

Lactancia materna, microbiota intestinal y programación epigenética temprana: implicaciones nutricionales y clínicas

Breastfeeding, gut microbiota, and early epigenetic programming: Nutritional and clinical implications

Vicente Manuel MARTÍNEZ CÁRDENAS¹, Vivian Rosario MENA MIRANDA²

¹ Children's Medical Center, Lake City, Florida, United States.

² Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana, Cuba.

Recibido: 17/febrero/2026. Aceptado: 12/mayo/2026.

RESUMEN

Introducción: La nutrición durante los primeros períodos de la vida constituye un determinante fundamental de la salud futura. Diversas evidencias sugieren que los estímulos nutricionales tempranos influyen sobre mecanismos epigenéticos, la conformación de la microbiota intestinal y la regulación del medio interno, con efectos persistentes a lo largo del curso vital.

Objetivo: Analizar y mapear la evidencia científica disponible sobre la interacción entre nutrición temprana, microbiota intestinal y mecanismos epigenéticos implicados en la programación temprana de la salud, integrando estos hallazgos desde una perspectiva fisiopatológica y nutricional.

Material y métodos: Se realizó una *scoping review* siguiendo las recomendaciones de la extensión **PRISMA-ScR**. La búsqueda bibliográfica se efectuó en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO y Cochrane Library. Se identificaron 325 registros, de los cuales, tras el proceso de selección y elegibilidad, se incluyeron 22 estudios en la síntesis cualitativa, incluyendo estudios observacionales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas de alto nivel y documentos de consenso.

Resultados: De los 22 estudios incluidos, que comprendieron estudios observacionales, ensayos clínicos, revisiones

sistemáticas, revisiones narrativas de alto nivel y documentos de consenso, aproximadamente 16 evidenciaron una asociación entre lactancia materna y un perfil de microbiota intestinal dominado por *Bifidobacterium* spp. Alrededor de 14 estudios describieron el papel de los metabolitos microbianos, especialmente los ácidos grasos de cadena corta, en la modulación de la expresión génica. Asimismo, cerca de 17 estudios identificaron mecanismos epigenéticos implicados en la regulación inmunológica, metabólica y neurológica. Un subconjunto menor, de aproximadamente 6 estudios, abordó la relación entre nutrición temprana y homeostasis osmótica.

Conclusiones: La evidencia disponible respalda el papel de la nutrición temprana como modulador clave de procesos biológicos implicados en la programación de la salud. La integración de los hallazgos en un marco fisiopatológico amplio permite comprender mejor las interacciones entre microbiota, epigenética y regulación del medio interno, con relevantes implicaciones para la nutrición clínica pediátrica y la prevención de enfermedades a largo plazo.

PALABRAS CLAVE

Epigenética nutricional; ácidos grasos de cadena corta; eje intestino-cerebro; metilación del ADN; desarrollo inmunológico; primeros 1000 días; homeostasis fisiológica; señalización celular; nutrición infantil.

ABSTRACT

Background: Nutrition during early life represents a critical determinant of long-term health. Increasing evidence indicates that early nutritional exposures influence

Correspondencia:
Vicente Manuel Martínez Cárdenas
vicente7757@yahoo.com

epigenetic mechanisms, gut microbial development, and internal homeostasis, leading to sustained effects across the life course.

Objective: To map and synthesize the available scientific evidence on the interaction between early nutrition, gut microbiota, and epigenetic mechanisms involved in early health programming, integrating these findings from a physiological and nutritional perspective.

Methods: A scoping review was conducted following the recommendations of the PRISMA-ScR extension. The literature search was performed in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO, and the Cochrane Library. A total of 325 records were identified, of which, after the selection and eligibility process, 22 studies were included in the qualitative synthesis, comprising observational studies, clinical trials, systematic reviews, high-level narrative reviews, and consensus documents.

Results: Among the 22 included studies, which comprised observational studies, clinical trials, systematic reviews, high-level narrative reviews, and consensus documents, approximately 16 reported an association between breastfeeding and a gut microbiota profile dominated by *Bifidobacterium* spp. Around 14 studies described the role of microbial metabolites, particularly short-chain fatty acids, in the modulation of gene expression. Likewise, nearly 17 studies identified epigenetic mechanisms involved in immune, metabolic, and neurological regulation. A smaller subset, approximately 6 studies, addressed the relationship between early nutrition and osmotic homeostasis.

Conclusions: Current evidence supports the role of early nutrition as a key modulator of biological processes involved in health programming. Integrating microbiota-related and epigenetic mechanisms within a broader physiological framework provides valuable insights for pediatric clinical nutrition and long-term disease prevention strategies.

KEYWORDS

Nutritional epigenetics; short-chain fatty acids; gut-brain axis; DNA methylation; immune development; first 1000 days; physiological homeostasis; cellular signaling; infant nutrition.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADH: Hormona antiurética / Antidiuretic hormone.

ADN: Ácido desoxirribonucleico / Deoxyribonucleic acid.

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta / Short-chain fatty acids.

ARN: Ácido ribonucleico / Ribonucleic acid.

EWAS: Estudios de asociación epigenómica a escala del genoma / Epigenome-Wide Association Studies.

HDAC: Histona-desacetilasas / Histone deacetylases.

HMO: Oligosacáridos de la leche humana / Human milk oligosaccharides.

MeSH: Encabezamientos de temas médicos / Medical Subject Headings.

PRISMA-ScR: Elementos preferidos para revisiones sistemáticas y revisiones de alcance / Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

SCFA: Ácidos grasos de cadena corta / Short-chain fatty acids.

Treg: Linfocitos T reguladores / Regulatory T cells.

