

# ¿Existe una relación entre el consumo de leche materna, el cociente intelectual, el tamaño del cerebro y el desarrollo de la sustancia blanca?



Numerosos estudios han sostenido que la alimentación con leche materna está asociada con cocientes intelectuales más elevados y capacidades cognitivas más desarrolladas al en etapas posteriores de la vida. Estos hallazgos sugieren que la leche materna puede ejercer efectos en las etapas iniciales del desarrollo del sistema nervioso central, lo que tendría importantes implicancias biológicas, médicas y sociales. Por otra parte, muchos de estos hallazgos han sido cuestionados porque la decisión de amamantar está asociada con factores asociados (madres con niveles socioeconómico y de educación más elevados, actitudes diferentes hacia la crianza de los hijos) que podrían incidir estimulando el desarrollo cognitivo de los hijos. En un estudio que empleó información de una encuesta nacional al ajustar los resultados según el cociente intelectual de la madre los efectos del amamantamiento desaparecían. Otro problema es que muchos de estos estudios son encuestas sin un verdadero diseño experimental.

Algunos estudios recientes que han empleado diseños experimentales demostraron que la alimentación con leche materna estaba asociada con efectos importantes sobre el desarrollo de las capacidades cognitivas del hijo. Después de hacer diversos ajustes que fueron estimados como adecuados al diseño experimental, un metaanálisis demostró que la alimentación con leche materna estaba asociada con una ventaja de tres puntos en los test cognitivos de los niños nacidos de término y de cinco puntos en los de pretérmino. La implicancia de este estudio es que más allá de los factores sociales uno o más constituyentes de la leche materna benefician el desarrollo del sistema nervioso, en especial en los recién nacidos de pretérmino.

Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. (Isaacs E, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas, A. *Pediatr Res* 2010; 67: 357-62.) es un estudio que fue estimulado por dos factores: el primero fue la probable relación entre la alimentación con leche materna y el desarrollo cognitivo y en segundo lugar por observaciones previas que demostraban que los puntajes de desarrollo cognitivo de los prematuros están relacionados con el perímetro cefálico y el volumen cerebral medido por escaneos mediante imágenes por resonancia magnética (IRM).

La hipótesis de este estudio fue que los beneficios de tipo cognitivo asociados con la lactancia son mediados por efectos sobre el crecimiento cerebral, que en último término tiene consecuencias sobre el volumen del cerebro que alcanza el cerebro maduro.

El estudio fue realizado en una cohorte de adolescentes que habían participado en un estudio de una cohorte que examinó los efectos de la nutrición temprana sobre la salud y

Glosario: IRM: imagen por resonancia magnética. CI: cociente intelectual. FEP: fórmula enriquecida para prematuros. FT.: fórmula para niños de término. LMB: leche materna de Banco. %IT Porcentaje de la ingesta total representado por la leche materna. CIC: Cociente intelectual visual. CIR; Cociente intelectual de rendimiento. CIV: cociente intelectual escala total.

el desarrollo en una cohorte evaluada entre 1982 y 1985. Los sujetos habían nacido prematuros, una etapa que es vulnerable a los efectos de la nutrición tanto sobre el desarrollo cerebral como sobre el desarrollo cognitivo. A los 7-8 años de edad, aquellos niños que habían sido amamantados tenían una ventaja de 8,3 puntos en su CI. Parte de esta población fue seguida hasta los 13-19 años mediante IRM y pruebas de desarrollo intelectual. Una ventaja que presentaba este grupo es que existía documentación muy exacta acerca de los volúmenes de leche materna administrados por sonda nasogástrica mientras estuvieron en la unidad de cuidados neonatales. Otra ventaja del diseño es que esta información sobre la alimentación no es retrospectiva ya que fue obtenida mientras los prematuros permanecían en la unidad de cuidados neonatales.

Los participantes habían nacido a las 30 semanas de gestación o antes, fueron considerados normales desde el punto de vista neurológico de acuerdo con su historia y examen clínico y recibieron por asignación al azar antes de comenzar la administración de la leche materna cuyas madres podían extraerse manualmente de sus pechos uno de tres suplementos nutritivos: a) una fórmula enriquecida para prematuros (FEP); b) una fórmula para niños de término (FT) o leche humana de un banco de leche materna (LMB). Los volúmenes de todos los alimentos ingeridos fueron registrados (no se incluyó la alimentación parenteral) y el

volumen de leche materna fue expresado respecto de la ingesta total como un porcentaje (%IT). Se obtuvo información de tipo cognitivo y de IRM de 50 adolescentes (26 varones y 24 mujeres). De los 50 participantes 28 recibieron FEP, 13 recibieron FT y 9 LMB. El %IT fue 0 en 2 niños y 10 en 3, con un promedio de 60,1%. El número promedio de días que participaron fue 39,5 como promedio (cuartiles: 21, 5; 39,5 y 61,3 días). Ninguno de ellos había sido sometido previamente a estudios de IRM. La edad promedio en el momento de las pruebas cognitivas fue 15 años 9 meses (rango: 13 años 5 meses – 19 años 9 meses; desvío estándar: 13,6 meses)

Para la evaluación de desarrollo intelectual se utilizó el Wechsler Intelligence Scale (WISC)-Niños, 3ª. Edición (WISC-III) o el mismo sistema para la evaluación de adultos (WAIS.III). Se calculó el CI Verbal (CIV), el CI de rendimiento (CIR) y la prueba completa (CIC). Los CI tienen una media de 100 en la población y un desvío estándar de 15. Las mediciones fueron realizadas por un observador que desconocía el CIR.

