

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Evidentia Praxis

¿Cuándo es el mejor momento para introducir alimentación complementaria en los lactantes?

Martínez Rubio MV¹, Ortega Páez E², Pérez-Moneo Agapito B³, Ochoa Sangrador C⁴

¹Pediatra. CS Los Fresnos. Torrejón de Ardoz. Madrid. España.

²Pediatra CS Maracena. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

³Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid. España.

⁴Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

Correspondencia: M.^a Victoria Martínez Rubio, victmrubio@gmail.com

Palabras clave en inglés: alimentación complementaria; lactantes.

Palabras clave en español: supplementary feeding; infants.

Fecha de recepción: 26 de junio de 2020 • **Fecha de aceptación:** 7 de julio de 2020

Fecha de publicación del artículo: 7 de julio de 2020

Evid Pediatr. 2020;16:36.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Martínez Rubio MV, Ortega Páez E, Pérez-Moneo Agapito B, Ochoa Sangrador C. ¿Cuándo es el mejor momento para introducir alimentación complementaria en los lactantes? Evid Pediatr. 2020;16:36.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2020;16:36>.

©2005-20 • ISSN: 1885-7388

¿Cuándo es el mejor momento para introducir alimentación complementaria en los lactantes?

Martínez Rubio MV¹, Ortega Páez E2, Pérez-Moneo Agapito B³, Ochoa Sangrador C⁴

¹Pediatra. CS Los Fresnos. Torrejón de Ardoz. Madrid. España.

²Pediatra CS Maracena. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

³Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid. España.

⁴Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

Correspondencia: M.^a Victoria Martínez Rubio, victmrubio@gmail.com

ESCENARIO CLÍNICO

Lactante de 4 meses que acude a revisión de Programa de Salud Infantil. Fue recién nacido a término, de peso adecuado a su edad gestacional. No hay nada anormal en su evolución, está alimentado con lactancia materna exclusiva y gana peso de forma adecuada. Al terminar la revisión, los padres nos preguntan cuándo sería el mejor momento para introducir alimentación complementaria (AC), ya que la madre no está segura de si tendrá que incorporarse al trabajo a los 6 meses y prefiere no darle leche artificial. Ha leído que se pueden suministrar otros alimentos antes de los 6 meses, pero no está segura de si eso será bueno para el niño. Tú estás bastante seguro de que la recomendación general es mantener la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses, pero también has leído que la European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), en un documento de 2017¹, dice que la alimentación complementaria debe introducirse no antes de los 4 meses ni después de los 6, así que te planteas revisar la bibliografía más actualizada para dar una respuesta lo más adecuada posible a estos padres.

PREGUNTA CLÍNICA ESTRUCTURADA (PICO)

Paciente (P): en niños menores de 6 meses alimentados exclusivamente con leche materna o fórmula infantil.

Intervención (I): introducir alimentos distintos de la leche (AC).

Comparación (C): seguir solo con leche.

Resultado (outcome O): crecimiento, riesgo de enfermedades agudas o crónicas, ferropenia.

Pregunta: en lactantes menores de 6 meses con lactancia materna o artificial exclusivas, ¿la introducción de alimentación complementaria previene enfermedades o mejora el crecimiento?

