

EQUILIBRIO ÁCIDO BASE DE LA DIETA. UN NUEVO PARADIGMA NUTRICIONAL

Michelle López Luzardo

Recibido: 10/10/2023
Aceptado: 20/11/2023

RESUMEN

Los efectos metabólicos de las dietas con alto contenido de ácido se conocen desde hace varias décadas, pero sólo recientemente se han publicado estudios que confirman sus consecuencias en niños y adolescentes. La carga ácida de la dieta se refiere a su capacidad para inducir un estado de retención de ácidos debido a un contenido elevado de alimentos precursores de ácidos (alimentos proteicos de origen animal y cereales refinados), y especialmente al aporte deficiente de alimentos precursores de bases (frutas y hortalizas). Estudios realizados, tanto en adultos como en niños y adolescentes, han demostrado que las dietas con carga ácida elevada mantenidas en el tiempo generan acidosis metabólica de bajo grado con importantes repercusiones para la salud a lo largo de todo el ciclo vital, incluyendo alteraciones del metabolismo óseo y muscular, retardo del crecimiento, hipertensión arterial, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes, hipercalcemia, urolitiasis, enfermedad del hígado graso no alcohólico y enfermedad renal crónica. La presente revisión narrativa presenta las evidencias científicas disponibles sobre las consecuencias clínicas y metabólicas de un desequilibrio ácido-base de la dieta. Su mensaje central es un llamado a la responsabilidad de los profesionales de la salud que asisten a comunidades pediátricas para ayudar a los padres a construir hábitos alimentarios apropiados en sus hijos, prestando especial atención al contenido ácido de la dieta, además de su contenido de energía, macro y micronutrientes.

Arch Venez Puer Ped 2023; 86 (2): 60 - 68

Palabra Clave: carga ácida potencial de la dieta; acidosis metabólica; enfermedades crónicas no transmisibles; inflamación crónica sistémica; retardo del crecimiento; primeros 1000 días de vida

DIETARY ACID BASE BALANCE. A NEW PARADIGM IN NUTRITION

SUMMARY

Metabolic effects of high-acid diets have been known for several decades, but only recently have studies been published confirming their consequences in children and adolescents. The acid load of the diet refers to its ability to induce a state of acid retention due to a high content of acid-producing foods (animal source protein, refined cereals), and especially to the deficient supply of base-producing foods (fruits and vegetables). Studies in adults and also in children and adolescents, have shown that diets with higher acid loads maintained over time may generate low-grade metabolic acidosis with important repercussions for health throughout the entire life cycle, including alterations in bone and muscle metabolism, growth retardation, high blood pressure, obesity, insulin resistance, diabetes, hypercalcemia, urolithiasis, non-alcoholic fatty liver disease, and chronic kidney disease. This narrative review presents the available evidence on the clinical and metabolic consequences of an acid-base imbalance in the diet. Its central message is a call to the responsibility of health care professionals who assist pediatric communities to help their patient's parents in building appropriate eating habits in their children, paying special attention to the acid content of the diet, in addition to its energy, macro and micronutrient content.

Arch Venez Puer Ped 2023; 86 (2): 60 - 68

Keywords: potential renal acid load; metabolic acidosis; chronic non communicable diseases; chronic systemic inflammation; growth retardation; first 1000 days of life

INTRODUCCIÓN

Los efectos metabólicos de las dietas con alto contenido de ácido se conocen desde hace varias décadas, pero sólo recientemente se han publicado estudios que confirman sus consecuencias en niños y adolescentes. Entre las causas más comunes de Acidosis Metabólica Crónica (AMC) en niños se encuentran los errores innatos del metabolismo y las patologías renales, tales como la Acidosis Tubular Renal (ATR) y la Enfermedad Renal Crónica (ERC). Sin embargo, en estudios realizados en adultos, se ha demostrado que las dietas con carga ácida elevada mantenidas en el tiempo ge-

neran AMC de bajo grado con importantes repercusiones para la salud (1-4).

La Carga Ácida de la Dieta (CAD) se refiere a su capacidad para inducir la retención de ácidos a partir del metabolismo de diversos nutrientes. Este concepto está íntimamente ligado al equilibrio ácido-base, que juega un papel fundamental en numerosos procesos bioquímicos en el organismo. Se considera que la dieta tradicionalmente propia de sociedades occidentales y actualmente extendida mundialmente, tiene una alta carga ácida debido al consumo elevado de proteínas animales y a su deficiente aporte de frutas y hortalizas (5-7).

Una de las principales consecuencias de la CAD en niños y adolescentes se relaciona con el metabolismo óseo, debido a su capacidad de generar una Acidosis Metabólica (AM) de bajo grado que induce la liberación de sales alcalinas del hueso en defensa del equilibrio ácido-base. Esta respuesta fisiológica sostenida puede conducir a la resorción ósea y a la disminución progresiva del contenido mineral óseo (8). Otras consecuencias de la AMC son la alteración de la expresión

Pediatra Nefrólogo. Departamento de Pediatría.
Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas;
ORCID: 0000-0001-9417-4375

Autor correspondiente:

Dra. Michelle López Luzardo
Correo: michellelopez27@gmail.com. Celular: +58 412 2337485

del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), del contenido mineral y de los receptores de la hormona del crecimiento (9). Asimismo, la AMC produce un balance negativo de nitrógeno en el músculo esquelético como consecuencia de un mayor catabolismo y una menor síntesis de proteínas (10). En conjunto, todos estos factores podrían explicar la alteración del crecimiento que se produce en presencia de AMC, independientemente de su etiología.

“Estrés ácido”, “acidosis eubicarbonatémica” y “acidosis metabólica sistémica subclínica crónica”

La regulación del pH sanguíneo es mantenida muy celosamente por el organismo dentro del estrecho rango entre 7,35 y 7,45. Los procesos metabólicos que originan la mayoría de los iones hidrógeno (H^+) se esquematizan en la Figura 1 (11,12):

- Metabolismo aeróbico de la glucosa: produce dióxido de carbono y agua. El dióxido de carbono difunde hacia el líquido extracelular y reacciona con agua para formar ácido carbónico, que luego se ioniza para liberar H^+ y bicarbonato.
- Metabolismo anaeróbico de la glucosa: produce ácido láctico que aporta H^+ a los fluidos corporales.
- Oxidación incompleta de los ácidos grasos: produce cuerpos cetónicos que aumentan la concentración de H^+ .
- Oxidación de aminoácidos que contienen azufre: produce ácido sulfúrico (H_2SO_4), cuya ionización libera H^+ .
- Hidrólisis de fosfoproteínas y ácidos nucleicos: produce ácido fosfórico (H_3PO_4), que se ioniza para liberar H^+ .

