retrasos de desarrollo generalmente importantes e irreversibles. Por la misma razón, el déficit crónico leve a moderado de yodo postnatal, se asocia con una menor puntuación en las pruebas de inteligencia. Por eso es necesario dar suplementos con yodo durante el embarazo en áreas deficitarias¹¹.

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico) son importantes en el desarrollo neurocognitivo y de la visión. La suplementación en la vida temprana, demuestra su efecto sobre el desarrollo mucho tiempo después (unos seis años después de la suplementación.)

Una de las razones de la importancia de estos **primeros 1000 días**, reside en que la neuroplasticidad es máxima en este periodo. Este término se refiere al proceso fisiológico del sistema nervioso consistente en la capacidad del mismo de cambiar su reactividad, siendo resultado de activaciones sucesivas. La base *Medline* lo incluyó como palabra clave ó término MeSH (*Medical Subject Headings*), en su buscador Pubmed en 1982¹².

La magnitud de la neuroplasticidad viene dada por un lado, por la cantidad de conexiones (sinapsis) que se forman inmediatamente después de nacer, y por otro, por la velocidad a la que se forman (hasta mil conexiones por segundo)³. Esto hace que a los 12 meses, el cerebro de un niño tenga casi el doble número de conexiones que el de un adulto, si bien muchas de ellas son transitorias y se perderán con posterioridad.

Otro factor importante es la gran velocidad de la mielinización a esta edad, que comienza en los últimos meses de embarazo y continúa rápidamente después de nacer, y a un ritmo más lento, durante la

niñez y la adolescencia. No parece casual que el desarrollo de la sustancia blanca, sea más rápido en la región frontal, que es donde se localizan la memoria de trabajo, el pensamiento y la planificación.

Teniendo en cuenta el impacto que la nutrición tiene sobre el individuo y sobre la sociedad en conjunto, y que las deficiencias nutricionales, son relativamente fáciles de solucionar a condición de detectarlas precozmente, es necesario actuar de forma preventiva en **los primeros 1000 días de vida**, es decir, en las embarazadas y lactantes.

A pesar de todo lo expuesto, todavía queda mucho por saber sobre la repercusión de la desnutrición a largo plazo en la salud del individuo. Se sabe que el peso al nacimiento se relaciona directamente con la función pulmonar (a mayor peso al nacimiento, mayor capacidad vital forzada FVC)¹³, y con la aparición de algunos tipos de cáncer, y también se ha relacionado la desnutrición con la enfermedad mental. Por otra parte, se ha demostrado que la talla a los dos años, es el dato que mejor predice el capital humano futuro, y que la desnutrición se asocia con una disminución de este capital humano¹.

Pero además de la nutrición, se sabe que existe otro factor muy importante durante estos **primeros 1000 días de vida**, que es el ambiente afectivo adecuado, evitando la deprivación, como se sospechaba desde hace mucho tiempo¹⁴. La demostración objetiva de su importancia se confirmó gracias al *Proyecto de Intervención temprana de Bucarest (The Bucharest Early Intervention Project)*^{15,16}, liderado por Zeanah. Se trata de un estudio realizado hace décadas en niños institucionalizados en Rumanía, en el que se comprobó que los niños criados en familias de adopción tenían un CI significativamente mayor a los 12 años que los institucionalizados. Posteriormente, el metanálisis realizado en la universidad de Leyden, hace una década, por Van Ijzendoorn Luijk y Juffer¹⁷ y que incluía 75 estudios de 19 países diferentes con 3.888 niños, vino a corroborar los hallazgos previos, concluyendo que los niños criados en orfanatos tenían un CI significativamente inferior (unos 20 puntos) a los que habían sido criados en familias de adopción. Esto en los individuos con CI en

los límites inferiores del rango, tiene una especial importancia, ya que puede suponer el ser intelectualmente normal o tener un cierto retraso, con lo que esto implica para la propia persona y para la sociedad en conjunto.

