



ARTÍCULO ESPECIAL

La introducción del gluten en la dieta del lactante. Recomendaciones de un grupo de expertos



C. Ribes Koninckx^{a,*}, J. Dalmau Serra^b, J.M. Moreno Villares^c, J.J. Diaz Martín^d,
G. Castillejo de Villasante^e e I. Polanco Allue^f

^a Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^b Unidad de Nutrición-Metaboloopatías, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^c Unidad de Nutrición Clínica, Servicio de Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^d Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Área de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^e Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

^f Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 11 de febrero de 2015; aceptado el 10 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 23 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Introducción;
Gluten;
Lactante

Resumen En el momento actual existe una situación de indefinición con respecto a cuándo, cómo y de qué forma debe introducirse el gluten en la dieta del lactante. Durante años ha prevalecido la recomendación del Comité de Nutrición de la ESPGHAN de evitar tanto la introducción precoz, antes de los 4 meses, como la tardía, después de los 7 meses, y de introducir el gluten gradualmente mientras el lactante recibe leche materna; se pretendía con ello reducir el riesgo de enfermedad celiaca, diabetes y alergia al gluten. Sin embargo, 2 estudios independientes publicados en octubre de 2014 en *The New England Journal of Medicine* llegan a la conclusión de que la edad de introducción del gluten no modifica el riesgo de desarrollar la enfermedad celiaca y que la lactancia materna a cualquier edad tampoco confiere protección.

Por otra parte, según la evidencia científica disponible, en general, se recomienda la introducción de otros alimentos en la dieta distintos de la leche materna o de fórmula alrededor de los 6 meses de edad, ya que la introducción antes de los 4 meses se asociaría a un riesgo aumentado de enfermedades autoinmunes y alergia alimentaria, y retrasarla más allá de los 7 meses no tendría efecto protector.

En este contexto, un grupo de expertos ha considerado pertinente elaborar un documento de consenso basado en las evidencias científicas actuales y establecer unas recomendaciones generales para la introducción del gluten en la práctica clínica diaria.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ribes.car@gva.es (C. Ribes Koninckx).

KEYWORDS

Introduction;
Gluten;
Infant

The introduction of gluten into the infant diet. Expert group recommendations

Abstract At present there is a degree of uncertainty regarding when, how and in what form gluten should be introduced into the infant diet. For years the recommendations of the ESPGHAN Committee on Nutrition have prevailed, which include avoiding early introduction, before 4 months, and late, after 7 months, and gradually introducing gluten into the diet while the infant is being breastfed, with the aim of reducing the risk of celiac disease, diabetes and gluten allergy. However, 2 independent studies published in *The New England Journal of Medicine* in October 2014 reached the conclusion that the age of introduction of gluten does not modify the risk of developing celiac disease, and that breastfeeding at any age does not confer protection against celiac disease development.

On the other hand, according to available scientific evidence, the introduction of foods other than breast milk or formula into the infants diet is generally recommended around 6 months of age, since the introduction before 4 months could be associated with an increased risk of food allergy and autoimmune diseases, and delaying it beyond 7 months would not have a protective effect.

In this context, a group of experts has considered it appropriate to produce a consensus document based on the current scientific evidence and present general recommendations for daily clinical practice on the introduction of gluten into the diet.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Desde hace más de 20 años la ESPGHAN ha realizado, a través de su Comité de Nutrición (CN-ESPGHAN), recomendaciones referentes a la edad de introducción del gluten en la dieta del lactante^{1,2} con el objetivo de prevenir el desarrollo de la enfermedad celiaca (EC) y reducir el riesgo de diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) y de alergia al trigo^{2,3}.

Sin embargo, estudios recientes de alto grado de evidencia han demostrado que la edad de introducción del gluten no influye en el desarrollo de EC en población con riesgo genético^{4,5}, poniendo en entredicho las recomendaciones actuales de la ESPGHAN², de la European Food Safety Authority⁶ y las más recientes de la American Academy of Pediatrics; estas últimas, recomendando la introducción de la alimentación complementaria (AC) alrededor de los 6 meses de edad, sin hacer mención especial al gluten⁷.

