Artículo de Revisión / Review Article

Lactancia materna y su asociación con obesidad: Mecanismos que podrían explicar el rol protector en la infancia

Breastfeeding and its association with obesity: Mechanisms that might explain its protective role during childhood

Nicole Lasserre-Laso^{1*}. <https://orcid.org/0000-0002-7217-5198>
 Valentina Inostroza-Saelzer¹. <https://orcid.org/0000-0002-3219-0713>
 Fanny Petermann-Rocha^{2,3}. <https://orcid.org/0000-0002-4384-4962>
 María Adela Martínez-Sanguinetti⁴. <https://orcid.org/0000-0002-7609-7705>
 Ana María Leiva-Ordoñez⁵. <https://orcid.org/0000-0001-8390-6366>
 Fabián Lanuza^{6,7}. <https://orcid.org/0000-0001-8545-9301>
 Claudia Troncoso-Pantoja⁸. <https://orcid.org/0000-0002-8433-5750>
 Marcelo Villagrán⁹. <https://orcid.org/0000-0003-3645-5659>
 Lorena Mardones⁹. <https://orcid.org/0000-0001-8037-4296>
 Fredy Díaz⁹. <https://orcid.org/0000-0002-1400-2678>
 Natalia Ulloa^{10,11}. <https://orcid.org/0000-0002-0437-5016>
 Ana María Labraña¹². <https://orcid.org/0000-0003-1049-1424>
 Miquel Martorell^{10,12}. <https://orcid.org/0000-0003-3183-7623>
 Karina Ramírez-Alarcón¹². <https://orcid.org/0000-0003-0560-7154>
 Gabriela Nazar^{10,13}. <https://orcid.org/0000-0002-6410-6838>
 Solange Parra-Soto^{2,14}. <https://orcid.org/0000-0002-8443-7327>
 Carlos Celis-Morales^{14,15,16,†}. <https://orcid.org/0000-0003-2612-3917>
 †(en representación del Consorcio ELHOC-Chile).

1. Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Los Ángeles, Chile.
2. Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom.
3. Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile.
4. Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
5. Instituto de Anatomía, Histología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
6. Biomarkers and Nutrimetabolomics Laboratory, Department of Nutrition, Food Sciences and Gastronomy, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain.
7. Centro de Epidemiología Cardiovascular y Nutricional (EPICYN), Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.
8. Centro de Investigación en Educación y Desarrollo (CIEDE-UCSC), Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile.
9. Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile.
10. Centro de Vida Saludable de la Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
11. Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
12. Departamento de Nutrición y Dietética, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
13. Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
14. Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom.
15. Centro de Investigación en Fisiología del Ejercicio (CIFE), Universidad Mayor, Santiago, Chile.
16. Laboratorio de Rendimiento Humano, Grupo de Estudio en Educación, Actividad Física y Salud (GEEAFyS), Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

*Dirigir correspondencia: Nicole Lasserre-Laso.
 Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Salud,
 Universidad Santo Tomás, Mendoza #120,
 Los Ángeles, Chile.
 Email: nlasserre@santotomas.cl

Este trabajo fue recibido el 01 de abril de 2021.
 Aceptado con modificaciones: 16 de agosto de 2021.
 Aceptado para ser publicado: 10 de septiembre de 2021.

RESUMEN

Introducción: La lactancia materna (LM) es un factor protector contra la obesidad infantil; sin embargo, los mecanismos a través de los cuales ejerce este efecto aún no están claros. El objetivo fue describir los mecanismos asociados al efecto protector que ejerce la lactancia materna contra la obesidad infantil. **Métodos:** Se utilizaron los buscadores PUBMED, SCOPUS, Cochrane Library y Scielo para desarrollar una revisión descriptiva de la evidencia científica. Las palabras clave fueron: lactancia materna, obesidad, mecanismo y dieta. Se revisaron artículos en español e inglés, desde 1977 hasta el 2020. **Resultados:** El efecto protector de la LM contra la obesidad infantil está dado por una combinación de varios mecanismos, se destaca su composición nutricional y el aporte de sustancias bioactivas, algunas de ellas reguladoras de la ingesta energética. Los lactantes que reciben LM por más tiempo seleccionan alimentos más saludables en etapa preescolar, independiente de factores sociodemográficos. También han sido descritos efectos en la adiposidad, el control del peso corporal y la ingesta energética mediante regulación de la programación epigenética y de la microbiota intestinal. **Conclusión:** La LM es un proceso único, que interacciona de forma compleja con factores del crecimiento y desarrollo de los lactantes y preescolares. Su rol protector contra la obesidad ha sido asociado a diversos mecanismos. Sin embargo, se requiere de nuevas investigaciones para comprender los alcances que puede presentar la LM en la etapa pediátrica y su rol en la prevención de la obesidad.

Palabras clave: Dieta; Lactancia materna; Mecanismo; Obesidad.