No se observaron diferencias entre los varones (n=26) y las mujeres (n=24) en cuanto a su edad gestacional (28,8 y 28,9 semanas), porcentaje de pequeños para la edad de gestación (16 y 19%, respectivamente), peso de nacimiento (1215 y 1245 g, respectivamente), puntaje de Apgar (7,3 y 8,2 respectivamente) y CIR (64,2 y 60,0%, respectivamente). Una proporción mayor de las madres de las mujeres fueron clasificadas como de nivel socioeconómico más alto ( $\chi^2$  cuadrado:  $p = 0,03$ ). Los niños habían sido considerados normales desde el punto de vista neurológico a los 7-8 años pero no todos lo fueron por IRM; De los 50 participantes 33 tuvieron IRM considerada normal, en 10 el cuerpo calloso era más pequeño que lo normal, en 2 casos el hipocampo fue más pequeño bilateralmente, 2 tenían leucomalacia periventricular y uno de cada uno tenían ventrículos prominentes, atrofia focal peritrigonal y tal vez una anomalía de la señal de la sustancia blanca profunda. No se pudo establecer correlaciones entre estos hallazgos y los resultados del estudio.

La tabla 1 muestra que los CI fueron muy parecidos a los de la población de referencia, sin diferencias entre varones y mujeres.

Tabla 1. Promedio (DS) de los valores CIV, CIR y CIT para el grupo total y para varones y mujeres por separado

	Grupo total (n=50)	Varones (n=26)	Mujeres (n=24)
CIV	101,1 (12,8)	99,7 (12,4)	102,6 (13,4)
CIR	99,2 (14,1)	96,8 (14,8)	101,8 (13,0)
CIT	100,1 (13,5)	98,1 (13,1)	102,3 (13,9)

Los coeficientes de correlación (valores de p) entre %IT y los CI para todo el grupo, varones y mujeres aparece en la tabla 2.

Tabla 2. Coeficientes de correlación (niveles de p) entre %IT y las mediciones de CI para el grupo total y para varones y mujeres por separado excluyendo los niveles de educación materna y socioeconómico.

	Grupo total (n=50)	Varones (n=26)	Mujeres (n= 24)
CIV	0,274 (p= 0,054)	0,424 (p= 0,031)	0,166 (p= 0,439)
CIR	0,165 (p= 0,253)	0,444 (p= 0,023)	- 0,036 (p= 0,868)
CIT	0,249 (p= 0,081)	0,476 (p= 0,014)	0,084 (p= 0,696)

Los valores  $p \leq 0,05$  fueron considerados significativamente diferentes. Se observó una correlación entre %IT y CIV y una tendencia para CIT atribuible a los varones, en quienes se observaron relaciones entre %IT y los tres puntajes de CI, en tanto que no se observó ninguno entre las mujeres.

Se calculó la correlación entre %IT y parámetros anatómicos de volumen del sistema nervioso central: volumen cerebral total y los volúmenes de las sustancias gris y blanca de ambos hemisferios en relación con la edad gestacional y aplicando los volúmenes absolutos. El porcentaje de la alimentación representado por la leche materna (%IT)

estaba correlacionado significativamente con el volumen cerebral total y el volumen de la sustancia blanca. Los mismos resultados fueron observados en los varones del grupo, en quienes la relación entre el %IT y el volumen de la sustancia blanca explicaba casi el 50 % de la varianza. En esta comparación solamente existía una tendencia respecto de las niñas. No se demostraron correlaciones entre %IT y la sustancia gris en ninguno de los sexos. Si se agregan al análisis la edad gestacional y la edad al momento de la IRM y los resultados fueron similares a los anteriores.

En otro análisis se repitieron los cálculos pero esta vez en términos relativos como proporciones del volumen cerebral total. Con esta nueva forma de expresión del análisis la sustancia blanca siguió correlacionada con el volumen de leche materna (%IT) pero en contraste la sustancia gris perdió su tendencia a la significancia y, por el contrario, la proporción de la sustancia blanca de las mujeres se volvió significativa. En todos los casos, al calcular la covarianza, la sustancia gris, los coeficientes de correlación entre el % IT y el volumen cerebral total se volvieron aún más significativos.