INTRODUCCIÓN

La nutrición en las primeras etapas de la vida constituye uno de los determinantes más relevantes de la salud humana a corto, mediano y largo plazo. El período que abarca desde la vida intrauterina hasta los primeros años posnatales representa una ventana crítica de **plasticidad biológica**, durante la cual estímulos nutricionales y ambientales pueden inducir cambios duraderos en la estructura y la función de órganos y sistemas. Este concepto, ampliamente reconocido como **programación temprana de la salud y la enfermedad**, ha sido respaldado por evidencia epidemiológica y experimental desde el campo de la epigenética nutricional^{1,2,3}.

La **lactancia materna** se reconoce como el modelo fisiológico de referencia para la alimentación del lactante, no solo por su adecuación nutricional, sino por su carácter de sistema biológico activo. Más allá del aporte de macronutrientes y micronutrientes, la leche materna contiene una compleja matriz de componentes bioactivos —incluidos los oligosacáridos de la leche humana (*human milk oligosaccharides*, **HMO**), factores inmunológicos, vesículas extracelulares y **microARN (microRNAs)** — capaces de interactuar con el organismo en desarrollo y de modular procesos clave del sistema inmunológico, metabólico y neurológico^{4-7,15-17}. Estas propiedades distinguen de manera sustancial a la lactancia materna de otras estrategias de alimentación infantil.

En este contexto, la **microbiota intestinal temprana** emerge como un mediador central entre la nutrición y la programación biológica. La colonización intestinal del lactante durante los primeros meses de vida se encuentra estrechamente influida por el tipo de alimentación recibida. La lactancia materna favorece un perfil microbiano caracterizado por el predominio de bacterias con capacidad metabólica específica, particularmente del género *Bifidobacterium*, cuya actividad fermentativa condiciona la producción de metabolitos con funciones reguladoras sistémicas^{3,6,7,9-12}.

Entre dichos metabolitos destacan los **ácidos grasos de cadena corta (AGCC; short-chain fatty acids, SCFA)**,

que han adquirido un papel relevante como mediadores de la comunicación entre la microbiota y el huésped. Estas moléculas influyen en la integridad de la barrera intestinal, el metabolismo energético y la regulación inmunológica, y ejercen además efectos directos sobre la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos, como la inhibición de las **histona-desacetilasas (HDAC, histone deacetylases)** y la modulación de la metilación del ADN^{3,8,13,14}. De este modo, la microbiota intestinal se integra como un componente activo del eje nutrición–epigenética–función orgánica.

La **epigenética** proporciona el marco conceptual que permite comprender cómo factores nutricionales tempranos inducen cambios estables en la expresión génica **sin alterar la secuencia del ADN**. Procesos como la **metilación del ADN** y las **modificaciones postraduccionales de las histonas** permiten que el genoma integre señales intrínsecas y ambientales, modulando respuestas celulares y sistémicas a lo largo del tiempo^{1,8}. En este escenario, la **nutrición temprana** y la **microbiota** intestinal actúan como **moduladores epigenéticos** clave, con implicaciones directas para la salud futura^{2,5}.

Un aspecto de creciente interés es la interacción de estos procesos con la **homeostasis del medio interno**, particu-

larmente desde la perspectiva de la **medicina ósmica**. El lactante se caracteriza por un elevado contenido de agua corporal total y por mecanismos aún inmaduros de regulación hídrolítica, lo que confiere una especial sensibilidad a las variaciones osmóticas. La lactancia materna, por su composición y menor carga de solutos, favorece una regulación osmótica más estable, con menor estrés renal y un entorno fisiológico más adecuado para la señalización celular y molecular^{8,18-21}. Estas condiciones osmóticas pueden influir sobre el volumen celular, la señalización intracelular y la regulación epigenética dependiente del estado osmótico.

Desde una perspectiva integradora, la convergencia entre **lactancia materna, microbiota intestinal, epigenética y equilibrio osmótico** permite replantear la nutrición temprana como un proceso regulador complejo, más allá del enfoque nutricional clásico. Esta visión resulta particularmente relevante en el ámbito de la nutrición clínica pediátrica y hospitalaria, así como en poblaciones vulnerables, donde la enfermedad crítica, la hospitalización o la nutrición artificial pueden interferir con los mecanismos fisiológicos de programación temprana^{2,5,19-22}.

En este contexto, el presente manuscrito tiene como objetivo analizar de forma integradora la evidencia disponible so-