ABSTRACT

Background and aim: Breastfeeding (BF) is a protective factor against childhood obesity; however, the mechanisms associated with this effect have not yet been elucidated. This study aimed to describe the mechanisms related to the protective effect of breastfeeding against childhood obesity. **Methods:** A search on PUBMED, SCOPUS, Cochrane Library and SCIELO databases was carried out to develop a descriptive review of the scientific evidence. The key words were breastfeeding; obesity; mechanism and diet. Articles were reviewed in Spanish and English from 1977 to 2020. **Results:** The protective effect of BF against childhood obesity is given by a combination of several mechanism. Its nutritional composition and the contribution of bioactive substances stand out, some of them regulated by the energy intake. Infants who are breastfed choose healthier foods in preschool, regardless of sociodemographic factors. Effects on adiposity, control of body weight and energy intake have also been described by epigenetic regulation programming and the intestinal microbiota. **Conclusion:** BF is a unique process that interacts in a complex way with infants and preschoolers' growth and developmental factors. Its protective role against childhood obesity has been associated with various mechanisms. New research is still required to understand the implications of BF in pediatric age and its role in preventing obesity.

Keywords: Breastfeeding; Diet; Mechanism; Obesity.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1998 declaró la obesidad como una "epidemia global", indicando que si se mantienen las tendencias actuales, el sobrepeso y obesidad infantil aumentarían a 70 millones para el año 2025^{1,2}. En el caso de Chile, el año 2019, el 51,3% de los niños y niñas de escuelas públicas presentó sobrepeso en kínder, un 50,9% en primero básico y un 60% en quinto básico, de ellos la obesidad severa representó un 9% en kínder y primero básico³.

A pesar que la obesidad es reconocida por ser una manifestación del desbalance energético entre la ingesta y el gasto en el individuo, su etiología es multifactorial y abarca también otros ámbitos, que a su vez interaccionan entre ellos como las características sociales, culturales y biológicas⁴. En este contexto, la nutrición en etapas tempranas de la vida posee un rol esencial para las edades posteriores⁵. Es así como se han identificado los primeros 1.000 días de vida, considerando la vida intrauterina y extrauterina hasta los 2 años, como un período de desarrollo crítico que podría moldear la susceptibilidad a enfermedades metabólicas

como la obesidad^{6,7,8}. Dentro de los factores nutricionales de la etapa extra uterina, la lactancia materna (LM), se ha definido como un factor protector en el desarrollo de obesidad infantil², otorgando una nutrición óptima para el correcto desarrollo⁹ a nivel somático, cerebral, intestinal y en la función inmunológica que, además, se adapta a las necesidades de cada lactante⁸. Por esto, la recomendación de LM es que debe ser exclusiva hasta los 6 meses de vida (LME), sin adición de líquidos o sólidos y posteriormente, complementada con alimentos naturales sólidos y semisólidos hasta los 2 años o más¹⁰.

La leche materna es un alimento natural, que se cataloga como un producto vivo, de gran complejidad biológica, que además de otorgar nutrientes, presenta un rol inmunomodulador^{11,12} mediado por factores protectores a través de tres fases (emulsión-glóbulos de grasa, suspensión-micelas de caseína y solución-constituyentes hidrosolubles) dependientes de la frecuencia y duración del amamantamiento^{9,13}. La alta biodisponibilidad de los componentes nutricionales, su fácil metabolización por parte del lactante y el traspaso de sustancias bioactivas constituyen

un factor protector contra la obesidad infantil, destacando la modulación de hormonas como leptina, grelina e insulina que tienen un rol regulador de la ingesta alimentaria^{14,15}, medición del depósito graso¹⁶, de la programación metabólica de la glucosa y de la composición corporal¹⁷. Antecedentes más recientes, han evidenciado la programación epigenética y metabólica del lactante alimentado con leche materna¹⁸.

En consecuencia, la LM ha sido ampliamente descrita como un factor protector contra la obesidad infantil, evidenciando un efecto dosis-respuesta entre la duración de la lactancia y la reducción del riesgo de padecer obesidad en la primera infancia¹⁹. Sin embargo, los mecanismos a través de los cuales se ejerce este efecto son diversos y debido a la complejidad de su interacción, es necesario aún explicar los factores que pueden estar relacionados²⁰. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue describir los mecanismos asociados al efecto protector que ejerce la LM contra la obesidad infantil.

METODOLOGÍA

La investigación consistió en una revisión descriptiva de la literatura científica. Para ello, se utilizaron los buscadores PUBMED, SCOPUS, Cochrane Library y Scielo. Para los artículos en español las palabras clave fueron: "lactancia materna", "obesidad", "mecanismo" y "dieta", mientras que las palabras clave para artículos en inglés fueron los términos MeSH, "breastfeeding", "obesity", "mechanism" y "diet". Se revisaron artículos desde el año 1977 (inicios de las investigaciones en torno a la LM y su asociación con obesidad) hasta el año 2020. Se seleccionaron todos aquellos artículos que describieran posibles mecanismos para la asociación de lactancia con obesidad infantil, los que posteriormente fueron clasificados en las secciones que se presentan en resultados. Adicionalmente se accedió a bibliografía citada en dichos documentos para complementar información sobre mecanismos menos estudiados.

RESULTADOS

Efecto protector de la LM contra la obesidad infantil

La obesidad infantil se ha asociado a una amplia gama de complicaciones de salud en la vida adulta²¹, existiendo evidencia epidemiológica que señala la influencia que ejerce la nutrición en las primeras etapas de la vida en el patrón de crecimiento, la composición corporal y el riesgo posterior de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles²². Además, la LM destaca por ser un período crítico en la regulación neuroendocrina⁷.