Para mantener el pH sanguíneo dentro del rango normal, el organismo cuenta con mecanismos compensatorios que

permiten sólo variaciones muy pequeñas en la concentración de H^+ en respuesta a aumentos significativos de la CAD: secuestro intracelular de H^+ , amortiguación de ácidos mediante el sistema HCO_3^- y otros amortiguadores (carbonato de calcio, fosfato dibásico), neutralización de ácidos endógenos y reducción de su producción, aumento de la excreción de ácidos en la orina. Estos procesos tienen como objetivo mantener el equilibrio ácido base, pero también traen consigo efectos nocivos para diferentes órganos. Naude y Wesson publicaron recientemente revisiones interesantes sobre lo que hoy se conoce como “estrés ácido”, un espectro continuo cuyo extremo superior es la AMC y su extremo inferior está constituido por las dietas productoras de ácido (2,3). En estas revisiones, los autores abordan las bases científicas de esta forma de acidosis de bajo grado y las evidencias de sus implicaciones para la salud. Wesson se refiere a la “acidosis eubicarbonatémica” como la acumulación de ácido que no es suficiente para manifestarse como acidosis metabólica. Naude introduce el término “acidosis metabólica sistémica subclínica crónica” para distinguirla de lo que tradicionalmente se considera acidosis. Estas evidencias muestran que los parámetros ácido-base determinados por el laboratorio son inadecuados para medir una acumulación de ácido insuficiente para producir acidosis metabólica, pero suficiente para producir lesión tisular. Las consecuencias metabólicas de estos mecanismos compensatorios pueden producir a largo plazo, trastornos en diferentes órganos y sistemas que generan muchas de las enfermedades crónicas que aquejan a la humanidad, tales como hipertensión arterial, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, urolitiasis, osteopenia y osteoporosis, sarcopenia, enfermedad de hígado graso no alcohólico y ERC (13-21).

Carga Ácida Potencial Renal

Las dietas modernas son acidogénicas debido a la preponderancia de carnes y cereales refinados productores de ácido en comparación con frutas y hortalizas productoras de bases (22). Las proteínas de origen animal contienen lisina, arginina e histidina (fuentes de ácido clorhídrico) y cisteína y metionina (fuentes de ácido sulfúrico). El alto contenido de fósforo en las proteínas de origen animal aumenta aún más la CAD. Por otro lado, las proteínas vegetales son ricas en glutamato, cuyo metabolismo requiere el consumo de H^+ , lo cual contribuye a neutralizar la carga ácida (23).

Las principales propiedades alcalinizantes de los alimentos de origen vegetal residen en su contenido en sales de potasio y magnesio que se metabolizan para producir HCO_3^- . Otra diferencia en el poder formador de ácido entre los alimentos de origen animal y vegetal es el conocido efecto acidificante del cloruro de sodio, cuyo contenido es significativamente mayor en los primeros (24).

Actualmente existen diferentes métodos para medir la CAD. La proporción de proteínas y potasio en la dieta fue propuesta por Frassetto (25), mientras que el cálculo de la

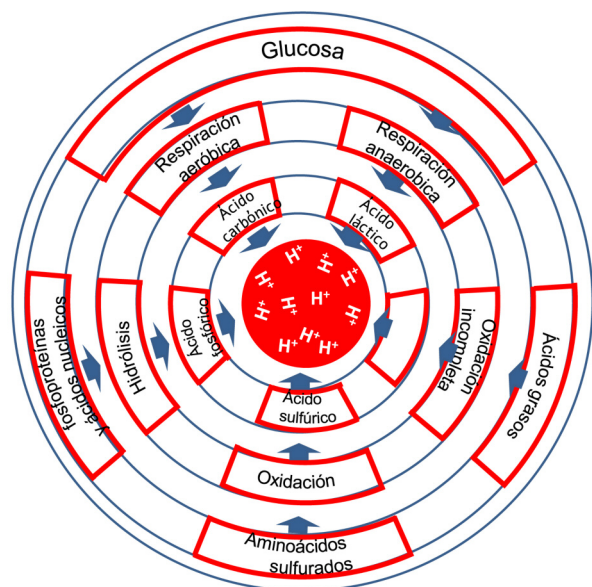


Figura 1. Fuentes de iones hidrógeno (H^+) a partir de procesos metabólicos

Carga Ácida Potencial Renal (CAPR) fue propuesto por Remer y Manz (26). Este método proporciona una estimación de la producción de ácidos endógenos en exceso al nivel de álcali producido por los alimentos ingeridos diariamente y ha sido validado experimentalmente en adultos, niños y adoles-

centes (27). Las dietas con CAPR positiva aumentan la producción de precursores ácidos, mientras que las dietas con CAPR negativa aumentan la producción de precursores alcalinos. Las dietas industrializadas con bajo contenido en frutas y hortalizas, junto con un alto contenido de cereales y alimentos de origen animal tienen una CAPR positiva, que puede alcanzar 50-100 mEq/día. En general, alimentos como la carne, los huevos, el queso y los cereales tienen CAPR positiva, mientras que las frutas y hortalizas tienen CAPR negativa (Tabla 1).

Tabla 1. Categorización de los alimentos según su Carga Ácida Potencial Renal

Alimentos con CAPR positiva	
1. Proteínas animales:	• Carnes: ternera, cerdo, cordero y carnes procesadas como embutidos. • Aves: pollo, pavo • Pescado: Especialmente pescados grasos como el salmón y el atún.
2. Productos lácteos:	• Queso: la mayoría de los tipos de queso son acidificantes y los quesos duros o madurados generalmente tienen una CAPR más alta. • Yogur: si bien el yogur a menudo se considera neutro, algunos tipos pueden tener CAPR elevada.
3. Cereales:	• Productos derivados del trigo: pan, pasta y productos horneados elaborados con harina de trigo refinada. • Productos derivados del maíz: copos de maíz, chips de maíz. • Arroz: Especialmente arroz blanco
4. Alimentos procesados y refinados:	• Tortas, galletas y postres azucarados. • Refrescos y bebidas azucaradas
Alimentos con CAPR negativa	
1. Frutas:	• Cítricos: Naranjas, pomelos, limones y limas. • Bayas: Fresas, arándanos, frambuesas • Melones: sandía, melón • Plátanos
2. Verduras:	• Verduras de hojas verdes: espinacas, col rizada, acelgas, lechuga, escarola • Verduras crucíferas: brócoli, coliflor, col o repollo, coles de Bruselas • Hortalizas de raíz: zanahoria, papa o patata, boniato o batata, remolacha. • Pepinos, calabacines, berenjena, tomate, pimientos
3. Nueces y semillas:	• almendras • Semillas de chía • Semillas de calabaza
4. Leguminosas: Si bien las leguminosas son excelentes fuentes de proteína de origen vegetal, generalmente son menos acidificantes que las proteínas de origen animal y aportan nutrientes beneficiosos:	• Lentejas • Garbanzos • Frijoles

Estudios en niños

Hace tres décadas, Manz y Smith describieron por primera vez el retraso del crecimiento en un niño expuesto accidentalmente a una carga elevada de ácido durante sus primeros 29 meses de vida, probablemente como consecuencia de una elevada CAD (28). En 2001, Kalhoff y Manz evaluaron 452 niños con bajo peso al nacer para investigar la aparición espontánea de AM tardía incipiente (29). En este estudio demostraron la asociación de esta última con retardo en el crecimiento relacionado con una predisposición a presentar AM por una desproporción transitoria entre la disminución de la capacidad renal para la excreción de ácidos en edades tempranas y la carga ácida elevada de las fórmulas lácteas. En 2008 Remer y col. publicaron su emblemático y crucial artículo que incluyó 720 niños de 3 a 18 años, quienes proporcionaron 4187 registros dietéticos de 3 días, recopilados anualmente entre 1995 y 2005 (30). Los hallazgos más significativos fueron una CAPR diaria media positiva en todos los grupos de edad y sexo. Las frutas y hortalizas tuvieron un impacto negativo en la CAPR, mientras que el queso, los productos lácteos, los cereales, el pan, las carnes (rojas y blancas) y los huevos tuvieron un impacto positivo. Un estudio realizado en niños venezolanos sanos por López-Sayers y col. mostró una CAPR más elevada en comparación con los niños alemanes en todos los grupos de edad (31).