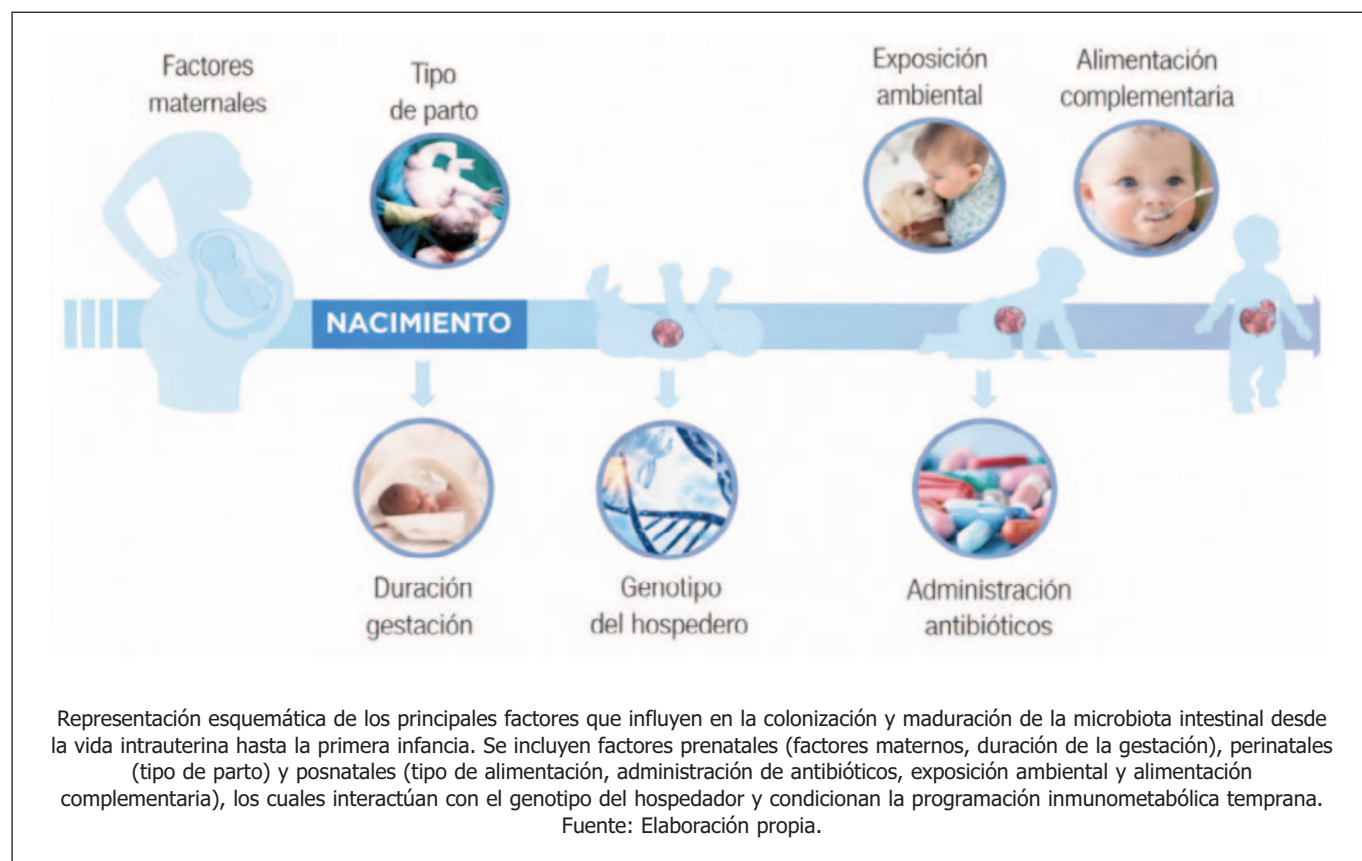


Figura 1. Factores prenatales y posnatales que influyen en la colonización y maduración temprana de la microbiota intestinal

bre el papel de la lactancia materna en la modulación epigenética temprana, mediada por la microbiota intestinal y en interacción con la homeostasis osmótica, destacando sus implicaciones clínicas para la nutrición pediátrica y la prevención de enfermedades a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó una **scoping review (revisión de alcance)** siguiendo las recomendaciones de la **extensión PRISMA-ScR** (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews), con el objetivo de mapear, analizar e integrar la evidencia disponible sobre la relación entre lactancia materna, microbiota intestinal, programación epigenética temprana y homeostasis osmótica.

Estrategia de búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo de manera sistemática en las siguientes bases de datos electrónicas:

- PubMed/MEDLINE
- Scopus
- Web of Science
- SciELO
- Cochrane Library

La búsqueda incluyó artículos publicados **sin restricción geográfica**, en **inglés y español**, desde enero de **2000 hasta marzo de 2025**, con el fin de abarcar tanto estudios fundacionales como evidencia reciente y relevante.

Se utilizaron combinaciones de términos controlados (MeSH) y palabras clave libres, adaptadas a cada base de datos, entre ellas:

Breastfeeding, human milk, gut microbiota, intestinal microbiota, epigenetics, DNA methylation, histone modification, early life programming, short-chain fatty acids, nutrition, infant, osmolarity, solute load.

Los operadores booleanos **AND** y **OR** se emplearon para optimizar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda.

Selección de estudios (Ver figura 2)

El proceso de selección se realizó en varias fases:

1. **Identificación:** La búsqueda inicial arrojó un total de **325 registros**.
2. **Eliminación de duplicados:** Tras la eliminación de **103 registros duplicados**, quedaron **222 registros únicos**, los cuales fueron incluidos para el cribado de títulos y resúmenes.

3. **Cribado:** Los 222 registros fueron evaluados mediante revisión de títulos y resúmenes. Dado el enfoque amplio propio de una scoping review, la mayoría de los registros fueron considerados potencialmente elegibles y avanzaron a evaluación a texto completo.

4. **Evaluación a texto completo:** Los **222** artículos fueron evaluados a texto completo. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se **excluyeron 200** estudios por diversas razones, incluyendo falta de cumplimiento de criterios de inclusión, ausencia de relación directa con el tema de estudio, datos insuficientes o falta de acceso al texto completo. Tras completar este proceso, se incluyeron finalmente **22 artículos** en la síntesis cualitativa.

Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios:

- Artículos originales, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas de alto nivel, ensayos clínicos, estudios observacionales y documentos de consenso.
- Estudios que abordaran al menos uno de los siguientes aspectos:
 - Lactancia materna y nutrición temprana.
 - Microbiota intestinal en el lactante.
 - Mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, modificaciones de histonas, microARN).
 - Programación temprana de la salud.
- Estudios con relevancia clínica o nutricional en población pediátrica.

Criterios de exclusión

Se excluyeron:

- Estudios en animales sin extrapolación clara al ser humano.
- Artículos con datos incompletos o sin acceso a texto completo.
- Publicaciones duplicadas, editoriales, cartas al editor y resúmenes de congresos.
- Estudios no relacionados directamente con la temática central del manuscrito.

Extracción y síntesis de los datos

De cada estudio incluido se extrajo información relevante sobre:

- Diseño del estudio y población analizada.
- Tipo de exposición nutricional (lactancia materna, fórmulas infantiles).

- Características de la microbiota intestinal.
- Mecanismos epigenéticos evaluados.
- Principales hallazgos y conclusiones clínicas.

La síntesis de la información se realizó de forma **cualitativa**, integrando los hallazgos en un marco conceptual que vincula nutrición temprana, microbiota intestinal, epigenética y homeostasis osmótica.

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad de los estudios incluidos se valoró de manera descriptiva, teniendo en cuenta el diseño, la coherencia metodológica, la relevancia clínica y la consistencia de los resultados reportados. Dada la heterogeneidad de los diseños, no se realizó metaanálisis cuantitativo.