Ante la situación de confusión actual, un grupo de expertos en EC y en nutrición pediátrica han elaborado un documento de consenso basado en las evidencias científicas actuales, estableciendo unas recomendaciones para la práctica clínica diaria.

Aspectos generales de la introducción de la alimentación complementaria

Las recomendaciones de la ESPGHAN, la European Food Safety Authority y la American Academy of Pediatrics respecto a la introducción de la AC tienen en cuenta, además de las necesidades nutricionales, la posibilidad de influir en el desarrollo de ciertas enfermedades^{2,6,7}.

Prevención de la alergia

No hay datos científicos que apoyen recomendaciones diferentes en la introducción de la AC basadas en el riesgo del

lactante de padecer alergia (familiar de primer grado con historia comprobada de alergia)⁸⁻¹¹.

La introducción de la AC después de los 6 meses no tiene efecto protector sobre la aparición de alergia alimentaria¹². Por el contrario, si se realiza antes de los 4 meses se asocia a un riesgo aumentado de desarrollar dermatitis atópica.

Tampoco se ha demostrado un riesgo aumentado de desarrollar alergia alimentaria cuando los alimentos potencialmente más alergizantes se incluyen en la dieta después de los 4 meses de edad¹⁰.

Con independencia del momento de introducción, tras incorporar un nuevo alimento, parece prudente recomendar una exposición regular (por ejemplo, varias veces a la semana) para mantener la tolerancia oral. También se ha observado que la inclusión de una mayor diversidad de alimentos en el primer año se asocia a un riesgo disminuido de padecer asma, alergia alimentaria o sensibilización a alimentos¹³.

Desarrollo de obesidad

Una ingesta proteica elevada, especialmente de origen animal y en los 2 primeros años de vida, se asocia a un riesgo aumentado de padecer obesidad más tarde^{14,15}. No hay evidencia sobre cuándo introducir la AC para disminuir el riesgo de obesidad¹⁶.

Desarrollo de diabetes mellitus tipo 1

Se ha encontrado un riesgo aumentado de desarrollar DM 1 cuando la AC se introduce antes de los 4 meses o después de los 6¹⁷. Sin embargo, no se ha demostrado un mayor riesgo asociado a un factor dietético específico¹⁸.

En resumen, de acuerdo con la evidencia científica, la introducción de la AC antes de los 4 meses se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad, mientras que la

Tabla 1 Composición de los cereales

Cereal	Hidratos de carbono digeribles	Proteínas	Lípidos	Fibra
Trigo	56,9	12,7	2,2	12,6
Centeno	58,9	8,2	1,5	14,6
Avena	60,1	12,4	6,4	10,3
Arroz	74,3	6,4	2,4	3,5
Maíz	62,4	8,7	4,3	11
Cebada	56,1	10,6	1,6	17,3
Sorgo	59,3	8,3	3,1	13,8
Mijo	66,3	5,8	4,6	8,5

Composición aproximada de los cereales (g/100g de porción comestible).

introducción después de los 7 meses no tiene efecto protector, manteniéndose, pues, vigente el consejo de introducir la AC alrededor de los 6 meses.

Valor nutricional de los cereales

Los cereales, uno de los pilares de la alimentación humana, representan la principal fuente de hidratos de carbono (HC) y fibra de la dieta, siendo los más utilizados: trigo, arroz, maíz, centeno, cebada, avena, mijo y sorgo¹⁹. Contienen aproximadamente un 70-78% de HC, 6-13% de proteínas y 1-6% de grasas (tabla 1)^{19,20}.

El almidón es el principal HC de los cereales, que además contienen otros polisacáridos no digeribles, componentes de la fibra dietética. Los HC deben suponer entre el 45-65% del valor calórico total de la dieta del lactante (tabla 2)^{21,22}.