La CAD ha sido reportada como un factor de riesgo para diversas condiciones patológicas en otros estudios realizados en niños y adolescentes sanos. Alexy y col. encontraron que niños con una mayor CAPR tenían menor área cortical y menor contenido mineral óseo (32). Estos resultados fueron respaldados por otro estudio que demostró que el contenido mineral óseo y el área cortical se asociaron negativamente con la CAPR urinaria y la excreción urinaria de calcio (33). España y col. publicaron un estudio en niños venezolanos con acidosis metabólica y retraso del crecimiento, cuyas dietas tenían un contenido elevado de proteínas y deficiente de frutas y hortalizas (34).

También se han publicado estudios que muestran la asociación de la CAD con el hígado graso no alcohólico y una presión arterial sistólica más alta, respectivamente, en adolescentes y niños prepúberes (35,36). Otros estudios en niños sanos se han centrado en los posibles efectos perjudiciales de la CAD elevada en la salud mental durante la infancia y la adolescencia (37,38).

En relación con el riesgo metabólico, estudios realizados en Irán y Turquía han encontrado que una CAD elevada podría estar asociada con mayores probabilidades de fenotipo de obesidad y riesgo de resistencia a la insulina en niños y adolescentes (39,40). Por otro lado, Rahbarinejad no observó una asociación significativa entre CAPR y producción endógena de ácidos con síndrome metabólico después de ajustar por posibles factores de confusión (41).

En varios estudios portugueses se ha descrito una interesante asociación entre CAD y asma. Cunha y col. encontraron asociaciones significativas entre el asma y la CAPR en 699 niños con obesidad o sobrepeso (42,43). Sus hallazgos sugieren que la CAD podría ser un posible mecanismo en el fenotipo de sobrepeso/obesidad-asma. Posteriormente, estos autores publicaron un análisis transversal en el que evaluaron la asociación entre la CAD y los MicroARN (miARN) relacionados con el asma en el condensado del aire espirado de niños entre 7 y 12 años. Los autores afirman que sus resultados concuerdan con estudios que muestran que algunos componentes antioxidantes y antiinflamatorios presentes en alimentos de origen vegetal podrían inducir modificaciones epigenéticas que modulen los miRNAs relacionados con el asma en niños en edad escolar (44).

Los estudios sobre la asociación de CAD y ERC han sido ampliamente publicados en adultos, aunque muy escasamente en niños. López y col. en Venezuela y Sravani y col. en India han encontrado niveles elevados de CAPR en la dieta de niños con ERC (45,46). Yurtdas y col. encontraron que una CAD más alta en niños con ERC se asocia con albúmina sérica, tasa de filtración glomerular y circunferencia abdominal más bajas, pero no con indicadores de calidad de vida relacionada con la salud (47).

Acidosis metabólica y crecimiento

Las consecuencias metabólicas y clínicas de la AM son muy similares en niños y adultos: aumento del catabolismo y reducción de la síntesis de proteínas, aumento de la resorción ósea y disminución de la aposición de hueso, alteraciones hormonales con reducción de síntesis de vitamina D, secreción de Hormona de Crecimiento (HC) y producción de IGF1, atenuación de sus efectos sobre los tejidos diana, hiperparatiroidismo secundario, anorexia, anemia, estrés oxidativo, aumento de la producción de citoquinas inflamatorias. Todos estos efectos ejercen sus consecuencias sobre la característica única y particular que distingue los efectos de la AM en los niños en comparación con los adultos: el retraso del crecimiento (1-5,8-10).

A principios del siglo XXI se publicaron estudios experimentales que ayudaron a comprender la fisiopatología de los trastornos del crecimiento producidos por la AMC. Green y Maor en el año 2000 estudiaron el efecto de la AMC sobre el eje endocrino HC/IGF-1 en los centros de crecimiento óseo de los condilos mandibulares de ratones. Concluyeron que la AM ejerce un efecto anti anabólico en los centros de crecimiento óseo, relacionado con un estado de resistencia a la HC y al IGF-1 (48). Carbajo y col. estudiaron el efecto inhibitorio de la AM sobre la progresión de las células del cartilago y la formación de hueso endocondral, lo cual conduce a un acortamiento de la placa de crecimiento (8). Otro estudio realizado por el mismo grupo con ratas jóvenes acidóticas tratadas con HC o IGF-1 confirmó que la AMC provoca una alteración del eje HC/IGF-1 resistente a la terapia con HC y que la administración de IGF-I no acelera el crecimiento de las ratas acidóticas (9). Estos hallazgos sugieren que el mecanismo responsable de la resistencia a las acciones promotoras del crecimiento de la HC y el IGF-1 se encuentra a nivel de los tejidos diana.

Estudios clínicos que relacionen la AM con retraso del crecimiento han sido publicados en niños con ATR o ERC, pero muy pocos en niños sanos. En el año 2001, López y col. estudiaron 42 niños de 1 a 6 años, con retraso del crecimiento y AM, sin enfermedades o condiciones clínicas previas. Fueron tratados con bicarbonato de sodio o citrato de potasio y seguidos durante 2 a 11 años. Al final del período de seguimiento se evidenció un aumento significativo, tanto en los percentiles de peso y talla, como en la velocidad de crecimiento (49). Muchos de estos niños persistieron con AM de bajo grado después del segundo año de seguimiento. Las pruebas de acidificación tubular fueron normales y la mayoría de ellos tenía una brecha aniónica sérica ligeramente elevada. En las tablas de crecimiento de la mayoría de estos niños resultaba evidente que la estatura y el peso progresaban muy bien hasta cerca de los 6 meses de edad y luego disminuían progresivamente en las curvas de crecimiento. Un cambio importante en la dieta de un niño que ocurre frecuentemente a los 6 meses de edad es la sustitución de la leche materna por fórmulas lácteas, con un contenido de proteínas creciente desde 0,9 g% para la leche materna hasta 3,4 g% para la leche entera. La alimentación complementaria también se inicia a los 6 meses de edad con aumento progresivo del contenido de proteína de origen animal.

La ingesta elevada de proteínas se ha reportado ampliamente en la mayoría de los países desarrollados, tanto en poblaciones adultas como pediátricas (50-52). Esta tendencia es aún más pronunciada entre niños y adolescentes, cuya ingesta proteica puede llegar a ser 2 a 3 veces superior a las recomendaciones dietéticas en muchos países desarrollados (53), siendo aún más evidente en las zonas urbanas que en las rurales (6). Curiosamente, estudios en países menos desarrollados también han reportado que la ingesta de proteínas está por encima de las recomendaciones dietéticas (31,47,54-56).