RESULTADOS

Selección de estudios

La búsqueda bibliográfica sistemática permitió identificar un total de **325 registros** potencialmente relevantes. Tras la eliminación de duplicados, se realizó el cribado de títulos y resúmenes, excluyéndose aquellos que no abordaban la temática de interés o no cumplían los criterios de inclusión. Posteriormente, se evaluaron **222 artículos a texto completo**, de los cuales se excluyeron aquellos que no aportaban información relevante, presentaban datos insuficientes o no permitían establecer una relación clara entre nutrición temprana, microbiota intestinal y mecanismos epigenéticos. Finalmente, **22 estudios** cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la síntesis cualitativa. El proceso de selección se resume en la **Figura PRISMA** (Figura 2).

Características generales de los estudios incluidos

Los **22 estudios incluidos** presentaron una notable heterogeneidad en cuanto a diseño y enfoque metodológico, lo que es consistente con el objetivo de una *scoping review*. Se identificaron:

- Estudios observacionales en población pediátrica y neonatal.
- Ensayos clínicos y estudios de intervención nutricional.
- Revisiones sistemáticas y narrativas de alto nivel.
- Documentos de consenso y guías clínicas relevantes.

La mayoría de los estudios fueron publicados en la última década, reflejando el creciente interés en la interacción entre nutrición temprana, microbiota intestinal y epigenética^{1,2,5}.

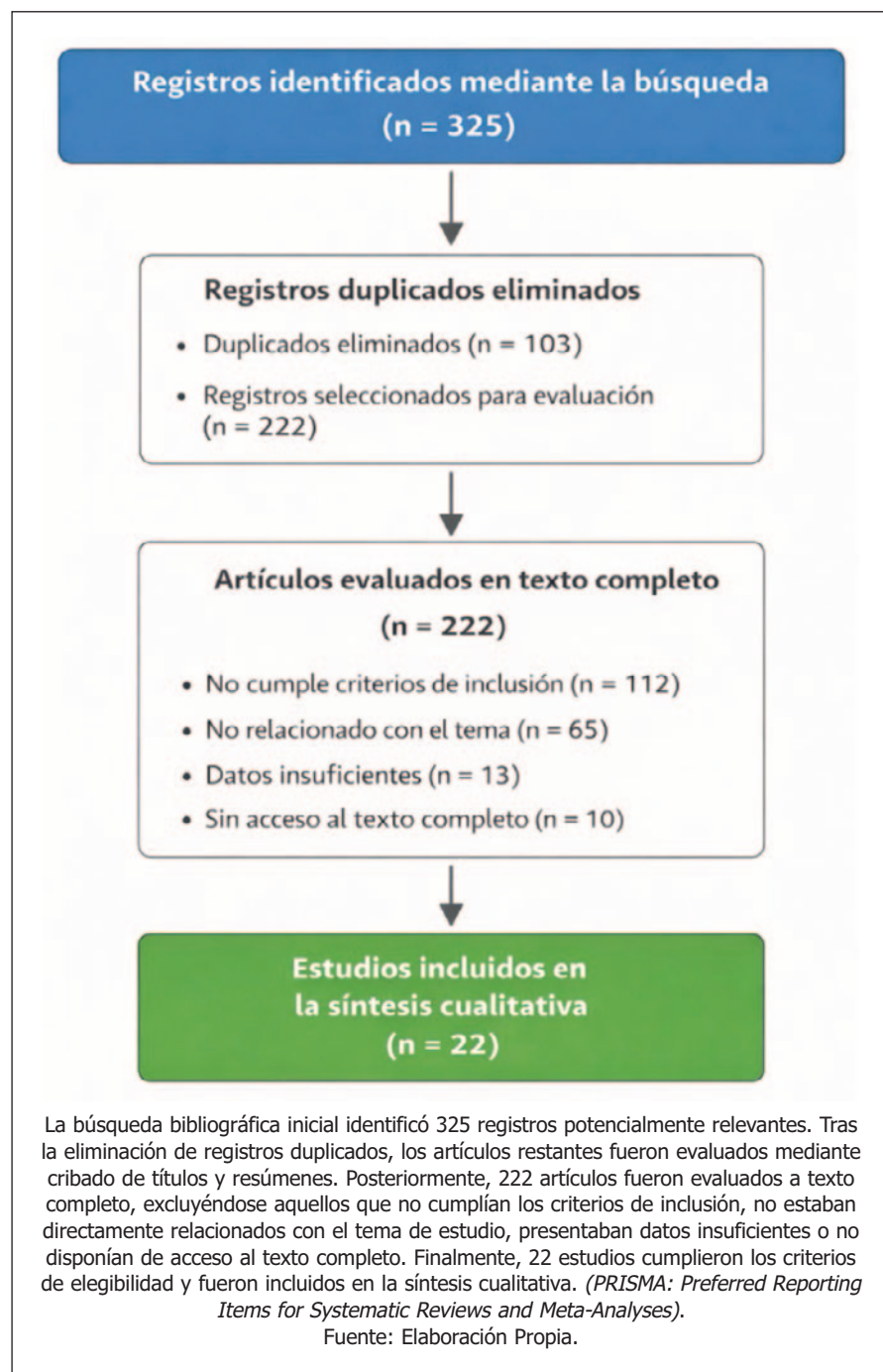


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios

Ejes temáticos identificados

El análisis cualitativo permitió agrupar los hallazgos en **cuatro ejes temáticos principales**:

1. Lactancia materna y establecimiento de la microbiota intestinal

De los 22 estudios incluidos, aproximadamente 16 evaluaron la relación entre lactancia materna y microbiota intestinal principalmente en estudios observacionales y de forma consistente en revisiones sistemáticas. La mayoría, 14 de 16, reportó una colonización dominada por *Bifidobacterium spp.*, asociada a mayor estabilidad ecológica del microbioma durante el primer año de vida y con un perfil funcional orientado a la fermentación de sustratos no digeribles^{6,7,9,22}.