La asociación entre LM y obesidad fue descrita por primera vez el año 1981, en una investigación liderada por Kramer et al.²³. Anteriormente, los estudios publicados no habían demostrado diferencias significativas en cuanto al tipo de alimentación que recibían los lactantes y la ganancia de peso corporal en la infancia^{24,25}, por lo que se define realizar un estudio de casos y controles con adolescentes de 12 a 18 años, evidenciando que, tras ajustar las variables de confusión, la magnitud del efecto protector aumentaba a

mayor duración de la LM, evidenciando que las investigaciones previas presentaban falencias metodológicas.

Estudios posteriores, realizados en distintas poblaciones infantiles a nivel mundial, han confirmado la asociación entre la duración de la LM y el efecto protector^{26,27,28}. Una revisión sistemática, realizada por Owen et al.²¹ en el año 2005, determinó la influencia de la alimentación inicial del lactante sobre la obesidad en la vida posterior, concluyendo que la LM es uno de los principales factores de protección contra la obesidad infantil. Asimismo, Aguilar et al.²⁶ concluyen en una revisión, que la LM previene numerosas enfermedades, tanto del niño como de la madre, crea un mejor vínculo afectivo y reduce la probabilidad de desarrollar obesidad en la infancia y en las demás etapas de la vida. Un metaanálisis posterior publicado por Horta et al.²⁸ destaca que, personas que recibieron LM, en comparación a personas que fueron alimentados con fórmulas lácteas (FL) presentaron un menor riesgo de obesidad, específicamente entre los 10 y 19 años de edad, sin embargo, los efectos protectores de la LM fueron similares para países de alto versus bajo/medio ingreso económico, y fueron relativamente mayores en personas que fueron alimentadas exclusivamente con LM en comparación a aquellas que recibieron una alimentación mixta (LM y FL) (Figura 1). Un metaanálisis publicado el año 2020, con estudios prospectivos confirma la asociación inversa entre la duración de la LM y el riesgo de obesidad en niños de 2 a 6 años, revelando un modelo de dosis-respuesta en dicha asociación, indicando además que recibir LM por sólo 1 mes, se asoció con una reducción del 4% en riesgo de obesidad¹⁹.

Recientemente, un estudio multicéntrico liderado por la OMS buscó asociar factores de la vida temprana (primeros meses de vida) con el desarrollo de obesidad en niños y niñas de 6 a 9 años de 22 países europeos (Figura 2). Sus resultados evidenciaron que las posibilidades de presentar obesidad aumentaban en un 22% (95% IC: 1,16–1,28) en los niños que nunca recibieron LM o un 12% (95% IC: 1,07–1,16) para quienes fueron amamantados por menos de 6 meses²⁹. De forma similar, se ha descrito una correlación entre retrasar el tiempo de inducción de FL en base a leche de vaca con un menor percentil en el índice de masa corporal (IMC) en niños de 4 a 6 años³⁰. Similares efectos se observaron en un estudio realizado en 3.278 adolescentes chilenos, evidenciando diferencias significativas en relación a una menor prevalencia de sobrepeso y obesidad en el grupo que recibió LM³¹.

Los antecedentes mencionados anteriormente refuerzan que, los niños y niñas que reciben LM por un período más largo tendrían un estado nutricional óptimo para su edad, ajustándose a la regulación del balance energético y el control del apetito, que favorece un crecimiento y desarrollo adecuado. Sin embargo, los mecanismos que están implicados en este proceso pueden ser muy diversos y complejos (Figura 3), incluyendo la genética, medio ambiente, preferencias alimentarias, mecanismos de regulación hormonal³² y otros que son detallados a continuación.

Figura 1: Probabilidad de desarrollar obesidad según tipo de alimentación, edad y nivel de ingreso. Resultados extraídos de: "Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis" Horta et al.²⁷.

Figura 2: Probabilidad de desarrollar obesidad en personas de diferentes países europeos que no recibieron y que recibieron por menos de seis meses lactancia materna. Resultados extraídos de: "Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI 2015/2017" Rito et al.²⁸.

Figura 3: Mecanismos asociados a la regulación del apetito y composición corporal ejercida por la lactancia materna en etapa infantil. Elaboración propia en base a la información analizada en la revisión.

Rol de los componentes bioactivos y composición nutricional de la leche materna

La leche humana constituye, desde el punto de vista de su composición nutricional, un sistema estructurado en tres fases: emulsión-glóbulos de grasa, suspensión-micelas de caseína y solución-constituyentes hidrosolubles¹³, siendo esta última la que contiene componentes bioactivos (como inmunoglobulinas, hormonas y otros) que ejercerían un rol en la protección contra la obesidad infantil, aspecto reforzado por la exclusividad y duración de la LM³³. Se han identificado en la leche materna, hormonas como leptina, adiponectina, obestatina, grelina, las cuales están involucradas en la regulación del balance energético (control del apetito y gasto energético), también en el crecimiento y desarrollo durante el período neonatal y la infancia, con un potencial efecto protector contra la obesidad posterior y trastornos relacionados al metabolismo³⁴.