Pero la CAD es el resultado no sólo de un alto contenido de proteínas, sino también de una baja ingesta de hortalizas y frutas, únicos componentes de la dieta humana que generan precursores de bicarbonato, en contraste con la mayoría de los alimentos proteicos que generan precursores ácidos. Estudios a nivel mundial, en números crecientes y alarmantes durante los últimos años, coinciden en que la mayoría de los niños y adolescentes tienen una ingesta muy deficiente de frutas y hortalizas (31,34,57-63). En un estudio realizado en niños venezolanos con AM y retardo del crecimiento, España y col. reportaron los efectos de una intervención nutricional destinada a disminuir la CAD aumentando la ingesta de frutas y hortalizas (34). Los resultados obtenidos incluyeron una disminución significativa de la CAPR y un aumento significativo del bicarbonato sérico después de seguir las recomendaciones dietéticas durante 3 a 18 meses. No se observaron variaciones significativas del pH sérico. Este estudio es una evidencia clínica de las importantes modificaciones del bicarbonato sérico que pueden lograrse con variaciones en la CAD, mientras el pH sérico permanece dentro del rango normal. En un estudio posterior se reportó una correlación negativa entre la CAPR y la velocidad de crecimiento en estos niños (64).

Xiong y col. realizaron recientemente un estudio transversal en 3299 niños y adolescentes bien nutridos de una metrópolis moderna de China, en el que se observó una asociación negativa entre la ingesta de proteínas y el crecimiento longitudinal (65). Adicionalmente, estos autores encontraron que una mayor ingesta de proteínas se asoció con una mayor pre-

valencia de retraso del crecimiento. La ingesta media de proteínas estuvo por encima de los requerimientos diarios recomendados y los resultados fueron consistentes, tanto para las proteínas de origen animal como para las de origen vegetal. Los autores reconocen que los mecanismos moleculares subyacentes a sus hallazgos no están claros, aunque proponen dos explicaciones posibles. Por un lado, se ha demostrado que una dieta materna rica en proteínas puede afectar la masa ósea del producto del embarazo a través de la alteración de la vía de señalización de la Proteína Morfogénica Ósea, con la consecuente reducción de la maduración de los osteoblastos (66). Por otra parte, la ingesta excesiva de proteínas puede ocasionar una oxidación acelerada de los aminoácidos, la cual incrementa el amoníaco plasmático hasta alcanzar niveles tóxicos que potencialmente podrían afectar el crecimiento (67). Analizando los resultados reportados Xiong y col., podría especularse que la ingesta de proteínas significativamente elevada en estos niños y adolescentes puede haber contribuido a una CAD elevada con las consecuencias negativas para el crecimiento mencionadas anteriormente.

CARGA ÁCIDA DE LA DIETA EN LOS PRIMEROS 1000 DÍAS DE VIDA

Actualmente existen evidencias que indican que la obesidad y muchas de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) tienen su origen en la primera infancia, o incluso antes (68). Ello se relaciona con el riesgo de desarrollar Inflamación Crónica Sistémica (ICS) que se remonta a las

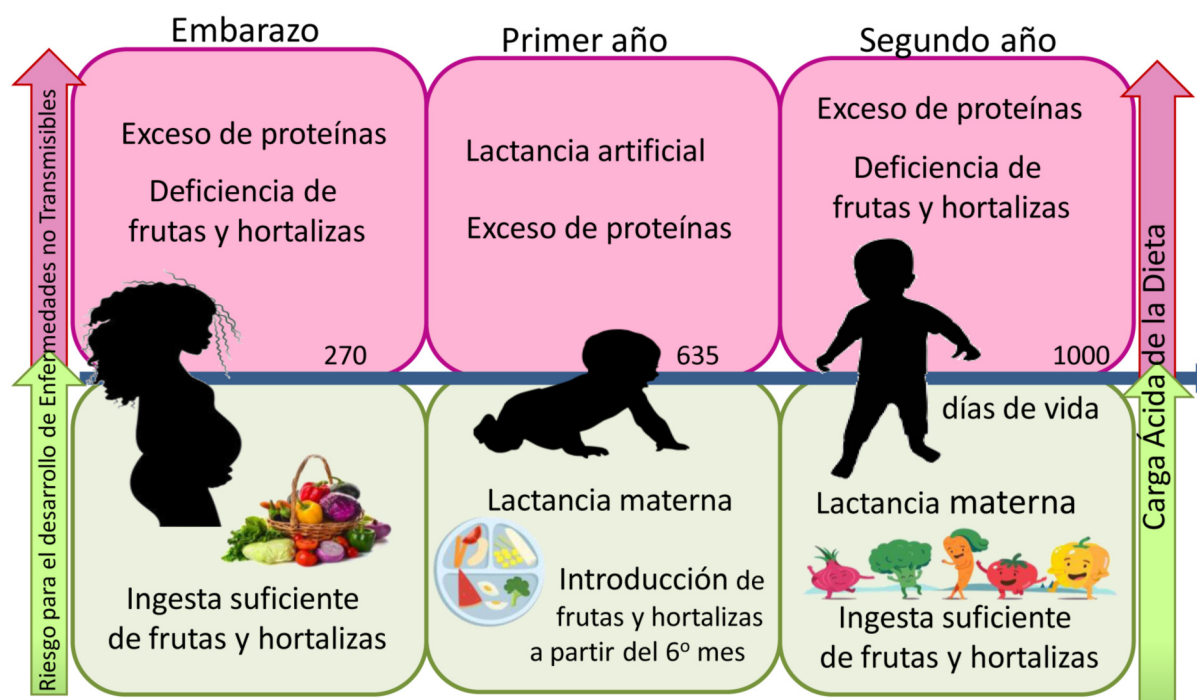


Figura 2. Carga ácida de la dieta como factor de riesgo nutricional durante los primeros años de vida para el desarrollo de Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT)

primeras etapas de desarrollo y puede persistir durante toda la vida, afectando la salud y el riesgo de mortalidad en la edad adulta (69,70). En este sentido, adquiere relevancia la creciente importancia que ha tomado durante los últimos años el período llamado "Los primeros 1000 días de vida", etapa que abarca desde el momento de la concepción hasta los dos años. Este período representa el momento más importante en la vida de una persona, por ser una ventana de oportunidad única para la obtención de los beneficios nutricionales e inmunológicos que va a necesitar el resto de su vida (71-73).

Estudios recientes demuestran que durante el período prenatal ocurre la programación del sistema inmunológico (74), pudiendo ser afectada por cambios epigenéticos inducidos por exposiciones ambientales maternas, incluyendo especialmente los aspectos nutricionales (74-76). Estos cambios epigenéticos crean el potencial para la transmisión intergeneracional del riesgo de ICS.