2. Producción de metabolitos microbianos y señalización sistémica

Aproximadamente 14 de los 22 estudios analizaron metabolitos microbianos, con hallazgos consistentes en revisiones sistemáticas, estudios experimentales y evidencia complementaria en estudios observacionales, de los cuales la mayoría destacó el papel de los ácidos grasos de cadena corta especialmente el butirato, como mediadores clave entre la microbiota intestinal y el huésped^{3,12}. Estos metabolitos fueron asociados con efectos sobre la integridad de la barrera intestinal, la regulación inmunológica y la modulación de rutas metabólicas sistémicas³.

3. Mecanismos epigenéticos en la programación temprana

Un total de 17 estudios abordaron mecanismos epigenéticos - como la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la acción de microARN - en la regulación de la expresión génica

durante etapas tempranas del desarrollo, predominantemente en revisiones narrativas de alto nivel y documentos de consenso, con respaldo adicional de estudios experimentales^{1,2,8}. Diversos trabajos señalaron que estos mecanismos pueden ser modulados por factores nutricionales y microbianos, contribuyendo a una programación biológica persistente^{4,13,20}.

4. Homeostasis osmótica y medio interno

Solo un subconjunto limitado, 6 de 22 estudios, evaluó aspectos relacionados con la homeostasis osmótica, la relación entre nutrición temprana, carga de solutos y regulación del medio interno, con evidencia limitada, derivada principalmente de enfoques teóricos y estudios experimentales, y con escasa representación en estudios clínicos¹⁶⁻¹⁹. Estos trabajos sugieren que la composición de la lactancia materna favorece una homeostasis osmótica más estable en el lactante, lo que podría interactuar con los procesos celulares y moleculares implicados en la programación epigenética^{17,18}.

Síntesis global de los hallazgos

En conjunto, los resultados muestran que la evidencia disponible converge en señalar a la lactancia materna como un modulador central de la microbiota intestinal temprana y de los mecanismos epigenéticos asociados a la programación de la salud^{5,6,9}. La interacción entre estos procesos, en el contexto de un medio interno osmóticamente regulado, emerge como un marco integrador para comprender los efectos a largo plazo de la nutrición temprana^{1,2,3}. Predominaron los estudios observacionales y las revisiones, mientras que los ensayos clínicos fueron menos numerosos.

La Tabla 1 resume los principales mecanismos biológicos implicados en la programación temprana de la salud asocia-

Tabla 1. Mecanismos implicados en la programación temprana de la salud asociados a la nutrición temprana

Dimensión	Lactancia materna	Fórmula infantil	Implicación biológica integradora
Componentes bioactivos	HMO, exosomas, microARN	Perfil limitado/no equivalente	Modulación epigenética temprana
Microbiota intestinal	Predominio <i>Bifidobacterium spp.</i>	Mayor diversidad temprana no dirigida	Producción diferencial de SCFA
Metabolitos clave	↑ Butirato	↓ Butirato relativo	Inhibición HDAC, regulación génica
Regulación epigenética	Metilación ADN / acetilación histonas	Señalización menos robusta	Programación inmune/metabólica
Medio interno	Menor carga osmótica	Mayor carga renal de solutos	Homeostasis osmótica celular
Traducción clínica	Tolerancia inmune, estabilidad metabólica	Mayor vulnerabilidad	Riesgo inflamatorio/metabólico

Síntesis conceptual de los principales componentes bioactivos, vías microbianas y mecanismos epigenéticos descritos en la literatura, así como de sus posibles interacciones con la regulación osmótica del medio interno durante etapas críticas del desarrollo. La tabla integra hallazgos provenientes de estudios observacionales, experimentales y de revisiones, con fines descriptivos e interpretativos dentro del marco de una scoping review, sin establecer relaciones causales directas.

Fuente: Propia.

dos a la nutrición temprana, integrando la evidencia disponible sobre microbiota intestinal, regulación epigenética y homeostasis del medio interno desde la perspectiva de la medicina ósmica.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Lactancia materna, epigenética nutricional y medicina ósmica en la programación temprana de la salud.

Con el fin de integrar de manera visual los principales mecanismos mediante los cuales la lactancia materna modula la microbiota intestinal, la regulación epigenética y la comunicación bidireccional del eje intestino-cerebro, se presenta la Figura 3.

La evidencia disponible respalda que la **nutrición temprana**, en particular la **lactancia materna**, constituye un

determinante clave de la **programación epigenética** del individuo, con efectos persistentes sobre la inmunidad, el metabolismo y el neurodesarrollo^{1,2}. Estos efectos no se explican únicamente por el aporte calórico o de macronutrientes, sino por una **señalización biológica compleja** que integra moduladores epigenéticos, regulación de la microbiota intestinal y control fino del **equilibrio osmótico del medio interno**, lo que permite su interpretación dentro del marco conceptual de la **medicina ósmica**^{1,3,8}. Estos efectos se sustentan en mecanismos epigenéticos fundamentales, como la metilación del ADN y las modificaciones postraduccionales de las histonas, que regulan la accesibilidad génica en respuesta a estímulos nutricionales y ambientales tempranos (Figura 4).