Los lactantes alimentados con LM son capaces de

autorregular el volumen de leche ingerida y presentan una adecuada captación de señales de saciedad, contribuyendo de este modo a una programación nutricional que responde a procesos fisiológicos de hambre y apetito, evitando episodios de sobrealimentación¹⁵. En este aspecto se ha evidenciado que lactantes alimentados con FL tienen mayor vaciamiento gástrico asociado a la menor autorregulación del volumen ingerido, debido a la facilidad para ingerir la FL, condicionada por la succión continua, lo que implica un aumento acelerado de peso corporal posterior al sexto mes de vida, al comparar con lactantes amamantados en forma exclusiva y directamente al pecho^{14,35}. En este contexto Labraña et al.³⁶, en una revisión publicada el año 2020, concluyen que la LME hasta el sexto mes de vida del lactante, y complementada con alimentación sólida hasta los dos años y más, es recomendada y podría proteger contra la obesidad infantil y sus comorbilidades asociadas en la vida adulta, debido al efecto de sus componentes bioactivos.

Además, se ha estudiado, el rol que la insulina ejerce sobre la estimulación temprana del depósito de grasa y consiguiente desarrollo de adipocitos, evidenciando que aquellos niños alimentados con FL presentan mayores niveles de insulinemia en comparación a aquellos niños alimentados con LM¹⁶. Dicha consecuencia se relaciona con la sobreproducción de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y de proteína fijadora de IGF-1, que se desencadenan en respuesta a la elevada ingesta proteica, particularmente en los dos primeros años de vida; destacando en dicho aspecto que el contenido proteico de la LM es inferior al de las FL (1,8 g/100 kcal)³⁷. Esto predispone a la hiperplasia celular, adipogenicidad, y mayor riesgo de sobrepeso u obesidad y de enfermedades crónicas en la etapa adulta^{38,39}.

Conducta alimentaria y patrones de alimentación

El primer año de vida los lactantes constituye una ventana crítica para el desarrollo del sabor y elección alimentaria, en donde la LM juega un rol importante⁴⁰, ya que constituye un “puente de sabores” entre aquellos traspasados desde la alimentación materna durante la gestación y posteriormente a los sabores de los alimentos a los cuales serán eventualmente expuestos durante su desarrollo en el entorno familiar⁴¹.

En este contexto, se ha evidenciado que una mayor duración de la LM se asocia de forma significativa con un aumento en la variedad de frutas y verduras ingeridas en la dieta de niños a los 2 años de edad⁴² y la cantidad de estos alimentos consumidos entre los 4 y 7 años de edad⁴³, independiente de factores sociodemográficos^{44,45}. De manera adicional, se ha descrito un efecto inverso entre la LM y los patrones de dieta no saludable, donde aquellos niños que no recibieron LME demostraron un mayor consumo de bebidas azucaradas y jugos a los 6 años⁴⁴ y en niños que recibieron LM por más de 3 meses, se observó una menor proporción de energía diaria aportada por alimentos ultra procesados⁴⁶.

Estos resultados indican que la LME podría contribuir a desarrollar conductas alimentarias saludables, demostrando un efecto a mediano plazo en la elección e ingesta de alimentos. Se ha evidenciado que, aquellos lactantes alimentados con FL, presentaron mayor ingesta de alimentos y tasas más altas de ganancia de peso corporal en la etapa preescolar, comparados con aquellos alimentados con LM, incluso tras ajustar por sexo, educación de los padres y consumo total de alimentos⁴⁷. Así mismo, la asociación entre LM y los patrones de succión de lactantes fue descrita por Wright⁴⁸, observando que los niños alimentados con LM presentaban pausas en la succión, mientras los niños alimentados con fórmulas demostraban patrones de succión continuos.

Las prácticas tempranas de alimentación infantil tienen un rol importante en el desarrollo posterior de los niños y niñas. Según un estudio realizado en Estados Unidos, basado en una Encuesta Nacional aplicada a 8.030 niños, las prácticas saludables de alimentación infantil, incluyendo

la duración de la LM, pueden modular la influencia que tiene el nivel socioeconómico en el desarrollo de obesidad infantil a los 24 meses⁴⁹. De manera similar, resultados de un estudio realizado por Baran et al.³⁰ indican que, extender la LM por más de 6 meses, incorporar al niño o niña a la alimentación del hogar después de los 12 meses y retrasar la introducción de la leche de vaca, reduce el riesgo de obesidad en niños preescolares, evidenciando el efecto a mediano plazo que pueden tener las prácticas alimentarias tempranas. En Chile, aún no se han llevado a cabo investigaciones que determinen la duración de la LM y su relación con la ingesta de alimentos, la conducta alimentaria o los patrones de alimentación en etapas posteriores.

Nuevos mecanismos propuestos

Existe evidencia que la LM es capaz de modular la programación inmune, metabólica⁵⁰ y neuroendocrina del lactante, siendo un factor protector contra la obesidad e influyendo en la interacción entre ambiente, genética y estilos de vida²⁰.

Se propone que las sustancias bioactivas presentes en la leche materna actuarían como factores de transcripción de genes específicos, relacionados al balance metabólico o bien, impactarían en la activación de la red de regulación epigenética del organismo ya que los primeros 6 meses de vida, constituyen un período de susceptibilidad⁵¹, caracterizado por ventanas de reprogramación epigenética, que son definidas como cambios químicos que provoca el ambiente sobre el ADN o las proteínas asociadas que afectan la expresión génica, pero que no modifican la secuencia de nucleótidos, y que además incluyen la regulación genética mediada por distintos tipos de ARN no codificantes^{52,53}.