En cuanto a la relación específica de la CAD como riesgo de ICS, Naude destaca la correlación entre los valores de CAPR de los alimentos con los niveles de inflamación sugeridos por el Índice Inflamatorio Dietético, diseñado para estimar el potencial inflamatorio de la dieta (2). La mayoría de los alimentos proinflamatorios contienen valores de CAPR más altos, mientras que la mayoría de los alimentos antiinflamatorios tienen valores de CAPR negativos (77). Varios estudios confirman la asociación de las dietas ricas en carnes, grasas y cereales refinados con altos niveles de marcadores inflamatorios (78). Por el contrario, las dietas ricas en hortalizas, frutas, aceite de oliva, y leguminosas como principal fuente de proteínas, se asocian con bajos niveles de inflamación y con resultados beneficiosos para una plétora de enfermedades crónicas que están, directa o indirectamente, relacionadas a la inflamación (79,80).

Cuando se extrapolan estas evidencias a los patrones de alimentación propios de los primeros años de vida, se pueden relacionar con las tres etapas que se han identificado a lo largo del desarrollo de dichos patrones: (1) el período prenatal; (2) la lactancia materna vs la lactancia artificial y (3) la alimentación complementaria (81). La identificación de los factores de riesgo nutricional durante estas tres etapas podría ser una guía útil para establecer posibles estrategias preventivas:

- Período prenatal: Se han publicado estudios de inseguridad alimentaria en el hogar de mujeres embarazadas que han demostrado una asociación negativa con comportamientos de salud prenatal específicos que contribuyen a la retención de peso posparto como es el bajo consumo de frutas y hortalizas (82).
- Lactancia materna vs alimentación con fórmula: Durante esta fase, una mayor ingesta de proteínas se considera un factor de riesgo debido a su influencia en el patrón de crecimiento, aumentando la probabilidad de desarrollar obesidad (83,84). El contenido de proteínas de la mayoría de las fórmulas artificia-

les es 50 a 80% superior al de la leche materna (85). Se ha planteado la hipótesis de que esta discrepancia es el principal determinante de las diferencias de crecimiento entre los lactantes alimentados con leche materna y con fórmula (86). Las numerosas publicaciones del grupo de Koletzko apoyan firmemente esta hipótesis (87,88).

- Alimentación complementaria: Scaglioni y col. reportaron la asociación de un elevado consumo de proteínas al año y a los cinco años con el desarrollo de adiposidad (89). Los estudios publicados por Pearce y col. (90) y por Braun y col. (91) concluyen que la ingesta elevada de proteínas se asocia con un aumento del índice de masa corporal (IMC) hasta los nueve años. Weber y col observaron mayor IMC y un riesgo de obesidad 2,43 veces mayor al inicio de la edad escolar en niños quienes consumieron fórmulas con un alto contenido proteico durante su primer año de vida (92).

RECOMENDACIONES PARA LAS ORGANIZACIONES E INSTITUCIONES PÚBLICAS O PRIVADAS

La Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible aprobado por la Asamblea General de las Naciones Unidas en 2015 reconoce que las ECNT son un desafío importante para el desarrollo sostenible (93). Como parte de esta agenda, los gobiernos se han comprometido a formular propuestas para reducir la mortalidad por ECNT a través de su prevención y tratamiento. La Organización Mundial de la Salud y la Royal Society for Public Health reconocen la importancia de la "detección temprana y el tratamiento oportuno", del impacto positivo de tales intervenciones y de la importante carga económica de las ECNT (94,95).

Las autoridades de salud pública juegan un papel crucial en la promoción de dietas adecuadas en los niños como un medio para prevenir las ECNT. Los profesionales de la salud deben promocionar la educación de sus comunidades en estos aspectos nutricionales y fomentar la comunicación efectiva entre pediatras, padres y nutricionistas. En general, un enfoque integral que involucre educación, cambios en las políticas de salud y participación activa de la comunidad es clave para promover dietas adecuadas en los niños y reducir el riesgo de ECNT a todas las edades.

CONCLUSIONES

Los efectos metabólicos de la CAD en los niños continúan siendo un área de investigación científica en constante evolución.

Los estudios publicados hasta ahora sobre los efectos de una CAD elevada sobre los factores determinantes del crecimiento plantean la necesidad de considerar las dietas con alto

contenido ácido como una posible causa de retraso del crecimiento en niños, quizás con mayor frecuencia de lo que ha sido estimado previamente.

La importancia de vigilar el contenido ácido de la dieta cobra especial relevancia durante los primeros 1000 días de vida, ya que una carga ácida elevada no sólo puede ser una causa de retardo del crecimiento sino también un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad, hipertensión arterial, diabetes y enfermedad renal crónica en la edad adulta.

Una comprensión profunda de las intrincadas relaciones entre la CAD y la salud de niños y adolescentes requiere de colaboración interdisciplinaria, investigación rigurosa y evaluaciones clínicas meticolosas. Los pediatras tienen una responsabilidad muy importante cuando se trata de ayudar a los padres a construir hábitos alimentarios apropiados para sus hijos y por lo tanto, deben estar alertas al contenido ácido de las dietas de sus pacientes, además de su contenido de energía, macro y micronutrientes. Esto es aún más importante cuando los niños tienen cualquiera de las condiciones o patologías que pueden ser causadas o agravadas por dietas de elevada carga ácida, tales como retardo del crecimiento, ATR, hipercalciuria, urolitiasis, hipertensión, diabetes mellitus y ERC.

Se sugiere el desarrollo de materiales educativos diseñados especialmente para los pacientes y sus familias, con nociones básicas sobre el equilibrio ácido base de la dieta, las condiciones que pueden generarse o agravarse por una dieta de elevado contenido ácido y cómo combinar alimentos para mantener niveles bajos de carga ácida a la vez que se asegura la ingesta adecuada de energía, macro y micronutrientes.