Aunque los cereales contienen todos los aminoácidos, presentan deficiencias relativas de algunos de ellos, lo que les confiere un bajo valor biológico, debiendo ser complementados con otras proteínas. El contenido proteico varía según el tipo de cereal, siendo mayor el del trigo y la avena, y menor el del arroz y el maíz¹⁹.

Los cereales son una importante fuente de vitaminas del grupo B (niacina y tiamina)²³, de pequeñas cantidades de elementos traza (hierro y selenio) y de minerales (fósforo, potasio, magnesio y calcio).

El gluten en los cereales

El gluten es, por su naturaleza cohesiva y viscoelástica, especialmente relevante en los procesos de panificación²⁴. Contiene cientos de proteínas ricas en glutamina y prolina, llamándose por ello prolaminas²⁵; estas son digeridas solo

parcialmente por las proteasas humanas, aspecto relevante en la patogenia de la EC.

Las prolaminas del trigo (gliadinas), del centeno (secalinas) y de la cebada (hordeínas) se relacionan con la EC, siendo controvertido el papel de las prolaminas de la avena (aveninas). No obstante, en general se consideran cereales con gluten: trigo, cebada, centeno y avena. El gluten representa el 80% de las proteínas, variando la proporción de prolaminas, siendo esta muy superior en el trigo en comparación con la de otros cereales.

Clásicamente, los cereales son el primer alimento que se añade tras la leche a la dieta del lactante². En la tabla 3 se muestra el contenido en gluten de los alimentos utilizados más comúnmente en el inicio de la AC.

No existen razones nutricionales que justifiquen el consumo de un cereal concreto. Generalmente, se recomienda iniciar la AC con cereales sin gluten por tener menor capacidad antigénica. El consumo de un cereal u otro viene determinado por razones culturales: en Europa y los países occidentales se consume preferentemente trigo, en América, maíz, y en los países orientales, arroz.

Recomendaciones del Comité de Nutrición de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

En 1982 el CN-ESPGHAN¹, siguiendo unas recomendaciones de 1969, hizo la siguiente advertencia general: «el gluten no debería ser introducido en la dieta de los lactantes antes de los 4 meses de edad e incluso podía ser aconsejable posponerlo hasta los 6 meses». Estas recomendaciones estaban basadas en que posiblemente la sensibilización al gluten podía ser inducida más fácilmente en el lactante pequeño, especialmente en los alimentados artificialmente.

Estas normas estuvieron vigentes hasta el año 2008, en que el CN-ESPGHAN² las actualizó basándose en:

- Una revisión sistemática y metaanálisis que mostraba que el riesgo de desarrollar EC se reducía significativamente en los lactantes que recibían lactancia materna (LM) en el momento de la introducción del gluten comparados con los que no recibían LM, y que la mayor duración de la LM se asociaba con menor riesgo de EC. Sin embargo, no quedaba demostrado si la LM proporcionaba una protección permanente frente a la EC o solo retrasaba la edad de aparición²⁶.
- La llamada «epidemia sueca» de EC: entre los años 1984 y 1996 se detectó un brusco incremento en la incidencia de EC en niños < 2 años coincidiendo con cambios en la

Tabla 2 Requerimientos dietéticos de los hidratos de carbono

	DRI		EFSA	
	Total g/día (% VCT)	Fibra g/día	Total g/día (% VCT)	Fibra g/día
6-12 meses	95	-	-	-
1-3 años	130 (45-65%)	19	-(45-60%)	10

DRI: dietary reference intakes («ingesta dietética de referencia»); EFSA: European Food Safety Authority; VCT: valor calórico total.

Tabla 3 Cantidad de gluten por unidad de producto

Producto	Unidad ^a	Gluten (mg)
Galletas (tipo «María»)	Una galleta (6 g)	400
Tarritos de fruta con galleta	Un tarrito (130 g)	600
Cereales infantiles (5 cereales)	Un cacito (4 g) ^b	160-220 ^c
Cereales bajos en gluten	Un cacito (4 g) ^b	8

^a Peso del producto en gramos.