Dentro de las hipótesis planteadas, destaca la reprogramación por modificación de la metilación en las islas Citosina/Guanina (CpG), las cuales constituyen regiones generalmente localizadas en los promotores de ciertos genes que al ser metilados promueven una condensación de la cromatina que conduce al silenciamiento de la expresión génica⁵⁴. Se ha propuesto que la LM sería capaz de modificar el patrón de metilación del ADN y la expresión de algunos genes que participan en procesos metabólicos relacionados con la obesidad como la adipogénesis, el metabolismo energético, el almacenamiento y utilización de lípidos, la inflamación, la señalización mediada por insulina y la regulación del apetito³⁹. Por ejemplo, Pauwels et al.⁵⁵ reportaron que los niveles de metilación en el gen promotor de leptina, fueron considerablemente menores en aquellos lactantes amamantados durante los primeros 4 a 6 meses de vida, en comparación con aquellos alimentados con FL o menor tiempo de LM, lo que se asoció con diferencias significativas del peso corporal. Otros estudios han reportado que la LM puede modular la expresión del factor de transcripción PPAR γ (del inglés Peroxisome Proliferator Activated Receptors o en español,

receptor activado por proliferador peroxisomal), el cual está involucrado en la homeostasis energética a través de su control de la diferenciación de adipocitos, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo lipoproteico, de manera que los compuestos bioactivos presentes en la leche materna como prostaglandina J2 actúan como ligandos de PPAR γ , modulando su actividad y otorgando protección contra alteraciones metabólicas en lactantes⁵⁶.

Otro mecanismo asociado a la modulación inmune y metabólica es el efecto que ejerce la LM sobre la microbiota intestinal de los lactantes y su rol en la maduración del sistema inmune, la prevención de enfermedades y el desarrollo metabólico en el período infantil⁵⁷. Después del nacimiento, la LM es el factor más relevante que determina la colonización intestinal en el recién nacido, con una predominancia de bifidobacterias que, a su vez, son potenciadas por la composición de la LM⁵⁰. La presencia de estas bacterias en las heces de los lactantes, es considerado como un factor protector para la salud, evitando colonizaciones o patologías por enteropatógenos⁵⁸, contribuyendo a regular el peso corporal y participando en la prevención de algunas patologías en edades posteriores, como es el caso de la obesidad^{59,60,61}; no obstante, aún no está claro, si estos efectos beneficiosos de la LM para la salud se mantienen a largo plazo⁶².

Se ha estudiado que, tanto la composición de la LM, como su microbiota ejercen un efecto protector sobre la salud de los lactantes^{50,58,59}. Los péptidos bioactivos ejercen efectos selectivos sobre el desarrollo de la microbiota del recién nacido, así también los oligosacáridos de la LM modulan algunos de los procesos metabólicos a nivel digestivo y ejerce efectos prebióticos y antimicrobianos que contribuyen a la instalación, desarrollo y estimulación de la microbiota residente, con predominio de *Bifidobacterium* y *Bacteroides*⁵⁸. La LM contiene aminoácidos, vitaminas, minerales y oligosacáridos que actúan como prebióticos, y que además varían su composición en las diferentes etapas de la lactancia⁶³. Por su parte, la microbiota de la propia LM tiene la capacidad de guiar la colonización intestinal infantil, proceso que se ve afectado por el estado de salud materno y el tipo de parto⁶⁴. Es así, como la microbiota desarrollada es capaz de modular la vía metabólica, particularmente el metabolismo de los ácidos grasos y por tanto de la sensibilidad a la insulina, lo que sugiere una potencial influencia en el desarrollo de enfermedades metabólicas⁶⁵.

DISCUSIÓN

Los beneficios de la LM han sido ampliamente descritos, al igual que su efecto protector contra la obesidad infantil. En la presente revisión, los principales mecanismos se relacionaron con la composición nutricional, con énfasis en las sustancias bioactivas de la leche materna, al desarrollo de la conducta alimentaria, la reprogramación epigenética y el desarrollo de microbiota intestinal de lactantes. Estas modificaciones pueden contribuir a cambios sutiles en el

metabolismo, asociados con los mecanismos implicados en el desarrollo de la obesidad⁶⁶.

Estos nuevos mecanismos descritos están relacionados al periodo de gran susceptibilidad metabólica que constituyen los primeros años de vida de los seres humanos⁷, donde cambios epigenéticos podrían ser regulados por la LM, lo que ha motivado a intervenciones nutricionales que incluyan la programación metabólica durante el embarazo y posteriormente el período de lactancia como base de la educación en la prevención de la obesidad infantil¹⁸. Así mismo, se ha evidenciado que, tanto el tipo de parto, como la duración de la gestación y posteriormente la duración de la LM determinan la composición de la microflora intestinal en el lactante, la cual pueden influir en la adiposidad en etapas posteriores, favoreciendo el desarrollo de la obesidad⁶¹, ya que los patrones de colonización anormales generan un efecto negativo sobre el sistema inmune, el metabolismo, la adipogénesis e incluso el desarrollo cerebral y función cognitiva²⁷. Una mayor comprensión sobre el rol de la LM en etapa pediátrica y su asociación con la obesidad infantil, permitiría establecer, sobre la base de la evidencia científica, nuevos mecanismos y relaciones causales lo cual, se ha demostrado aumenta la probabilidad de éxito de las intervenciones de salud pública⁶⁷.