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

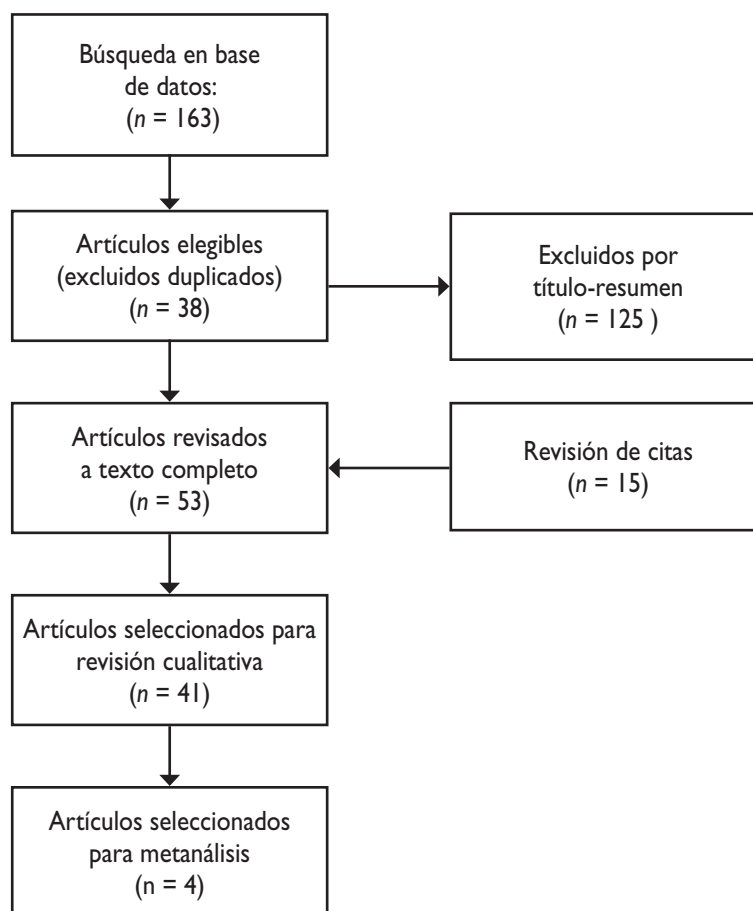
Se hicieron búsquedas bibliográficas desde 2000 a abril de 2020. Se buscaron estudios de diferentes tipos, preferentemente ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios de cohortes y revisiones sistemáticas. Las búsquedas se realizaron en PubMed, Cochrane Library Plus, EMBASE y WOS, utilizando combinaciones de los términos “breast feeding”, “exclusive breastfeeding”, “weaning”, “infant formula”, “complementary feeding” y “infant nutritional physiological phenomena”. La búsqueda se completó con la revisión de las referencias bibliográficas de los principales documentos de consenso y revisiones sistemáticas. En el diagrama de flujo se especifican el número de estudios encontrados y descartados (figura 1), hasta llegar a los 41 estudios finalmente seleccionados para el análisis.

En el anexo 1 se resumen las características más importantes de los estudios finalmente seleccionados, ordenados por temas, y en el anexo 2 la valoración GRADE de las principales medidas de efecto.

Entre los estudios incluidos hay 5 revisiones sistemáticas (RS)¹⁻⁵, pero solo dos de ellas realizan estimaciones agrupadas, que aporten valor añadido al análisis de los estudios individuales, una que analiza múltiples medidas de efecto, pero solo da estimaciones agrupadas de la ganancia de peso al sexto mes de vida¹, y otra sobre riesgo de enfermedad celíaca a los 5-6 años de vida⁴.

Una RS³, un ensayo clínico⁶, realizado en Honduras, y 6 estudios de cohortes⁷⁻¹², realizados en países desarrollados, analizan los niveles de hemoglobina o ferritina en lactantes con o sin lactancia materna y con o sin introducción precoz de AC. Solo el ECA⁶ y 3 de los estudios de cohortes⁹⁻¹¹ comparan directamente la introducción precoz y tardía de la AC. Los otros comparan lactantes con LM frente a lactancia artificial o mixta, analizando las diferencias en la ingesta de hierro, asociada a diferente AC, pero no permiten estimar el efecto independiente de esta. Los estudios son muy heterogéneos en cuanto a diseño y población, pero pueden ser combinados en metanálisis de diferencias de medias de ferritina y hemoglobina y de riesgo de ferropenia, pero no para otros parámetros

FIGURA 1. DIAGRAMA DE BÚSQUEDA



(estimaciones realizadas con OpenMeta[Analyst] y RevMan 5.3, presentadas en el anexo 2).