Desde una perspectiva epigenética, la lactancia materna aporta componentes bioactivos —oligosacáridos de la leche humana, microARN contenidos en exosomas, ácidos grasos de cadena corta (AGCC) derivados de la microbiota y micro-

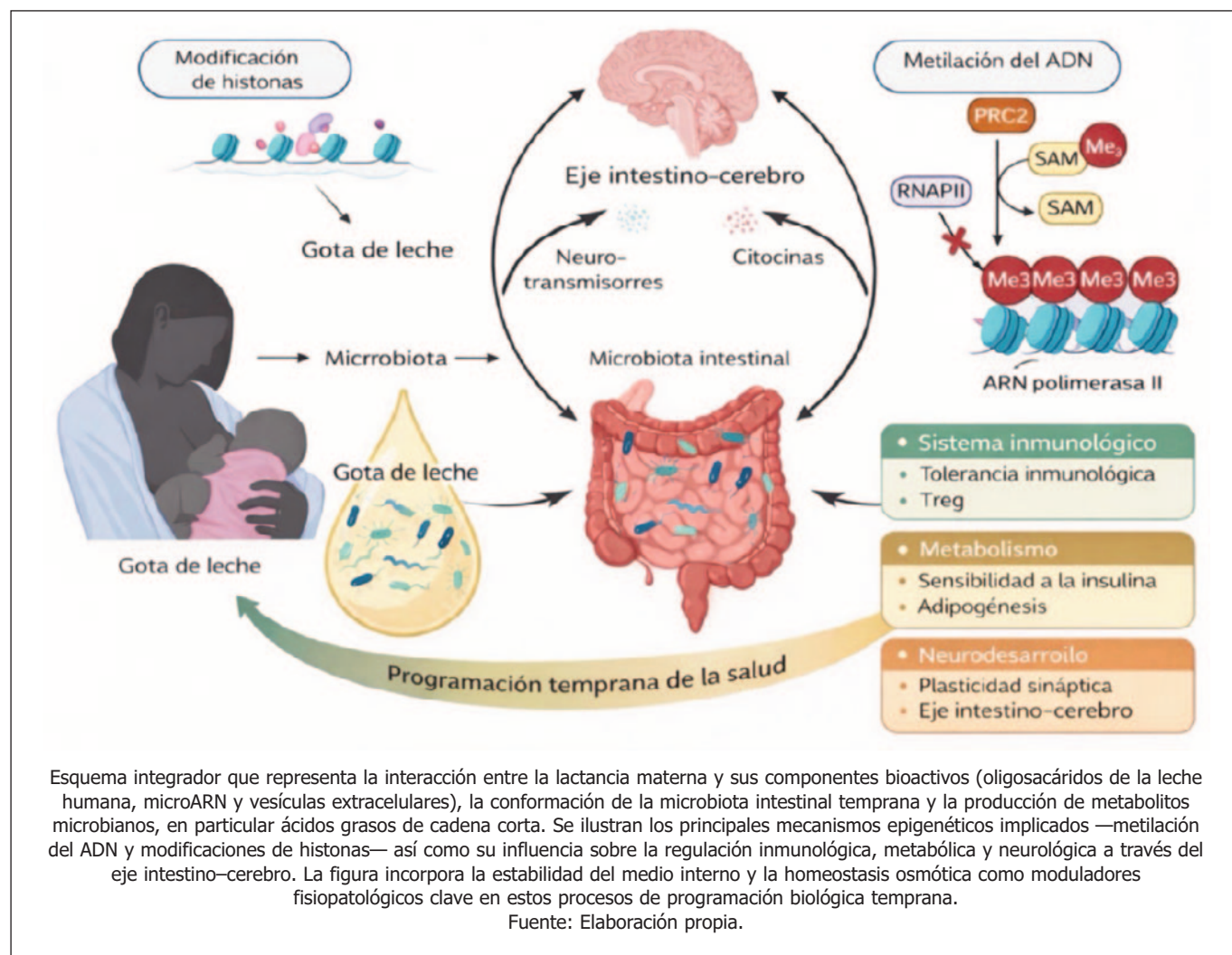


Figura 3. Regulación epigenética y microbiota intestinal en el eje intestino-cerebro