^b Un cacito raso de los utilizados para dosificar las fórmulas lácteas equivale aproximadamente a 4 g de cereales.

^c La cantidad de gluten varía según las distintas marcas comerciales de los cereales.

introducción del gluten: a partir de los 6 meses e introducción súbita de grandes cantidades de trigo. Así, a los 6-8 meses de edad, el consumo de trigo aumentó de 10 a 26 g/día (equivalente a un incremento de 0,9 a 2,7 g de gluten/día). A finales de los noventa, tras adelantar de nuevo la introducción del gluten al cuarto mes y reducir $\geq 30\%$ el consumo de trigo, se observó una caída significativa del número de casos de EC en este grupo de edad²⁷.

- Un estudio prospectivo (Norris et al.) que demostró, en niños con un familiar de primer grado con DM 1 o con HLA de riesgo (DR3 o DR4), que la introducción muy precoz de gluten (< 3 meses), o tardía (> 7 meses), incrementaba el riesgo de EC²⁸.

Con base en estos estudios el CN-ESPGHAN aconsejó: «es prudente evitar la introducción precoz (< 4 meses) y tardía (> 7 meses) del gluten, e introducirlo gradualmente mientras el lactante recibe LM, ya que así se puede reducir el riesgo de EC, DM 1 y alergia al gluten»². Esta recomendación fue corroborada por la European Food Safety Authority⁶ y por una revisión sistemática sobre alimentación del lactante y prevención de EC³, si bien se precisaba que eran necesarios más estudios para clarificar cuestiones aún no resueltas. De hecho, el Comité de Nutrición y el de Toxicología del Reino Unido²⁹ puntualizaron que no había suficiente evidencia científica para hacer recomendaciones específicas sobre la introducción del gluten en la alimentación del lactante; efectivamente, estudios suecos recientes demuestran que a pesar de no haber cambiado las últimas normas de introducción del gluten, el número de casos de EC volvió a aumentar a finales de los noventa, observándose desde entonces, y hasta el momento actual, una incidencia acumulada semejante a la de los años ochenta, años de la epidemia^{30,31}.

En resumen, las actuales recomendaciones del CN-ESPGHAN referidas a cuándo –de los 4 a los 7 meses–, cómo –incremento progresivo partiendo de pequeñas cantidades– y en qué circunstancias –mientras el lactante recibe LM– se debe introducir el gluten parece que no serían suficientes para la prevención primaria de la EC.

Introducción del gluten y riesgo de enfermedad celiaca

La hipótesis de una ventana entre los 4 y los 7 meses durante la cual la introducción de pequeñas cantidades de gluten mientras el niño aún recibe LM podría proteger del desarrollo

de EC a los niños de riesgo^{3,27,30-33} ha sido abordada recientemente por 2 estudios publicados en *The New England Journal of Medicine*^{4,5}. Además, un editorial incluido en la misma edición destaca la relevancia de los hallazgos reportados³⁴.

En el estudio PreventCD (www.preventcd.com), prospectivo, se seleccionaron bebés con riesgo de EC (familiar de primer grado con EC y al menos un HLA de riesgo: DQ2 y/o DQ8)⁴. Estos fueron separados, de forma aleatoria (a ciegas), en 2 grupos, recibiendo, a partir de las 16 semanas de vida, diariamente durante 8 semanas o 200 mg de gluten (conteniendo 100 mg de gluten inmunogénico), grupo 1, o placebo (2 g de lactosa), grupo 2, recomendándose la LM durante todo este periodo. A partir de las 24 semanas se aumentaba la cantidad de gluten utilizando productos habituales en la alimentación infantil (cereales o galletas), siguiendo un protocolo preestablecido: entre los 6-7 meses, 250 mg de gluten al día; entre los 7-8 meses, 500 mg; a los 8-9 meses, 1.000 mg, a los 9-10 meses, 1.500 mg, y consumo libre a partir de los 11 meses. Novecientos noventa y cuatro niños cumplieron este protocolo, que incluía seguimiento clínico: signos o síntomas indicativos de EC³⁵, detección de anticuerpos antitransglutaminasa, control del crecimiento y de la dieta (LM y consumo de gluten). Cuando todos los niños alcanzaron los 3 años se abrieron los códigos, analizando los 2 grupos por separado. La frecuencia de EC en la cohorte a los 3 años (incidencia acumulada) fue del 5,2%, no observándose diferencias entre el grupo 1 y el grupo 2. Tampoco se encontró relación entre el desarrollo de EC y la duración de la LM (exclusiva o mixta) ni con el mantenimiento de la LM durante la introducción del gluten. Sin embargo, sí se vio que los lactantes DQ2 homocigotos (DR3-DQ2/DR3-DQ2 o DR3-DQ2/DR7-DQ2) tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar EC antes de los 3 años que los lactantes con haplotipos de menos riesgo.