Un ECA y un estudio de cohortes^{13,14}, realizados en Reino Unido y Francia, respectivamente, analizan los patrones de sueño: retraso del inicio, despertares y duración.

Una RS de 2012¹ realiza estimaciones agrupadas de crecimiento en el primer año de vida, por separado para estudios experimentales y observacionales, por separado en países en vías de desarrollo (dos ECA de Honduras y 4 observacionales) y desarrollados (4 observacionales). Otros 3 estudios de cohortes y un ECA, no incluidos en la RS previa, también evalúan el crecimiento, aunque solo 2 de ellos, realizados en Islandia, permiten estimar el efecto de la AC precoz^{15,16}; los otros 2 analizan el riesgo de desnutrición en función de la duración de la lactancia materna exclusiva (LME) en Etiopía¹⁷ y la asociación entre la ingesta de carne y el crecimiento en el Reino Unido¹⁸.

Dos RS^{2,19} analizan la asociación entre la edad de introducción de la AC y el sobrepeso/obesidad más allá del año de vida, expresado como índice de masa corporal (IMC) o medidas de composición corporal (pliegues); entre ambas analizan 39 estudios, con un único ECA, pero ninguna ofrece estimacio-

nes agrupadas de riesgo. Otros 6 estudios no incluidos en las RS, dos ECA realizados en Bielorrusia y 4 estudios de cohortes, de Reino Unido, Australia, Islandia y Brasil^{15,20-24} evalúan las mismas medidas, mostrando una importante heterogeneidad metodológica, por lo que la estimación agrupada no estaría indicada.

Cinco estudios de cohortes²⁵⁻²⁹, todos de países desarrollados, analizan la asociación entre la edad de inicio de AC, globalmente o particularmente cereales con o sin gluten, y la aparición de autoinmunidad pancreática o diabetes tipo I, la mayoría en lactantes de alto riesgo (antecedentes familiares o HLA de riesgo).

Una RS⁴ que incluye 17 estudios observacionales y 4 ECA realiza estimaciones agrupadas del riesgo de autoinmunidad o enfermedad celíaca en función de la edad de introducción del gluten. Un único ECA, revisado de forma individual, por su interés³⁰, evalúa el riesgo de celíaca asociado a la introducción de gluten entre los 4 y 6 meses.

Seis estudios de cohortes analizan el riesgo de enfermedades infecciosas en función de si los lactantes reciben LME 6 meses o más corta^{17,31-35}, tanto en países en vías de desarrollo como desarrollados. Son estudios heterogéneos entre los que des-

taca el riesgo de gastroenteritis o diarrea aguda, como medida más evaluada.

Una RS analiza la edad de introducción de AC en los lactantes prematuros y su asociación con el crecimiento y la morbimortalidad⁵, pero solo 2 de los estudios, que presentamos aparte, permiten valorar el efecto de la introducción de AC antes de los 6 meses^{36,37}. Otro estudio evalúa el riesgo de alergia y dermatitis atópica³⁸.

Por último, un estudio ha evaluado el riesgo de caries y la edad de inicio de AC³⁹ a los 3-5 años en Indonesia, y otro la asociación entre LME al menos 6 meses y los hábitos dietéticos saludables hasta los 6 años en Dinamarca⁴⁰.

COMENTARIO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) emite la recomendación de mantener la LME durante los primeros 6 meses (LME-6) en 2001⁴¹ y la reafirma tras una revisión Cochrane en 2012¹. Estos documentos incluyen estudios, observacionales en su mayoría, realizados en países con distinto nivel de renta, en los que se comparan niños con LME 3-4 meses con otros que la mantienen 6 meses o más. Ambos concluyen que los niños con alimentación complementaria (AC) antes de los 6 meses no tienen ventajas nutricionales y pueden tener más infecciones gastrointestinales que los que la inician después. La ESPGHAN, en 2017⁴², propone promover la LME-6 e introducir AC no antes de los 4 ni después de los 6 meses, aclarando que la recomendación es para poblaciones y no para individuos y que siempre se debe apoyar a una madre que no puede o no quiere seguir con LME-6.