En Chile, la LM está establecida como una meta sanitaria⁶⁸, reportándose avances importantes en el contexto de las políticas públicas. Referente a esta temática destaca la modificación del artículo 18 con Fuerza de Ley N°725, la cual fue aprobada el año 2019, y establece que “todos los recién nacidos tienen derecho a una adecuada y exclusiva lactancia materna durante los primeros seis meses de vida”; reconociéndose el valor fundamental de la maternidad y del derecho a la LM⁶⁹. Lo relevante de dicho aspecto es que la justificación que impulsa a este proyecto de ley son los beneficios reportados de la LM en contexto de su rol protector contra enfermedades infantiles comunes como es la obesidad⁷⁰.

Finalmente, es necesario destacar que tanto la LM como el crecimiento y desarrollo en el niño son procesos complejos, por lo tanto, es difícil atribuir un solo mecanismo a través del cual, la LM ejerce su efecto protector. Además, la obesidad es una enfermedad multicausal, influida por factores como antecedentes de la madre, del niño, culturales, genéticos y ambientales⁴. Se ha descrito, como posibles factores confundentes para establecer una relación entre LM y obesidad, los antecedentes pre-gestacionales, gestacionales y el estado nutricional materno²⁰, como también la variación en los rasgos genéticos subyacentes, diferencias interindividuales en el metaboloma de los lactantes que regulan el apetito, la ingesta de alimentos o gasto de energía y errores en el diseño de los estudios disponibles⁶⁶. En la práctica, las interacciones combinadas entre estos componentes son inseparables y parecen tener un efecto dinámico sobre la experiencia alimentaria y el estado nutricional del niño o niña. La complejidad de estos sistemas constituye un desafío para futuras investigaciones,

con diseños longitudinales y asociaciones causales que permitan establecer inclusive nuevos mecanismos y dilucidar su interacción a nivel global como en Chile.

CONCLUSIÓN

La LM es una opción natural, económica y con múltiples beneficios, entre ellos la protección contra la obesidad en etapa infantil, potenciándose como una alternativa en la prevención temprana contra la epidemia mundial de obesidad. Los mecanismos a través de los cuales se ejerce este efecto son diversos y han sido asociados a las sustancias bioactivas, al desarrollo de la conducta alimentaria, reprogramación epigenética y desarrollo de microbiota intestinal de lactantes, entre otras, sin embargo, tanto la obesidad como la lactancia son procesos dinámicos, que interaccionan con otros factores. Por lo anterior, se hacen necesarias futuras investigaciones de mayor calidad metodológica que demuestren la asociación entre la LM y sus componentes de modo de dilucidar de qué forma se interrelacionan y predisponen el desarrollo de la malnutrición por exceso y otras enfermedades metabólicas.