Por otra parte, a los 3 años la frecuencia de EC en niñas doblaba la frecuencia en niños: 7,2 frente a 3,4%. Así mismo, se detectó una mayor incidencia acumulada estadísticamente significativa de EC en las niñas que introdujeron el gluten a las 16 semanas comparada con la de aquellas que lo introdujeron a las 24, diferencia no observada en los niños.

Los autores concluyen que «la introducción de pequeñas cantidades de gluten entre las 16 y las 24 semanas de vida no redujo el riesgo de EC».

En la misma edición de *The New England Journal of Medicine* se publica el estudio multicéntrico CELIPREV, en el que recién nacidos con riesgo de EC (al menos un familiar de primer grado con EC) fueron seleccionados y aleatorizados:

un grupo inició la ingesta de gluten a los 6 meses (pasta, sémola y galletas), grupo 1, y el otro, a partir de los 12, grupo 2⁵. La cantidad de gluten ingerida por los lactantes fue libre. Durante el primer año de vida se recopiló información sobre infecciones intestinales y la dieta (contenido de gluten diario), y a los 15 meses se realizó el genotipado HLA (excluyéndose los DQ2-DQ8 negativos), determinándose anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa a los 2, 3, 5, 8 y 10 años en los 553 niños finalmente incluidos. A los 2 años, los niños del grupo 1 habían desarrollado la EC en un porcentaje significativamente más alto (12 vs. 5%) que los del grupo 2. A los 5 y los 10 años las diferencias entre los 2 grupos no fueron estadísticamente significativas. A los 10 años, el 25,8% de los niños homocigotos DQ2/DQ2 habían desarrollado EC frente al 15,8% de los que poseían fenotipos de menor riesgo. La LM no se asoció con el desarrollo de EC. Aunque los autores plantean que retrasar el inicio de la EC podría tener algún beneficio, no hay evidencia para apoyar esta premisa.

Los autores concluyen que «ni la introducción tardía de gluten ni la LM modificaron el riesgo de EC entre los niños de riesgo, aunque la introducción tardía del gluten se asoció con un retraso en la aparición de la enfermedad».

Conclusiones de ambos estudios

- La edad de introducción del gluten no modifica el riesgo de desarrollar la EC, por lo que ninguno de los 2 estudios apoya la hipótesis de una ventana de edad que propicie el desarrollo de tolerancia al gluten. La introducción a partir de los 12 meses podría retrasar el inicio de la EC.
- El fenotipo genético es el factor más determinante de riesgo de desarrollar EC en edades tempranas, especialmente para los homocigotos DQ2/DQ2.
- La LM no protege frente al desarrollo de EC.

Conclusiones generales

La introducción de la AC a partir de los 4 meses de edad no se relaciona con el desarrollo de alergia alimentaria ni de DM 1, aunque si es hiperproteica puede favorecer el desarrollo de obesidad.

La introducción de los cereales se justifica por sus propiedades nutricionales, basándose en la elección del cereal en las costumbres de la población.

No hay evidencias de que sean necesarias recomendaciones diferentes o específicas para la introducción de la AC en los lactantes con riesgo de alergia o de EC.