Entre las ventajas de una AC precoz, estaría evitar el riesgo de ferropenia, con o sin anemia, que aparece en varios estudios en niños con LME-6^{7,8}, incluido un estudio experimental realizado en Honduras⁶. Es posible que este riesgo se deba a un menor consumo de AC, aunque otros estudios no han encontrado diferencias significativas⁹⁻¹². En general, son estudios heterogéneos y con muestras pequeñas, de difícil aplicabilidad y escasa importancia clínica del efecto (se observan menores niveles de ferritina, pero no de hemoglobina, ni valores patológicos de ferritina). Una RS³ cualitativa de 2015 concluye que el estado férrico es mejor en los niños que reciben AC antes de 6 meses, sin observar otras diferencias nutricionales al año de vida. Globalmente, la evidencia de la mejora de aporte de hierro con la AC precoz es de calidad media, en los lactantes con LM, y muy baja, para los lactantes alimentados con fórmula. Además, resulta difícil valorar el impacto clínico del descenso de ferritina o la influencia de factores de confusión como el estado nutricional materno o el tiempo de pinzamiento del cordón umbilical.

Otro supuesto beneficio de la AC precoz es la mejora del tiempo o los patrones de sueño. Un estudio de 2018¹⁴ concluye que los niños que reciben esta alimentación duermen más durante la noche y tienen menos despertares. Es un estudio

no diseñado para este fin y la importancia clínica del efecto es muy escasa. Posteriormente se ha publicado¹³ que mantener LME >4 m tiene menor riesgo de sueño alterado, aunque se trata de un estudio observacional, con encuestas autoadministradas.

Respecto a los cambios en el crecimiento durante el primer año, relacionados con la introducción de AC entre los 4 y 6 meses, un estudio observacional islandés encontró aumento de peso entre los 6 y 9 meses en los que recibían LM¹⁵, que se atenúa posteriormente. Sin embargo, un ECA islandés no fue capaz de observar efecto a los 6 meses¹⁶. Otro estudio, realizado en Reino Unido, observó una asociación entre la ingesta de carne y el crecimiento en el primer año, sin diferencias en función de la duración de la lactancia materna¹⁸. La evidencia es, pues, de calidad baja e inconsistente.

Por otra parte, la introducción de AC precoz se ha asociado al aumento del riesgo de sobrepeso u obesidad. Dos revisiones de 2013² y 2015¹⁹ concluyen que la introducción antes de 4 meses puede relacionarse con obesidad, pero existe muy poca evidencia de que la introducción entre los 4 y los 6 meses tenga un efecto adverso sobre el peso. Un estudio de cohortes poblacional, realizado en Brasil, de calidad metodológica moderada^{23,24}, espesando la leche (materna o artificial) con cereales, entre los 3 y 6 meses de edad, encuentra pequeñas diferencias de peso y talla en los lactantes con leche espesada, pero sin diferencias significativas a la edad de 4 años. Dos estudios realizados en Bielorrusia por los mismos investigadores, uno observacional y otro experimental, ofrecen resultados discordantes^{20,21}. Un estudio italiano²² observó un aumento de peso e índice de masa corporal a los 6 años, asociado a la AC entre los 4 y 6 meses, solo en los que recibían fórmula infantil. Por último, un estudio australiano, de baja calidad, encontró menor riesgo de sobrepeso en los que introducían la AC entre los 4 y 6 meses, respecto a los que la introducían antes o después²⁴. La evidencia disponible, de calidad muy baja por limitaciones metodológicas y especialmente por inconsistencia, no sugiere que el inicio de la AC entre los 4-6 meses en niños que reciben LM aumente el riesgo de obesidad, como sí parece serlo el inicio anterior a los 4 meses.