Financiamiento. Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

REFERENCIAS

- World Health Organization | Overweight and childhood obesity. <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/es/>
- World Health Organization. Commission on ending childhood obesity WHO. 2017 <http://www.who.int/end-childhood-obesity/es/>
- JUNAEB- National Board of School Assistance and Scholarships of Government of Chile; Santiago, 2019. <https://www.junaeb.cl/wp-content/uploads/2013/03/Mapa-Nutricional-2019-1.pdf>
- Martínez-Sanguinetti MA, Petermann-Rocha F, Villagrán M, Ulloa N, Nazar G, Troncoso-Pantoja C, et al. From a global view to the Chilean context: Which factors have influenced the development of obesity in Chile? (Chapter 2). *Rev Chil Nutr*. 2020; 47: 307-316.
- Koletzko B, Chourdakis M, Grote V, Hellmuth C, Prell C, Rzehak P, et al. Regulation of early human growth: Impact on long-term health. *Ann Nutr Metab*. 2014; 65: 101-109.
- Mameli C, Mazzantini S, Zuccotti G. Nutrition in the first 1000 Days: The origin of childhood obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13: 838.
- Agosti M, Tandoi F, Morlacchi L, Bossi A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *Pediatr Med Chir* 2017; 39: 157.
- Pietrobelli A, Agosti M, the 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: 1491.
- Ministry of Health, Government of Chile. Breastfeeding Manual: Technical Contents for health professionals. Second edition. Vol. 2. Santiago de Chile; 2010 https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/manual_lactancia_materna.pdf
- World Health Organization. WHO | Exclusive breastfeeding https://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/es/
- Munblit D, Verhasselt V, Warner JO. Human milk composition and health outcomes in children. *Front Pediatr*. 2019; 7: 319.
- Ballard O, Morrow AL. Human milk composition. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60: 49-74.
- Association of Pediatrics, Breastfeeding Committee. Breastfeeding: A Guide for Medical Professionals. S.A.P N°5. Madrid, España: Ergón; 2004. https://www.academia.edu/33268055/Lactancia_Materna_gu%C3%ADa_para_profesionales
- Hunsberger M, Lanfer A, Reeske A, Veidebaum T, Russo P, Hadjigeorgiou C, et al. Infant feeding practices and prevalence of obesity in eight European countries – the IDEFICS study. *Public Health Nutr*. 2013; 16: 219-227.
- Bruno-Huamán A, Valdivia-Livano S, Mejía CR. Association between caloric density of human milk and anthropometric measurements of the mother and infant. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2016; 81(1): 15-21.
- Lamb MM, Dabelea D, Yin X, Ogden LG, Klingensmith GJ, Rewers M, et al. Early-life predictors of higher body mass index in healthy children. *Ann Nutr Metab*. 2010; 56: 16-22.
- Herrán O, Del Castillo S, Patiño G. Excess protein in poverty settings: the paradox of overweight in Colombian children. *Rev Chil Nutr*. 2017; 44: 45-56.
- Lester BM, Conratt E, LaGasse L, Tronick EZ, Padbury J, Marsit C. Epigenetic programming by maternal behavior in the human infant. *Pediatrics*. 2018; 142(4).
- Qiao J, Dai L-J, Zhang Q, Ouyang Y-Q. A Meta-analysis of the association between breastfeeding and early childhood obesity. *J Pediatr Nurs*. 2020; 53 :57-66.
- Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Cuppari C, Salpietro V, Filippelli M, et al. Obesity and breastfeeding: The strength of association. *Women Birth*. 2015; 28: 81-86.
- Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: A quantitative review of published evidence. *Pediatrics*. 2005; 115: 1367-1377.
- Uauy R, Kain J, Corvalan C. How can the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis contribute to improving health in developing countries? *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(6 Suppl): 1759S-1764S.
- Kramer MS. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity? *J Pediatr*. 1981; 98: 883-887.
- Swiet MD, Fayers P. Effect of feeding habit on weight in infancy. *Lancet* 1977; 1: 892-894.
- Saareninen UM, Siimes MA. Role of prolonged breast feeding in infant growth. *Acta Paediatr Scand*. 1979; 68: 245-50.
- Aguilar Cordero MJ, Sánchez-López AM, Hermoso-Rodríguez, E. Breastfeeding for the prevention of overweight and obesity in children and teenagers: Systematic review. *Nutr Hosp*. 2015; 31: 606-620.
- Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016; 387: 475-490.
- Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015; 104: 30-37.
- Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, Salanave B, Kunešová M, Hejgaard T, et al. Association between characteristics at birth, breastfeeding and obesity in 22 countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI 2015/2017. *Obes Facts*. 2019; 12: 226-243.