REFERENCIAS

- Osuna-Padilla IA, Leal-Escobar G, Garza-García CA, Rodríguez-Castellanos FE. Dietary Acid Load: mechanisms and evidence of its health repercussions. *Nefrología (Engl Ed)*. 2019;39(4):343-354. doi: 10.1016/j.nefro.2018.10.005.
- Naude MTech DF. Chronic Sub-Clinical Systemic Metabolic Acidosis. A Review with Implications for Clinical Practice. *J Evid Based Integr Med*. 2022; 27:2515690X221142352. doi: 10.1177/2515690X221142352
- Wesson DE. The Continuum of Acid Stress. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(8):1292-1299. doi: 10.2215/CJN.17541120.
- Pizorno J, Frassetto Katzinger J. Diet-induced acidosis: Is it real and clinically relevant? *Br J Nutr*. 2010;103(8):1185-1194. doi:10.1017/S0007114509993047
- Frassetto L, Banerjee T, Powe N, Sebastian A. Acid balance, dietary acid load, and bone effects. A controversial subject. *Nutrients*. 2018;10(4):517
- Piao W, Yu D, Ju L, Guo Q, Fang H, Xu X, et al. Intakes of energy and macronutrients in 6-11 years old age group in 2016-2017 in China. *J Hyg Res*. 2021; 50: 389-394. doi: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2021.03.007
- Xiong T, Wu Y, Hu J, Xu S, Li Y, Kong B, et al. Associations between High Protein Intake, Linear Growth, and Stunting in Children and Adolescents: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2023; 15(22):4821. doi.org/10.3390/nu15224821
- Carbajo E, López JM, Santos F, Ordóñez FA, Niño P, Rodríguez J. Histologic and dynamic changes induced by chronic metabolic acidosis in the rat growth plate. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(6):1228-1234. doi: 10.1681/ASN.V1261228.
- Ordóñez FA, Santos F, Martínez V, García E, Fernández P, Rodríguez J, et al. Resistance to growth hormone and insulin-like growth factor-1 in acidotic rats. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(8-9):720-725. doi: 10.1007/pl00013425. PMID: 10955915.
- Ho JQ, Abramowitz MK. Clinical Consequences of Metabolic Acidosis-Muscle. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2022;29(4):395-405. doi: 10.1053/j.ackd.2022.04.010.
- Johnston D G, Alberti K. Acid-base balance in metabolic acidosis. *Clin Endocrinol Metab*. 1983 12(2), 267-285. doi: 10.1016/s0300-595x(83)80041-3
- Remer T, Manz F. Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc*. 1995;95(7):791-797. doi: 10.1016/S0002-8223(95)00219-7.
- Ostrowska J, Janiszewska J, Szostak-Węgierek D. Dietary Acid Load and Cardiometabolic Risk Factors-A Narrative Review. *Nutrients*. 2020;12(11):3419. doi: 10.3390/nu12113419.
- Krupp D, Esche J, Mensink GB, Klenow S, Thamm M, Remer T. Dietary Acid Load and Potassium Intake Associate with Blood Pressure and Hypertension Prevalence in a Representative Sample of the German Adult Population. *Nutrients*. 2018;10(1):103. doi: 10.3390/nu10010103.
- Della Guardia L, Thomas MA, Cena H. Insulin Sensitivity and Glucose Homeostasis Can Be Influenced by Metabolic Acid Load. *Nutrients*. 2018;15(5):618. doi: 10.3390/nu10050618.
- Ferraro PM, Mandel EI, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Dietary Protein and Potassium, Diet-Dependent Net Acid Load, and Risk of Incident Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1834-1844. doi: 10.2215/CJN.01520216.
- Gunn CA, Weber JL, McGill AT, Kruger MC. Increased intake of selected vegetables, herbs and fruit may reduce bone turnover in post-menopausal women. *Nutrients*. 2015; 7(4):2499-2517. doi:10.3390/nu7042499
- Welch AA. Nutritional influences on age-related skeletal muscle loss. *Proc Nutr Soc*. 2014;73(1):16-33. doi: 10.1017/S0029665113003698
- Alferink LJM, Kieft-de Jong JC, Erler NS, de Kneegt RJ, Hoorn EJ, Ikram MA, et al. Diet-Dependent acid load-the missing link between an animal protein-rich diet and nonalcoholic fatty liver disease? *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):6325-6337. doi: 10.1210/jc.2018-02792
- Passesey C. Reducing the dietary acid load: How a more alkaline diet benefits patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2017;27(3):151-160. doi: 10.1053/j.jrn.2016.11.006
- Vincent-Johnson A, Davy B, Scialla JJ. Diet and Metabolism in CKD-Related Metabolic Acidosis. *Semin Nephrol*. 2023;43(2):151425. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151425
- Remer T: Influence of nutrition on acid-base balance--Metabolic aspects. *Eur J Nutr*. 2001;40: 214-220. doi: 10.1007/s394-001-8348-1
- Nissim I. Newer aspects of glutamine/glutamate metabolism: the role of acute pH changes. *Am J Physiology-Renal Physiology*. 1999;277(4), F493-F497. doi: 10.1152/ajprenal.1999.277.4. F493
- Frassetto LA, Morris RC Jr, Sebastian A. Dietary sodium chloride intake independently predicts the degree of hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans consuming a net acid-producing diet. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293: F521-F525. doi: 10.1152/ajprenal.00048.2007