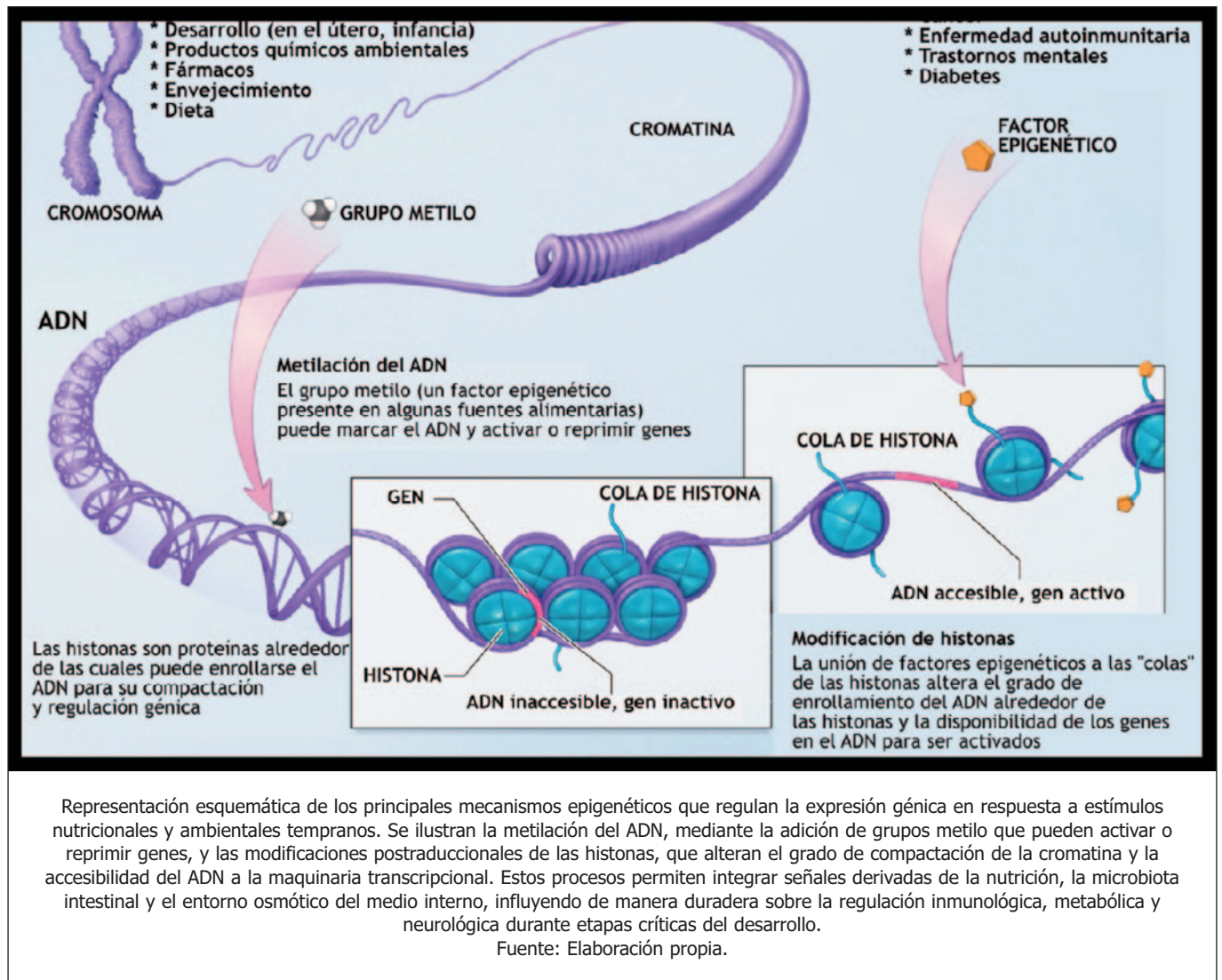


Figura 4. Mecanismos epigenéticos implicados en la programación temprana de la salud

nutrientes implicados en el metabolismo del carbono— capaces de inducir **modificaciones estables en la metilación del ADN y en las histonas** durante ventanas críticas del desarrollo^{1,4,8}. Estas modificaciones influyen directamente en la expresión génica de rutas relacionadas con la tolerancia inmunológica, la homeostasis metabólica y la plasticidad neuronal, lo que sustenta el concepto de **programación temprana de la salud y la enfermedad**^{2,5}.

La microbiota intestinal emerge como un intermediario central de este proceso. La lactancia materna favorece una colonización dominada por *Bifidobacterium* spp., con elevada producción de **butirato**, un metabolito con reconocido efecto epigenético a través de la inhibición de histona-desacetilasas^{3,9,13,14}. Este mecanismo promueve una cromatina más accesible y la expresión de genes antiinflamatorios, consolidando un fenotipo inmunológico tolerogénico mediado, entre otros,

por la inducción de **linfocitos T reguladores (Treg)**^{13,14}. En contraste, la alimentación con fórmula infantil induce una microbiota cualitativamente distinta y una señalización epigenética menos robusta, lo que podría explicar diferencias observadas en la programación metabólica e inmunológica a largo plazo^{5,10-12}. Si bien se han detectado microARN en algunas fórmulas infantiles, su perfil, biodisponibilidad y relevancia funcional no son equivalentes a los de la leche humana, constituyendo un campo aún en desarrollo.

La integración con la **medicina ósmica** amplía esta interpretación. El lactante se caracteriza por un **alto contenido de agua corporal total** y por mecanismos inmaduros de regulación hidroelectrolítica. En este contexto, la lactancia materna actúa como un modulador fisiológico del medio interno, favoreciendo una regulación osmótica más estable, con menor carga renal de solutos y una interacción armónica entre agua,

sodio, microbiota y epigenética celular^{8,18-21}. La homeostasis osmótica temprana influye directamente sobre el volumen celular, la señalización intracelular y la expresión génica, consolidando la noción de que los estímulos osmóticos constituyen también **señales epigenéticas funcionales**^{1,3}.

Desde esta perspectiva, la programación epigenética inducida por la lactancia materna no puede disociarse de la regulación osmótica del organismo en desarrollo. **Los estudios epigenómicos en humanos (*Epigenome-Wide Association Studies*, EWAS) han descrito asociaciones entre el tipo de alimentación temprana y patrones de metilación del ADN; sin embargo, estos hallazgos son mayoritariamente asociativos, con heterogeneidad entre cohortes y potencial confusión residual.** Alteraciones tempranas del equilibrio hídrico, del sodio o de la microbiota —frecuentes en escenarios clínicos como hospitalización neonatal, enfermedad crítica o nutrición artificial— pueden interferir con estos mecanismos de programación, aumentando la vulnerabilidad a respuestas inflamatorias desadaptativas, disfunción metabólica y alteraciones neurológicas posteriores^{2,5,19-22}.

LIMITACIONES

La presente *scoping review* presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los hallazgos. En primer lugar, debido a la naturaleza exploratoria y de mapeo de la evidencia propia de este tipo de revisión, no se realizó una evaluación formal del riesgo de sesgo ni un metaanálisis cuantitativo, lo que impide establecer relaciones causales o estimar magnitudes de efecto. Asimismo, la heterogeneidad de los diseños metodológicos, poblaciones estudiadas y desenlaces evaluados limitó la posibilidad de comparaciones directas entre estudios.

En segundo lugar, aunque la estrategia de búsqueda fue amplia y sistemática, es posible que algunos estudios relevantes no hayan sido identificados, especialmente aquellos publicados en idiomas distintos del inglés y el español o incluidos en bases de datos no consultadas. Del mismo modo, la inclusión de revisiones narrativas y documentos de consenso, si bien aporta una visión integradora, puede introducir variabilidad en el nivel de evidencia.

Por último, el concepto de **medicina ósmica**, utilizado como marco interpretativo integrador, no constituye aún un constructo ampliamente operacionalizado en la literatura, por lo que su aplicación se limita a la interpretación fisiopatológica de los hallazgos y no a la evaluación directa de desenlaces clínicos específicos. Futuros estudios deberán profundizar en la validación empírica de este enfoque.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible, sintetizada en esta *scoping review*, respalda el papel central de la **lactancia materna** como modulador de la **programación epigenética temprana**, a tra-

vés de su influencia sobre la microbiota intestinal, la producción de metabolitos bioactivos y la regulación del medio interno durante etapas críticas del desarrollo. Estos mecanismos emergen como determinantes relevantes de la maduración inmunológica, metabólica y neurológica, con potencial impacto en la salud a largo plazo.