Con respecto específicamente al lenguaje, también se ha comprobado que los niños institucionalizados tienen un lenguaje más pobre y comienzan a hablar más tarde¹⁸, siendo los dos factores que mejor predicen los defectos del lenguaje, la edad a la que se institucionalizó al niño y la duración del periodo de institucionalización¹⁹. Recientes trabajos en adultos con antecedentes de institucionalización durante la infancia, muestran puntuaciones de inteligencia no verbal notablemente más bajas que en los criados por familias biológicas, pero aún es más importante la afectación del lenguaje, en especial de los dominios centrales del mismo: el desarrollo léxico, la morfosintaxis y las habilidades de alfabetización. Estos déficits, que no son atribuibles a otras causas (retrasos generales en el desarrollo, etc.) ponen de manifiesto la importancia del entorno lingüístico temprano en el desarrollo de las redes neuronales involucradas en el procesamiento del lenguaje²⁰.

En relación a la privación afectiva temprana, los estudios con modelos en roedores ya sugerían que las señales ambientales podían activar vías intracelulares y remodelar directamente el "epigenoma", lo que conduce a cambios en la expresión génica y en la función neuronal. Hay que aclarar que cuando se habla de epigenética nos referimos a modificaciones funcionalmente importantes del genoma que no implican un cambio en la secuencia de nucleótidos²¹.

En esta misma línea, ya en humanos, los resultados del proyecto ERA (*The English and Romanian Adoptees study*), que es un estudio longitudinal prospectivo de los efectos de la privación afectiva grave antes de los 43 meses, en niños adoptados por familias del Reino Unido procedentes de orfanatos rumanos antes de la caída del régimen de Ceaușescu en 1989²², en el que se logró cuantificar la metilación del ADN de las células bucales en tres grupos de niños: niños adoptados rumanos expuestos a una situación de privación afectiva prolongada en la vida temprana (6 meses; n=

16); niños adoptados rumanos expuestos a una situación de privación afectiva en la vida temprana pero con una exposición limitada en el tiempo (<6 meses; n= 17) y un tercer grupo similar de niños adoptados procedentes del Reino Unido (n= 16) y no expuestos a privación afectiva severa. Aunque el número de niños era pequeño, los autores lograron identificar una región diferencialmente metilada, asociada a la exposición a privación afectiva severa, lo que apoyaba el hecho de que las agresiones ambientales de suficiente impacto biológico durante el desarrollo temprano, están asociadas con cambios epigenéticos de larga duración.

Aunque todavía nos falta mucho por saber, el reciente trabajo de Naumova et al. publicado hace unos meses, corrobora los hallazgos anteriores²³. En este estudio, que incluye un número mayor de pacientes por grupo (n= 29), los niños criados en orfanatos tenían diferencias estadísticamente significativas en los estados de metilación del ADN en relación a los criados en familias. Según estimaciones preliminares, los autores calculan que alrededor del 7-14% de la desviación del comportamiento adaptativo entre los dos grupos de niños se puede determinar por su diferencia en los perfiles de metilación del ADN. Una vez más, la duración de la institucionalización se demuestra que tiene un impacto significativo tanto en el nivel adaptativo como en el estado de metilación del ADN de los niños institucionalizados.

A la vista de los conocimientos actuales, los médicos que tratamos niños y embarazadas, en especial pediatras, médicos de familia y ginecólogos debemos esforzarnos en difundir entre la población la importancia de estos **primeros 1000 días de vida**. Debemos prescribir los suplementos nutricionales necesarios, aconsejar a las mujeres que eliminen hábitos tóxicos y que sigan dietas apropiadas durante el embarazo, e incluso antes del mismo (como ya se hace con el ácido fólico) y animar a los padres y responsables políticos a crear ambientes afectivos seguros para los niños, evitando la institucionalización y proporcionando familias de adopción, o al menos proporcionando figuras de apego que sustituyan a los padres en los recién nacidos.

Es necesario que transmitamos a la sociedad que el grado de salud, de inteligencia y de prosperidad de sus hijos en la edad adulta, depende en gran medida de lo que suceda durante el embarazo y hasta su segundo cumpleaños, es decir durante sus **1000 primeros días**. Si se pierde esta oportunidad nunca se podrá recuperar.