25. Frassetto LA, Todd KM, Morris RC Jr, Sebastian A. Estimation of endogenous non carbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68: 576–583. doi: 10.1093/ajcn/68.3.576
26. Remer T, Manz F. Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. *Am J Clin Nutr*. 1994; 59: 1356-1361. doi: 10.1093/ajcn/59.6.1356
27. Remer T, Dimitriou T, Manz F. Dietary potential renal acid load and renal net acid excretion in healthy, free-living children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 1255-1260. doi: 10.1093/ajcn/77.5.1255
28. Manz F, Schmidt H. Retrospective approach to explain growth retardation and urolithiasis in a child with long-term nutritional acid loading. *Z Ernährungswiss*. 1992;31(2):121-129. doi: 10.1007/BF01623070.
29. Kalhoff H, Manz F. Nutrition, acid-base status and growth in early childhood. *Eur J Nutr*. 2001;40(5):221-230. doi: 10.1007/s394-001-8349-y.
30. Alexy U, Kersting M, Remer T. Potential renal acid load in the diet of children and adolescents: impact of food groups, age, and time trends. *Public Health Nutr*. 2008;11(3):300-306. doi: 10.1017/S1368980007000328.
31. López-Sayers M, Bernal J, López M. Dietary potential renal acid load in Venezuelan children. *Nutr Hosp*. 2015;31(5):2054-61. doi: 10.3305/nh.2015.31.5.8187.
32. Alexy U, Remer T, Manz F, Neu CM, Schoenau E. Long-term protein intake and dietary potential renal acid load are associated with bone modeling and remodeling at the proximal radius in healthy children. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(5):1107-1114. doi: 10.1093/ajcn/82.5.1107.
33. Shi L, Libuda L, Schöna E, Frassetto L, Remer T. Long term higher urinary calcium excretion within the normal physiologic range predicts impaired bone status of the proximal radius in healthy children with higher potential renal acid load. *Bone*. 2012;50(5):1026-1031. doi: 10.1016/j.bone.2012.01.026.
34. España A, Belisario L, Giannastacio B, López M. Composición de la dieta de niños con acidosis metabólica y alteraciones del crecimiento. *Arch Venez Puer Ped*. 2019; (1): 21-27 [citado: 20 de junio de 2023]. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/revista_avpp/article/view/25071
35. Krupp D, Johner SA, Kalhoff H, Buyken AE, Remer T. Long-term dietary potential renal acid load during adolescence is prospectively associated with indices of nonalcoholic fatty liver disease in young women. *J Nutr*. 2012;142(2):313-319. doi: 10.3945/jn.111.150540.
36. Krupp D, Shi L, Remer T. Longitudinal relationships between diet-dependent renal acid load and blood pressure development in healthy children. *Kidney Int*. 2014;85(1):204-210. doi: 10.1038/ki.2013.33
37. Bühlmeier J, Harris C, Koletzko S, Lehmann I, Bauer CP, Schikowski T, et al. Dietary Acid Load and Mental Health Outcomes in Children and Adolescents: Results from the GINIplus and LISA Birth Cohort Studies. *Nutrients*. 2018;10(5):582. doi: 10.3390/nu10050582.
38. Ghasemi F, Abbasi K, Ghiasvand R, Clark CCT, Rouhani MH. The association between dietary acid load and risk of attention-deficit hyperactivity disorder: a case-control study. *Child Neuropsychol*. 2023;29(3):474-485. doi: 10.1080/09297049.2022.2099536.
39. Sorraya N, Arab A, Talebi S. The association between dietary acid load and adiposity measures among children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):484. doi: 10.1186/s12887-022-03541-6.
40. Caferoglu Z, Erdal B, Hatipoglu N, Kurtoglu S. The effects of diet quality and dietary acid load on insulin resistance in overweight children and adolescents. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022;69(6):426-432. doi: 10.1016/j.endien.2022.06.001.
41. Rahbarinejad P, Movahedi A. The association of dietary acid load with metabolic syndrome: A cross-sectional study. *fh.srbiau.ac.ir*. 2020;3(1):23-27. [citado: 20 de junio de 2023]. Disponible en: https://fh.srbiau.ac.ir/article_16069_4c947a3c4f3ac4ae29d4f6a320e8c0b6.pdf
42. Cunha P, Paciência I, Cavaleiro Rufo J, Castro Mendes F, Farraia M, Barros R, et al. Dietary Acid Load: A Novel Nutritional Target in Overweight/Obese Children with Asthma? *Nutrients*. 2019;11(9):2255. doi: 10.3390/nu11092255.
43. Cunha P, Moreira A, Moreira P, Delgado L. Dietary diversity and childhood asthma-Dietary acid load, an additional nutritional variable to consider. *Allergy*. 2020 ;75(9):2418-2420. doi: 10.1111/all.14296.
44. Mendes FC, Paciência I, Cavaleiro Rufo J, Silva D, Delgado L, Moreira A, Moreira P. Dietary Acid Load Modulation of Asthma-Related miRNAs in the Exhaled Breath Condensate of Children. *Nutrients*. 2022; 14(6):1147. <https://doi.org/10.3390/nu14061147>
45. López M, Moreno G, Lugo G, Marcano G. Dietary acid load in children with chronic kidney disease. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74 (Suppl 1):57-62. doi:10.1038/s41430-020-0687-3.
46. Sravani M; Collins S; Iyengar A. Assessment of Dietary Acid Load in Children with Chronic Kidney Disease: An Observational Study. *Indian J Nephrol*. 2023; 10.4103/ijn.ijn_29_23. doi: 10.4103/ijn.ijn_29_23
47. Yurttaş Depboylu G, Kaner G, Özdemir Şimşek Ö, Turan KN, Kasap Demir B. Dietary acid load in children with chronic kidney disease: its association with nutritional status and health-related quality of life. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(10):3417-3426. doi: 10.1007/s00467-023-05991-1.
48. Green J, Maor G. Effect of metabolic acidosis on the growth hormone/IGF 1-endocrine axis in skeletal growth centers. *Kidney Int*. 2000;57(6):2258-67. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00086.x.
49. López M, Agrela AM, Quesada T, Reyes C. Transient renal tubular dysfunction and failure to thrive in Venezuelan children. XII Congress. Internacional Pediatric Nephrology Association. Sept 2001. Seattle, USA.
50. Günther AL, Remer T, Kroke A, Buyken AE. Early protein intake and later obesity risk: Which protein sources at which time points throughout infancy and childhood are important for body mass index and body fat percentage at 7 y of age? *Am J Clin Nutr*. 2007; 86:1765–1772. doi: 10.1093/ajcn/86.5.176
51. Berryman CE, Lieberman HR, Fulgoni VL III, Pasiakos SM. Protein intake trends and conformity with the Dietary Reference Intakes in the United States: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2014. *Am J Clin Nutr*. 2018, 108, 405–413. doi: 10.1093/ajcn/nqy088
52. National Institute of Health Research Cambridge Biomedical Research Centre (NIHR BRC). National Diet and Nutrition Survey Rolling Programme Years 9 to 11 (2016/2017 to 2018/2019) Cambridge, UK. 2020. [citado: 20 de junio de 2023] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/347424220_National_Diet_and_Nutrition_Survey_Rollin_g_Programme_Years_9_to_11_20162017_to_20182019
53. García-Ibarra M, Castanys-Munoz E, Oliveros E, Ramirez M. Optimal Protein Intake in Healthy Children and Adolescents: Evaluating Current Evidence. *Nutrients*. 2023; 15(7):1683.