La duración de la LM exclusiva y el momento de la introducción de la AC no se relacionan con la aparición ni de EC ni de alergia alimentaria.

La introducción de pequeñas cantidades de gluten en edades tempranas no reduce el riesgo de EC en niños con riesgo genético. Retrasar la introducción del gluten tampoco modifica el riesgo de EC en lactantes con predisposición genética, aunque la introducción tardía podría retrasar la edad de aparición de la enfermedad.

Ante la falta de estudios recientes, se acepta el mayor riesgo de autoinmunidad asociado a la introducción del gluten antes de los 4 meses de edad en población con predisposición genética. Por otra parte, los datos del estudio

PreventCD en niñas de alto riesgo genético para la EC recomiendan cautela con la introducción del gluten en esta subpoblación antes de los 6 meses de edad.

A día de hoy, no existe ninguna recomendación de sociedades científicas sobre la cantidad concreta de gluten a introducir. En Suecia los lactantes consumían en los años anteriores a la epidemia 0,9 g de gluten/día, durante la epidemia, 2,5-2,7 g/día, y aproximadamente 2 g/día en los años posteriores. En países con menor prevalencia de EC como Dinamarca, en esa época (1987) el consumo era aproximadamente de 0,2 g/día a los 6-8 meses, y de 1,8 g a los 9-12 meses. No obstante, estos datos son una estimación basada en las ventas de cereales infantiles en los años correspondientes y en las recomendaciones nutricionales de la época, y no en encuestas dietéticas de consumo real. Por otra parte, el estudio PreventCD demuestra que el consumo de solo 200 mg de gluten puede inducir respuesta inmunológica.

Tampoco se ha observado que la introducción del gluten mientras se mantiene la LM proteja del desarrollo de EC.

Una variedad más amplia de alimentos en la diversificación en el primer año de vida puede tener un efecto protector en el desarrollo de enfermedades alérgicas.

En resumen, si bien los estudios recientemente publicados no apoyan las recomendaciones actuales del CN-ESPGHAN en cuanto a la introducción del gluten en la dieta del lactante, tampoco las invalidan. Tampoco aportan evidencias que permitan establecer nuevas recomendaciones. Desconocemos la edad idónea de introducción del gluten en la alimentación del lactante y la forma más adecuada de administrarlo tanto en población general como en población de riesgo.

Recomendaciones del grupo de expertos

Aunque en el momento actual no hay suficiente evidencia científica, basándose en los conocimientos actuales (estudios de requerimientos de nutrientes y estudios de impacto de alimentación temprana y prevención de enfermedades) el grupo de expertos llegó a un consenso sobre los siguientes aspectos, tanto para población general como para población de riesgo:

1. La LM es siempre recomendable, independientemente de su efecto sobre el desarrollo de EC.
2. Se recomienda introducir la AC preferentemente mientras se mantiene la LM.
3. Se desaconseja la introducción del gluten antes de los 4 meses de edad.
4. Se recomienda introducir el gluten en torno a los 6 meses de edad:
 - a. Parece una opción razonable su introducción entre los 5-6 meses.
 - b. Si por cualquier motivo se inicia la alimentación complementaria de forma precoz, eventualmente podría considerarse introducirlo a partir de los 4 meses, aunque a esa edad se podrían utilizar otros cereales, como maíz o arroz, no relacionados con la EC.
 - c. En caso de retraso en la introducción de la AC podría demorarse la inclusión del gluten sin que ello suponga un riesgo adicional para el paciente con respecto al posible desarrollo de EC.

5. Introducir el gluten en pequeñas cantidades: puede iniciarse con 1-2 cacitos de cereales o una galleta al día, o cantidades equivalentes de gluten (tabla 3).
6. Una vez introducido, aumentar su consumo de forma gradual en función de las necesidades nutricionales (aporte calórico) y la tolerancia del lactante.