Al examinar las relaciones entre los volúmenes de las estructuras nerviosas y los puntajes de los CI, el volumen de la sustancia blanca de ambos lóbulos cerebrales se correlacionaba en todo el grupo con el CI visual y el CIT de la escala de Wechsler. Los varones mostraron las mismas correlaciones (con una tendencia a la significancia entre el volumen de la sustancia blanca y el CIR y además con el CI visual). En las mujeres no se observaron correlaciones entre los CI y los volúmenes de las estructuras nerviosas.

El grupo que recibió leche materna de banco como suplemento (9 sujetos) recibió una alimentación consistente en 100 % de leche humana. En este grupo más pequeño la correlación entre %IT y los resultados de las mediciones de CIV y CIT fueron significativos a nivel de 0,006. El análisis por regresión de los restantes 41 sujetos que recibieron uno de los otros dos suplementos (fórmula de término o de pretérmino) reveló que ninguno de estos dos suplementos predecía los CI pero, nuevamente, el % IT alcanzaba valor predictivo para el CIV y el CIT de la escala de Wechsler.

Este estudio muestra que existe una relación dosis/respuesta entre la ingesta de leche materna en etapas muy tempranas de la vida y el CI alcanzado en etapas posteriores y con el volumen cerebral en la adolescencia. En todos los sujetos, pero especialmente en los varones, los efectos de la leche materna fueron más intensos en la sustancia blanca que en la sustancia gris del cerebro. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que uno o más constituyentes de la leche materna estimulan el desarrollo del cerebro a nivel de su estructura. Hay varias publicaciones en la literatura médica que muestran correlaciones entre la alimentación temprana con leche materna, el CI y el volumen de la sustancia blanca. Es posible que el efecto sobre el CI sea mediado por el desarrollo de la sustancia blanca. También se han mostrado efectos similares en recién nacidos de término, por lo que los hallazgos de este estudio ponen en evidencia que actuaría un mismo proceso a lo largo del desarrollo de los recién nacidos, prematuros o sanos.

El hecho que los efectos de la leche materna se observen preferentemente en los varones también coincide con observaciones en animales de experimentación, incluso durante la recuperación de la desnutrición. Existe un número creciente de publicaciones que describen la existencia de diferencias en el desarrollo y la estructura del sistema nervioso central dependiendo del género y entre la estructura del sistema nervioso y las características de la cognición. El estudio de Isaacs y colaboradores muestra que no hay diferencias en el CI entre los varones y las mujeres sino en las correlaciones entre el CI, la dieta y los volúmenes del cerebro y sus dos componentes. El %IT de leche materna explicaba el 25% de la varianza del CI de los varones pero sólo el 5 % de las mujeres.

Se observó que frecuentemente se detectaban correlaciones para el CI total pero los análisis más detallados demostraron que el CIV, más que el CIR, se correlacionaba con la alimentación con leche materna y los volúmenes de las sustancias gris y blanca. La calidad de la nutrición en las primeras etapas de la vida puede tener efectos duraderos sobre las subescalas verbales y, en etapas más tardías de la vida, sobre el CIR. La implicancia de estos hechos es que los efectos cognitivos pueden depender de la secuencia temporal que sigue el desarrollo cerebral.

En cuanto a los nutrientes que puedan estar asociados con esos efectos, en estudios recientes se ha puesto énfasis en la importancia de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs) y en especial en el ácido docosahexaenoico (DHA). Sin embargo, algunos de sus efectos sobre los procesos cognitivos han sido objeto de discusión. Por otra parte la leche materna contiene un gran número de otras moléculas bioactivas (tiroxina, factor de crecimiento neurológico, etc.) que podrían influir en los procesos de desarrollo neurológico anatómico y funcional, aunque esto no está demostrado en los seres humanos. La leche materna puede favorecer el desarrollo de la glia que, se sabe en la actualidad, no sólo participa en la síntesis de la mielina sino en el establecimiento de conexiones sinápticas y en la nutrición de las neuronas. En ratas recién nacidas la manipulación de la dieta afecta la expresión de la proteína básica de la mielina con más intensidad en los machos que en las hembras. La leche materna contiene además grandes cantidades de colesterol y los niños amamantados tienen a los seis meses niveles sanguíneos más altos de esta sustancia; el colesterol es un componente indispensable de las membranas de la mielina y su disponibilidad para los oligodendrocitos es crucial para la maduración de las neuronas en las ratas. El aumento de las sinapsis cerebrales durante el desarrollo cerebral puede requerir grandes cantidades de colesterol que las neuronas obtienen de los astrocitos. En un estudio en adultos el nivel de colesterol sérico se correlacionaba con el rendimiento intelectual. Por lo tanto el colesterol de la leche materna podría tener un impacto en el desarrollo de la sustancia blanca y de la cognición porque participa en el proceso de producción glial/ mielinización.

Si bien este estudio tiene algunas limitaciones derivadas de su misma naturaleza y de los métodos empleados en una población de este tipo, abre una discusión de algunos puntos importantes en relación con la alimentación y el desarrollo humano que merecen más exploración a futuro.