- <https://doi.org/10.3390/nu15071683>
54. López M. Metabolic consequences of high protein diets. *An Venez Nutr.* 2009; 22 (2): 95-104. [citado: 20 de junio de 2023] Disponible en http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-07522009000200007
 55. Torres-Cárdenas M, Méndez B, Landaeta-Jiménez M, Vázquez-Ramírez M. Consumo de alimentos y estado nutricional según estrato socioeconómico en una población infantil de Caracas. *Arch Venez Puer Ped.* 2011;74: 2-9. [citado: 20 de junio de 2023]. Disponible en: http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492011000200002&lng=es
 56. Nolan K, Schell LM, Stark AD, Gómez MI. Longitudinal study of energy and nutrient intakes for infants from low-income, urban families. *Public Health Nutr.* 2002; 5:405-412. doi: 10.1079/phn2001274.
 57. Ramsay SA, Eskelsen AK, Branen LJ, Armstrong Shultz J, Plumb J. Nutrient Intake and Consumption of Fruit and Vegetables in Young Children. *ICAN.*2014; 6:332-344. doi:10.1177/1941406414549622
 58. Lynch C, Kristjansdottir AG, Te Velde SJ, Lien N, Roos E, Thorsdottir I, et al. Fruit and vegetable consumption in a sample of 11-year-old children in ten European countries-the PRO GREENS cross-sectional survey. *Public Health Nutr.* 2014;17(11):2436-2444. doi: 10.1017/S1368980014001347.
 59. Darmawan ES, Kusuma D, Permanasari VY, Amir V, Tjandrarini DH, Dharmayanti I. Beyond the Plate: Uncovering Inequalities in Fruit and Vegetable Intake across Indonesian Districts. *Nutrients.* 2023; 15:2160. doi: 10.3390/nu15092160.
 60. Chui JM, Lacy KE, Zheng MJ, Leech RM, McNaughton SA, Spence AC. Frequency and distribution of dietary energy, vegetable, fruit, and discretionary food intakes in 18-month-old Australian children. *Br J Nutr.* 2023; 130:513-524. doi: 10.1017/S0007114522003324.
 61. Zeidan W, Taweel H, Shalash A, Hussein A. Consumption of fruits and vegetables among adolescents in Arab Countries: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2023;20(1):3. doi: 10.1186/s12966-022-01398-7.
 62. Senekal M, Nel JH, Eksteen G, Steyn NP. Dietary patterns, socio-demographic predictors, and associations of dietary patterns with stunting and overweight/obesity in 1-10-year-old children in two economically active provinces in South Africa. *Nutrients.* 2023; 15:4136. doi: 10.3390/nu15194136.
 63. Liguori CA, Sharma NP, Documét PI, Gibbs BB, Taverno Ross SE. Prevalence of healthy diet and activity behaviors among U.S. Latino preschool children living in an emerging Latino community. *J Nutr Sci.* 2023;12: e67. doi: 10.1017/jns.2023.50.
 64. Belisario L, López M. Carga ácida potencial renal de la dieta y velocidad de crecimiento en niños de 6 meses a 11 años. *Revista Científica CMDLT.* 2022; 16(1): e-213182 doi.org/10.55361/cmdlt.v16i1.182
 65. Xiong T, Wu Y, Hu J, Xu S, Li Y, Kong B, et al. Associations between High Protein Intake, Linear Growth, and Stunting in Children and Adolescents: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2023; 15(22):4821. doi.org/10.3390/nu15224821
 66. Ellur G, Sukhdeo SV, Khan MT, Sharan K. Maternal high protein-diet programs impairment of offspring's bone mass through miR-24-1-5p mediated targeting of SMAD5 in osteoblasts. *Cell Mol Life Sci.* 2021; 78:1729-1744. doi: 10.1007/s00018-020-03608-6
 67. Herring CM, Bazer FW, Johnson GA, Wu G. Impacts of maternal dietary protein intake on fetal survival, growth, and development. *Exp Biol Med.* 2018; 243:525-533. doi: 10.1177/1535370218758275
 68. Baidal JAW, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2016; 50: 761-779. doi: 10.1016/j.amepre.2015.11.012.
 69. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019; 25:1822-1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0
 70. Renz H, Holt PG, Inouye M, Logan AC, Prescott SL, Sly PD. An exposome perspective: early-life events and immune development in a changing world. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140:24-40. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.015
 71. López-Blanco M, Machado L, López A, Herrera Cuenca M. Los orígenes del desarrollo de la salud y de la enfermedad en Venezuela. *Arch Venez Puer Ped.* 2014;77: 137-143 [citado 6 de mayo DE 2023]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000406492014000300007&lng=es
 72. López de Blanco M, Macías de Tomei C, Castro MJ. Reto de los primeros 1000 días de vida. *Revista Digital Postgrado.* 2020; 9 (2) e217. [citado 6 de mayo 2023] Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_dp/article/view/18937
 73. Macías-Tomei C, López-Blanco M, Castro MJ, Izaguirre-Espinoza I, Mariño Elizondo M. Consenso sobre nutrición en los Primeros 1000 días de Vida: conclusiones y recomendaciones. *Arch Venez Puer Ped.* 2020;83 (Supl 4): 108-115. [citado 6 de mayo 2023] Disponible en: <https://www.slan.org.ve/wp-content/uploads/Consenso-sobre-nutricion-en-los-primeros-mil-dias-de-vida.pdf>
 74. Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol.*2017;17: 508-517. doi: 10.1038/nri.2017.58.
 75. Singer K, Lumeng CN. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J Clin Invest.*2017;127, 65-73. doi: 10.1172/JCI88882.
 76. Zamora N, Bashiardes S, Levy M, Elinav E. The role of the immune system in metabolic health and disease. *Cell Metab.* 2017; 25:506-521. doi: 10.1016/j.cmet.2017.02.006.
 77. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1689-1696. doi: 10.1017/s1368980013002115
 78. Shivappa N, Hebert J, Marcos A, Diaz LE, Gomez S, Nova E, et al. Association between Dietary Inflammatory Index and inflammatory markers in the HELENA study. *Mol Nutr Food Res.*2017; 61:10.1002/mnfr.201600707. doi: 10.1002/mnfr.201600707
 79. Sánchez-Rosales AI, Guadarrama-López AL, Gaona-Valle LS, Martínez-Carrillo BE, Valdés-Ramos R. The Effect of Dietary Patterns on Inflammatory Biomarkers in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2022;14(21):4577. doi: 10.3390/nu14214577.
 80. Ostrowska J, Janiszewska J, Szostak-Węgierek D. Dietary Acid Load and Cardiometabolic Risk Factors-A Narrative Review. *Nutrients.* 2020.12:3419. doi: 10.3390/nu12113419.
 81. Mameli C, Mazzantini S, Zuccotti GV. Nutrition in the First 1000 Days: The Origin of Childhood Obesity. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(9):838. doi: 10.3390/ijerph13090838.
 82. Nunnery D L, Labban J D, Dharod JM. Interrelationship between food security status, home availability of variety of fruits and vegetables and their dietary intake among low-income pregnant women. *Public Health Nutr.* 2018; 21: 807-815.

- doi:10.1017/S1368980017003032
83. Brands B, Demmelmair H, Koletzko B. How growth due to infant nutrition influences obesity and later disease risk. *Acta Paediatr.* 2014; 03:578–585. doi: 10.1111/apa.12593
 84. Macías-Tomei C, Herrera Hernández M, Mariño Elizondo M, Useche D. Crecimiento, nutrición temprana en el niño y riesgo de obesidad. En: Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, (editores). II Consenso Venezolano de Nutrición Temprana para la Salud a Corto y Largo Plazo. Caracas: TIPS Imagen y Comunicación 1967 C.A.;2014. p.29-58. [citado 6 de mayo 2023] Disponible en: https://www.svpediatrica.org/repositorio/consensos-normas-y-pautas/nutricion/segundo_consenso_venezolano_nut_pediatrica.pdf
 85. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Monasterolo RC, Escribano J, Subías JE, et al. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am J Clin Nutr.*2009; 89:1502S–1508S. doi: 10.3945/ajcn.2009.27113
 86. Socha P, Grote V, Gruszfeld D, Janas R, Demmelmair H, Closa-Monasterolo R, et al. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: Data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94:1776S–1784S. doi: 10.3945/ajcn.110.000596.
 87. Koletzko B. Early nutrition and its later consequences: new opportunities. *Adv Exp Med Biol.*2005; 569:1-12. doi: 10.1007/1-4020-3535-7_1.
 88. Escribano J, Luque V, Ferre N, Mendez-Riera G, Koletzko B, Grote V et al. Effect of protein intake and weight gain velocity on body fat mass at 6 months of age: The EU Childhood Obesity Programme. *Int. J. Obes.* 2012; 36:548–553. doi: 10.1038/ijo.2011.276.
 89. Scaglioni S, Agostoni C, Notaris RD, Radaelli G, Radice N, Valenti M et al. Early macronutrient intake and overweight at five years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24:777–781. doi: 10.1038/sj.ijo.0801225
 90. Pearce J, Langly-Evans SC. The types of food and feeding style introduced during complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes.* 2013; 37:4772013; 37:4770.1038/ijo.2013.8
 91. Braun KV, Erler NS, Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VW, Van den Hooven EH, Franco OH, et al. Dietary intake of protein in early childhood is associated with growth trajectories between 1 and 9 years of age. *J Nutr.* 2016;142016; 146:2361: 10.3945/jn.116.237164.
 92. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99:1041-51. doi: 10.3945/ajcn.113.064071
 93. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. United Nations: New York, NY, 2015. [citado 6 de mayo 2023] Disponible en: <https://sdgs.un.org/2030agenda>.
 94. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles. WHO 2018. [citado 6 de mayo 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514620>
 95. Royal Society for Public Health and Institute for Healthcare. Public Health Law and Non-Communicable Diseases. UK Health Forum. 2014. [citado 6 de mayo 2023] Disponible en: <https://www.rsph.org.uk/static/uploaded/f48e622e-c0cc-42e4-b049e167099626b9.pdf>