La integración de los hallazgos desde la perspectiva de la **medicina ósmica** permite ampliar la comprensión de la nutrición temprana más allá del enfoque clásico, destacando la importancia de la homeostasis hidroelectrolítica y del entorno osmótico celular como moduladores de la señalización epigenética. En este sentido, la lactancia materna se configura como un regulador fisiológico integral del medio interno del lactante.

Desde el punto de vista clínico y nutricional, estos resultados subrayan la necesidad de promover y proteger la lactancia materna, especialmente en contextos de vulnerabilidad, hospitalización neonatal o enfermedad crítica, donde las alteraciones del equilibrio osmótico y de la microbiota pueden interferir con los procesos de programación temprana. Futuros estudios deberán profundizar en la interacción entre nutrición, microbiota, epigenética y homeostasis osmótica, con el objetivo de desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas basadas en mecanismos biológicos integrados.

REFERENCIAS

1. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet.* 2003;33(Suppl):245-254. doi:10.1038/ng1089.
2. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:363-388. doi:10.1146/annurev.nutr.27.061406.093705.
3. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell.* 2016;165(6):1332-1345. doi:10.1016/j.cell.2016.05.041.
4. Zemleni J, Sukreet S, Zhou F, Wu D, Mutai E. Milk-derived exosomes and their microRNAs: biological potential. *Annu Rev Anim Biosci.* 2019;7:245-262. doi:10.1146/annurev-animal-020518-115200.
5. Martin RM, Gunnell D, Smith GD. Does breastfeeding influence risk of obesity through epigenetic mechanisms? *Adv Exp Med Biol.* 2009;639:73-87. doi:10.1007/978-0-387-09597-4_7.
6. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):690-703. doi:10.1016/j.chom.2015.04.004.
7. Walker WA. Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(Suppl 2):8-15. doi:10.1159/000351940.
8. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(1):23-38. doi:10.1038/npp.2012.112.

9. Lawson MAE, O'Neill IJ, Kujawska M, Javvadi SG, Wijeyesekera A, Flegg Z, et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote *Bifidobacterium* interactions within a single ecosystem. *ISME J*. 2020;14(2):635-648. doi:10.1038/s41396-019-0553-2.
10. Bosheva M, Tokodi I, Krasnow SM, Pedersen HK, Lukjancenko O, Eklund AC, et al. Infant formula with a specific blend of five human milk oligosaccharides drives gut microbiota development and improves markers of gut maturation: a randomized controlled trial. *Front Nutr*. 2022;9:920362. doi:10.3389/fnut.2022.920362.
11. Schönknecht YB, Tovar K, Jiménez-Arias J, Cruz-Hernandez C, Zufferey V, Chassard C, et al. Clinical studies on supplementation of infant formula with human milk oligosaccharides: a systematic review. *Nutrients*. 2023;15(16):3622. doi:10.3390/nu15163622.
12. Takahashi D, Hoshina N, Kabumoto Y, Maeda Y, Suzuki A, Tanabe H, et al. Microbiota-derived butyrate limits the autoimmune response by promoting differentiation of follicular regulatory T cells. *EBioMedicine*. 2020;58:102913. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102913.
13. Ngu A, Wang S, Saldanha SJ, Zhang H, Chen L, Zhou Y, et al. Milk exosomes in nutrition and drug delivery. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322(5):C865-C874. doi:10.1152/ajpcell.00029.2022.
14. Holzhausen EA, Tovar K, Jiménez-Arias J, Cruz-Hernandez C, Zufferey V, Chassard C, et al. Associations between human milk extracellular vesicle microRNAs and human milk oligosaccharides. *Front Immunol*. 2024;15:1463463. doi:10.3389/fimmu.2024.1463463.
15. Hussein Z, Gilbert C, Wang J, Kahn S, Lee J, Patel R, et al. Milk-derived extracellular vesicles and microRNAs as modulators of intestinal homeostasis. *FASEB J*. 2025;39(3):e70045. doi:10.1096/fj.202501630R.
16. Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli VP, Fusch C, et al. Enteral nutrition in preterm infants: a position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):248-268. doi:10.1097/MPG.0000000000003642.
17. Pineda D, Berenz A, O'Connor DL, Hair A, Ziegler EE, Abrams SA, et al. Osmolality of fortified donor human milk: an experimental study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2024;48(3):441-449. doi:10.1002/jpen.2558.
18. Bakshi S, Green RJ, Ghosh S, Sharma S, Patel A, Kumar P, et al. Infant formula: composition, osmolality and metabolic implications. *Front Nutr*. 2023;10:1194679. doi:10.3389/fnut.2023.1194679.
19. Shaw V, Polderman N, Rees L, Shroff R, Vande Walle J, Verrina E, et al. Nutritional management of infants with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(6):1701-1712. doi:10.1007/s00467-022-05529-x.
20. Ahlberg E, Al-Kaabawi A, Thune R, Simpson MR, Pedersen SA, Cione E, et al. Breast milk microRNAs: potential players in oral tolerance development. *Front Immunol*. 2023;14:1154211. doi:10.3389/fimmu.2023.1154211.
21. Leong A, Akbari P, Sadeghi A, Brown KH, Donovan SM, Vandenplas Y, et al. Do oligosaccharide-supplemented infant formulas confer benefits? Evidence from human intervention trials. *J Am Coll Nutr*. 2025;44(2):123-136. doi:10.1080/87559129.2024.2386023.
22. Lazarini T, Bottacini F, Ventura M, Turrone F, Milani C, van Sinderen D, et al. Bifidogenic effect of 2'-fucosyllactose on the infant gut microbiota. *Nutrients*. 2025;17(6):973. doi:10.3390/nu17060973.