Se ha comunicado^{25,26} asociación entre el mantenimiento de LM al introducir el gluten y menor riesgo de diabetes tipo 1, pero esta evidencia es de calidad muy baja. También se ha observado que la introducción de sólidos antes de los 4 meses o después de los 6 se asocia a mayor riesgo²⁵. La evidencia es de baja calidad y no es concluyente, pero sugiere que la introducción de AC entre los 4 y 6 meses no es un factor de riesgo de autoinmunidad pancreática^{27,28,43} y que el inicio mientras se mantiene la LM podría ser beneficioso^{25,26}. Algunos datos muestran que los factores nutricionales pueden afectar a la microbiota intestinal, modificando con ello determinadas respuestas inmunitarias que estarían en la base de esta enfermedad. Un estudio publicado en 2020⁴⁴ para estudiar la relación entre AC precoz y cambios en la microbiota intestinal, confirma dicha relación si el inicio de la AC es anterior a 3 meses.

Una RS⁴ que analiza fundamentalmente estudios observacionales y que incluye un ECA de referencia³⁰, no encuentra que, en población de riesgo de enfermedad celíaca, el inicio del gluten mientras se mantiene la lactancia materna ni la introducción después de los 4 meses modifique el riesgo, siempre que se haga en pequeñas cantidades.

Diversos estudios, realizados tanto en países en vías de desarrollo como desarrollados, han encontrado asociación entre el mantenimiento de la LME y menor riesgo infeccioso, fundamentalmente de gastroenteritis agudas^{17,31,32,34,35} aunque no valoran el riesgo vinculado a cada tipo de alimento o si este es diferente entre los que reciben fórmula infantil o LM. La evidencia es heterogénea³³, probablemente por diferencias de riesgo sociodemográfico entre las poblaciones estudiadas, y, por lo tanto, la magnitud del riesgo en nuestro medio es imprecisa.

Sobre los niños pretérmino, la única guía disponible está publicada en 1994⁴⁵ y propone la introducción de AC en prematuros cuando estos lleguen a 5 kilos de peso, haya desaparecido el reflejo de extrusión y sean capaces de comer con cuchara, sin incluir ninguna recomendación por edad. En 2018 se publica una RS⁵ buscando el mejor momento para introducir la AC en prematuros para evitar la aparición de sobrepeso. Solo 2 de los estudios incluidos en esta RS, un ECA³⁶ realizado en la India, y un estudio de cohortes alemán³⁷ dan información sobre el riesgo de iniciar la AC entre los 4 y 6 meses; el estudio experimental no encuentra asociación, mientras que el observacional encuentra que por cada mes que se retrasa la AC (a partir de los 3,5 meses de edad corregida) disminuye en 0,1 puntos el peso y la talla estandarizados a los 2 años. Considerando la limitada evidencia disponible, no podemos hacer recomendaciones personalizadas para los prematuros.

Un estudio de cohortes retrospectivo de 2018³⁸ compara la edad de introducción de AC entre los niños prematuros y los niños nacidos a término, para ver si la introducción precoz de alimentos, en pretérminos, aumenta la aparición de alergias alimentarias o dermatitis atópica. Comprueban que a los prematuros se les introduce la AC significativamente antes que a sus iguales nacidos a término, aunque esto no se asocia a un aumento del riesgo de alergia o dermatitis atópica.

Un estudio de 2018⁴⁰ realizado mediante encuestas, encuentra que los niños con LME-6 tienen mejores hábitos dietéticos entre los 2 y 6 años de vida. Respecto al riesgo de caries, según un estudio observacional realizado en Indonesia³⁹, iniciar la AC antes de los 6 meses se relaciona con una mayor prevalencia de caries entre los 3-5 años.