Bibliografía

1. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L et al. and Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008; 371: 340-357
2. Martorell R. Improved nutrition in the first 1000 days and adult human capital and health. *Am J Hum Biol* 2017; 29:10.1002/ajhb.22952
3. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987; 65:663-737
4. Lake A. Los mil primeros días, un abanico de oportunidades. UNICEF. Accesible en: <https://blogs.unicef.org/es/blog/1000-primeros-dias-oportunidades/>. Último acceso: 10-12-2019
5. Fox SE, Levitt P, Nelson CA. How the timing and quality of early experiences influence the development of brain architecture. *Child Dev* 2010; 81: 28-40
6. Kuzawa CW. Adipose tissue in human infancy and childhood: An evolutionary perspective. *Am J Phys Anthropol* 1998; Suppl 27:177-209
7. Schwarzenberg SJ, Georgieff MK; Committee on Nutrition. Advocacy for improving nutrition in the first 1000 days to support childhood development and adult health. *Pediatrics* 2018; 141: e20173716
8. Georgieff MK, Brunette KE, Tran PV. Early life nutrition and neural plasticity. *Dev Psychopathol* 2015; 27:411-423
9. Grantham-McGregor S. A review of studies of the effect of severe malnutrition on mental development. *J Nutr* 1995; 125(8 Suppl):2233S-2238S
10. Monk C, Georgieff MK, Osterholm EA. Research review: maternal prenatal distress and poor nutrition - mutually influencing risk factors affecting infant neurocognitive development. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54:115-130
11. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Shaddy DJ, Kerling EH, Thodosoff JM et al. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:403-412
12. NCBI. National Center for Biotechnology Information. Mesh terms. Plasticity. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=plasticity>. U.S. National Library of Medicine. Último acceso: 20-12-2019
13. Saad NJ, Patel J, Burney P, Minelli C. Birth weight and lung function in adulthood: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14:994-1004
14. Dennis W, Najarian PS. Infant development under environmental handicap. *Psychological Monographs: General and Applied* 1957; 71:1-13
15. The Bucharest Early Intervention Project. Accesible en: <http://www.bucharestearlyinterventionproject.org/>. Último acceso: 12-12-2019
16. Zeanah CH, Humphreys KL, Fox NA, et al. Alternatives for abandoned children: insights from the Bucharest Early Intervention Project. *Curr Opin Psychol* 2017; 15:182-188
17. Van IJendoorn MH, Luijk PC, Juffer F. IQ of children growing up in children's homes: A meta-Analysis on IQ delays in orphanages. *Merrill-Palmer Quarterly* 2008;3, 54:341-366
18. Windsor J, Benigno JP, Wing CA, Carroll PJ, Koga SF, Nelson CA 3rd et al. Effect of foster care on young children's language learning. *Child Dev* 2011; 82:1040-1046
19. Rakhlin N, Hein S, Doyle N, Hart L, Macomber D, Ruchkin V et al. Language development of internationally adopted children: Adverse early experiences out-

- weigh the age of acquisition effect. *J Commun Disord* 2015; 57:66-80
20. Kornilov SA, Zhukova MA, Ovchinnikova IV, Golovanova IV, Naumova OY, Logvinenko TI et al. Language outcomes in adults with a history of institutionalization: Behavioral and neurophysiological characterization. *Sci Rep* 2019; 9:4252
21. Zhang TY, Meaney MJ. Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. *Annu Rev Psychol* 2010; 61:439-466
22. Kumsta R, Marzi SJ, Viana J, Dempster EL, Crawford B, Rutter M et al. Severe psychosocial deprivation in early childhood is associated with increased DNA methylation across a region spanning the transcription start site of CYP2E1. *Transl Psychiatry* 2016; 6:e830
23. Naumova OY, Rychkov SY, Kornilov SA, Odintsova VV, Anikina VO, Solodunova MY et al. Effects of early social deprivation on epigenetic statuses and adaptive behavior of young children: A study based on a cohort of institutionalized infants and toddlers. *PLoS ONE* 2019; 14:e0214285