30. Baran J, Weres A, Czenczek-Lewandowska E, Łuszczki E, Sobek G, Pitucha G, et al. Early eating patterns and overweight and obesity in a sample of preschool children in South-East Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16: 3064.
31. Oyarzún MF, Barja S, Domínguez MA, Villarreal L, Arnaiz P, Mardones F. Breastfeeding, obesity and metabolic syndrome in school-age. *Rev Chil Pediatr*. 2018; 89: 173-181
32. Gunnarsdóttir I, Schack-Nielsen L, Michaelsen KF, Sørensen TIA, Thorsdóttir I, NordNet Study Group. Infant weight gain, duration of exclusive breast-feeding and childhood BMI - two similar follow-up cohorts. *Public Health Nutr*. 2010; 13: 201-207.
33. Vásquez-Garibay EM. First year of life. Human milk and human milk substitutes. *Gac Méd Méx*. 2016; 152 (Suppl1): 13-21.
34. Savino F, Fissore MF, Liguori SA, Oggero R. Can hormones contained in mothers' milk account for the beneficial effect of breast-feeding on obesity in children?: Hormones in mother's milk and obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71: 757-765.
35. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012; 129: e827-e841.
36. Labraña AM, Ramírez-Alarcón K, Troncoso-Pantoja C, Leiva AM, Villagrán M, Mardones L, et al. Childhood obesity: The benefits of breastfeeding versus formula feeding. *Rev Chil Nutr*. 2020; 47: 478-483.
37. Davies P, Funder J, Palmer DJ, Sinn J, Vickers MH, Wall CR, et al. Early life nutrition and the opportunity to influence long-term health: An Australasian perspective. *J Dev Orig Health Dis*. 2016; 7: 440-448.
38. McNally J, Hugh-Jones S, Caton S, Vereijken C, Weenen H, Hetherington M. Communicating hunger and satiation in the first 2 years of life: A systematic review: Hunger and satiation in the first 2 years of life. *Matern Child Nutr*. 2016; 12: 205-228.
39. Román Collazo C, Hernández Rodríguez Y, Andrade Campoverde D. Breastfeeding, metabolic programming and its relationship with chronic diseases. *Salud Uninorte*. 2018; 34: 126-143.
40. Ventura AK. Does breastfeeding shape food preferences links to obesity. *Ann Nutr Metab*. 2017; 70 (Suppl. 3): 8-15.
41. Mennella JA. Flavour programming during breast-feeding. *Adv Exp Med Biol*. 2009; 639: 113-120.
42. Scott J, Chih T, Oddy W. Food variety at 2 years of age is related to duration of breastfeeding. *Nutrients*. 2012; 4: 1464-1474.
43. de Lauzon-Guillain B, Jones L, Oliveira A, Moschonis G, Betoko A, Lopes C, et al. The influence of early feeding practices on fruit and vegetable intake among preschool children in 4 European birth cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98: 804-812.
44. Perrine CG, Galuska DA, Thompson FE, Scanlon KS. Breastfeeding duration is associated with child diet at 6 years. *Pediatrics*. 2014; 134 (Suppl): S50-S55.
45. Möller LM, de Hoog MLA, van Eijnsden M, Gemke RJB, Vrijotte TGM. Infant nutrition in relation to eating behaviour and fruit and vegetable intake at age 5 years. *Br J Nutr*. 2013; 109: 564-571.
46. Bielemann RM, Santos LP, Costa C dos S, Matijasevich A, Santos IS. Early feeding practices and consumption of ultraprocessed foods at 6 y of age: Findings from the 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Nutrition*. 2018; 47: 27-32.
47. Iguacel I, Monje L, Cabero MJ, Moreno Aznar LA, Samper MP, Rodríguez-Palmero M, et al. Feeding patterns and growth trajectories in breast-fed and formula-fed infants during the introduction of complementary food. *Nutr Hosp*. 2019; 36: 777-785.
48. Wright P. Do breast-feeding mothers know how hungry their babies are? *Midwifery*. 1986; 2: 86-92.
49. Gibbs BG, Forste R. Socioeconomic status, infant feeding practices and early childhood obesity. *Pediatr Obes*. 2014; 9: 135-146.
50. Rautava S. Early microbial contact, the breast milk microbiome and child health. *J Dev Orig Health Dis*. 2016; 7: 5-14.
51. Thaler R, Karlic H, Rust P, Haslberger AG. Epigenetic regulation of human buccal mucosa mitochondrial superoxide dismutase gene expression by diet. *Br J Nutr*. 2008; 101: 743-749.
52. Lejarraga DH. Growth in infancy and childhood: A pediatric approach. *Med Infant*. 2015; XXII: 5.
53. Ramírez-Alarcón K, Sánchez-Agurto Á, Lamperti L, Martorell M. Epigenetics, maternal diet and metabolic programming. *Open Biol J*. 2019; 7: 45-51.
54. Rodríguez Dorantes M, Téllez Ascencio N, Cerbón MA, López M, Cervantes A. DNA methylation: An epigenetic process of medical importance. *Rev Investig Clínica*. 2004; 56: 56-71.
55. Pauwels S, Symons L, Vanautgaerden E-L, Ghosh M, Duca RC, Bekaert B, et al. The Influence of the Duration of Breastfeeding on the Infant's Metabolic Epigenome. *Nutrients*. 2019; 11(6): 1408.
56. Verduci E, Banderali G, Barberi S, Radaelli G, Lops A, Betti F, et al. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients*. 2014; 6: 1711-1724.
57. Ficara M, Pietrella E, Spada C, Della Casa Muttini E, Lucaccioni L, Iughetti L, et al. Changes of intestinal microbiota in early life. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 33: 1036-1043.
58. Brunser O. Breast Milk: Functional characteristics of breast milk oligosaccharides (Part 2). *Rev Chil Nutr*. 2019; 46: 633-643.
59. Lemas DJ, Yee S, Cacho N, Miller D, Cardel M, Gurka M, et al. Exploring the contribution of maternal antibiotics and breastfeeding to development of the infant microbiome and pediatric obesity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016; 21: 406-409.
60. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87: 534-538.
61. Dogra S, Sakwinska O, Soh S-E, Ngom-Bru C, Brück WM, Berger B, et al. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *mBio*. 2015; 6: e02419-14.
62. Rautava S, Walker WA. Academy of Breastfeeding Medicine founder's lecture 2008: breastfeeding--an extrauterine link between mother and child. *Breastfeed Med*. 2009; 4: 3-10.
63. Musilova S, Rada V, Vlkova E, Bunesova V. Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. *Benef Microbes*. 2014; 5: 273-283.
64. Rautava S. Early microbial contact, the breast milk microbiome and child health. *J Dev Orig Health Dis*. 2015; 7: 5-14.

65. Grote V, Verduci E, Scaglioni S, Vecchi F, Contarini G, Giovannini M, et al. Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70: 250-256.
66. Bartok C, Ventura A. Mechanisms underlying the association between breastfeeding and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2009; 4: 196-204.
67. Greenberg MT. Current and future challenges in school-based prevention: The researcher perspective. *Prev Sci*. 2004; 5: 5-13.
68. Ministry of Health, Government of Chile, Undersecretariat of Assistance Networks. *Guidelines for Network Planning and Programming* 2020. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/09/2019.09.09_ORIENTACIONES-PARA-LA-PLANIFICACION-EN-RED-2020_v3.pdf
69. Ministry of the Interior and Public Security. Law 21,155 Establishes Protection Measures for Breastfeeding and its Exercise. *Bulletin No. 9.303-11*. 2019 p. 1-3.
70. León-Cava N, Pan American Health Organization, LINKAGES Project, editores. *Quantifying the benefits of breastfeeding: A summary of the evidence*. Washington DC: Food and Nutrition Program, Pan American Health Organization: LINKAGES Project, Academy for Educational Development; 2002. 168 p.