Financiación

Este trabajo no ha sido financiado.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

Bibliografía

1. ESPGAN Committee on Nutrition. Guidelines on Infant Nutrition III. Recommendations for infant feeding. *Acta Paediatr Scand.* 1982; Suppl. 302:1-27.
2. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al., ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:99-110.
3. Szajewska H, Chmielewska A, Piescik-Lech M, Ivarsson A, Kolacek S, Koletzko S, et al., on behalf of the PreventCD Study Group. Systematic review: Early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:607-18.
4. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1304-15.
5. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371:1295-303.
6. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA J.* 2009;7:1-38.
7. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Complementary feeding. En: Kleinman RE, Greer FR, editores. *Pediatric Nutrition.* 7th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2014. p. 123.
8. Chan ES, Cummings C, Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee and Allergy Section. Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants: A joint statement with the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Paediatr Child Health.* 2013;18:545-54.
9. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:29-36.
10. Greer FP, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolysed formulas. *Pediatrics.* 2008;121:183-91.
11. Grimshaw KE, Allen K, Edwards CA, Beyer K, Boulay A, van der Aa LB, et al. Infant feeding and allergy prevention: A review of current knowledge and recommendations. A EuroPrevall state of the art paper. *Allergy.* 2009;64:1407-16.
12. De Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: A systematic review. *Allergy.* 2014;69:581-9.
13. Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1056-64.
14. Grote V, Therurich M. Complementary feeding and obesity risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17:273-7.
15. Günther AL, Remer T, Kroke A, Buyken AE. Early protein intake and later obesity: 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;86:1765-72.
16. Agostoni C, Przyrembel H. The timing of introduction of complementary foods and later health. *World Rev Nutr Diet.* 2013;108:63-70.
17. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS, et al. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr.* 2013;167:808-15.
18. Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1506S-13S.
19. García-Villanueva Ruiz B, Guerra Hernández EJ. Cereales y productos derivados. En: Gil A, editor. *Tratado de Nutrición.* Tomo II. 2.ª ed Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 97-138.
20. Aisbitt B, Caswell H, Lunn J. Cereals-Current and emerging nutritional issues. *Nutr Bull.* 2008;33:169-85.
21. The National Academies Press. *Dietary referent intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids (2002/2005)* [consultado 14 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.nap.edu>
22. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA J.* 2010;8:462.
23. Varea Calderón V, Dalmau Serra J, Lama More R, LeisTrabazo R. Papel de los cereales en la alimentación infantil. *Acta Paediatr Esp.* 2013;71:269-71.
24. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol.* 2007;24:115-9.
25. Lamacchia C, Camarca A, Picascia S, Di Luccia A, Gianfrani C. Cereal-based gluten-free food: How to reconcile nutritional and technological properties of wheat proteins with safety for celiac disease patients. *Nutrients.* 2014;6:575-90.
26. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child.* 2006;91:39-43.
27. Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease on Swedish children. *Acta Paediatr.* 2000;89:165-71.
28. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of coeliac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA.* 2005;293:2343-51.
29. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) and Committee on Toxicity (COT). Statement 2011/01. Joint Statement. Timing of introduction of gluten into the infant diet.
30. Olsson C, Hernell O, Hörnell A, Lönnberg G, Ivarsson A. Difference in coeliac disease risk between Swedish birth cohorts suggests an opportunity for primary prevention. *Pediatrics.* 2008;122:528-34.
31. Namatovu F, Sandström O, Olsson C, Lindkvist M, Ivarsson A. Celiac disease risk varies between birth cohorts, generating hypotheses about causality: Evidence from 36 years of population-based follow-up. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:59.

32. Tanpowpong P, Obuch JC, Jiang H, McCarty CE, Katz AJ, Lefler DA, et al. Multicenter study on season of birth and celiac disease: Evidence for a new theoretical model of pathogenesis. *J Pediatr*. 2013;162:501–4.
33. Schaart MW, Mearin ML. Early nutrition: Prevention of celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59 Suppl 1:s18–20.
34. Ludvigsson JF, Green PH. The missing environmental factor in celiac disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1341–3.
35. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:136–60.