RESOLUCIÓN DEL ESCENARIO

A los padres de nuestro niño les informaremos de que la evidencia científica favorece el mantenimiento de la LME-6, aunque dado que no existen pruebas concluyentes de que la

introducción de AC entre los 4 y los 6 meses de edad tenga consecuencias negativas para los niños, en determinadas situaciones, como es el caso del trabajo materno, se podrían dar alimentos no lácteos en los momentos en que no esté la madre y seguir con lactancia materna cuando sí esté. Nadie discute los beneficios de la LM prolongada, pero no está claro si los 6 meses de vida debe ser considerado un umbral intocable para la LM exclusiva o bien predominante. En algunos entornos sociodemográficos, la LME-6 se puede asociar a una disminución de los depósitos de hierro, pero no hay pruebas de que esta ferropenia tenga consecuencias clínicas, siempre que la AC se inicie a partir de los 6 meses, e incorpore alimentos ricos en hierro, como cereales o carne. En los niños alimentados con fórmula, el riesgo de ferropenia es menor, así que pueden seguir las mismas pautas que los lactantes amamantados. La introducción de la AC, nunca antes de los 4 meses, mientras se mantiene la LM predominante, podría constituir una estrategia aceptable, por facilitar la introducción gradual y evitar la sobrecarga de alimentos implicados en el riesgo de enfermedades de base inmune o sobrepeso, aunque la evidencia al respecto no está clara. En el caso de los prematuros, aunque no hay guías específicas la única diferencia sería la recomendación en este caso de aportar hierro medicinal durante el primer semestre de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;Cd003517.
2. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:1295-306.
3. Qasem W, Fenton T, Friel J. Age of introduction of first complementary feeding for infants: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2015;15:107.
4. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, Piescik-Lech M, Auricchio R, Ivarsson A, et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease-update 2015. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1038-54.
5. Vissers KM, Feskens EJM, van Goudoever JB, Janse AJ. The timing of initiating complementary feeding in preterm infants and its effect on overweight: a systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2018;72:307-15.
6. Dewey KG, Cohen RJ, Rivera LL, Brown KH. Effects of age of introduction of complementary foods on iron status of breast-fed infants in Honduras. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:878-84.
7. Dube K, Schwartz J, Mueller MJ, Kalhoff H, Kersting M. Iron intake and iron status in breastfed infants during the first year of life. *Clin Nutr*. 2010;29:773-8.
8. Hopkins D, Emmett P, Steer C, Rogers I, Noble S, Emond A. Infant feeding in the second 6 months of life related to iron status: an observational study. *Arch Dis Child*. 2007;92:850-4.
9. Jonsdottir OH, Thorsdottir I, Hibberd PL, Fewtrell MS, Wells JC, Palsson GI, et al. Timing of the introduction of

- complementary foods in infancy: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2012;130:1038-45.
10. Libuda L, Hilbig A, Berber-Al-Tawil S, Kalhoff H, Kersting M. Association between full breastfeeding, timing of complementary food introduction, and iron status in infancy in Germany: results of a secondary analysis of a randomized trial. *Eur J Nutr*. 2018;57:523-31.
 11. Pisacane A, De Vizia B, Valiante A, Vaccaro F, Russo M, Grillo G, et al. Iron status in breast-fed infants. *J Pediatr*. 1995;127:429-31.
 12. Thorisdottir AV, Ramel A, Palsson GI, Tomasson H, Thorsdottir I. Iron status of one-year-olds and association with breast milk, cow's milk or formula in late infancy. *Eur J Nutr*. 2013;52:1661-8.
 13. Murcia L, Reynaud E, Messayke S, Davisse-Paturet C, Forhan A, Heude B, et al. Infant feeding practices and sleep development in pre-schoolers from the EDEN mother-child cohort. *J Sleep Res*. 2019;28:e12859.
 14. Perkin MR, Bahnsen HT, Logan K, Marris T, Radulovic S, Craven J, et al. Association of early introduction of solids with infant sleep: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172:e180739.
 15. Imai CM, Gunnarsdottir I, Thorisdottir B, Halldorsson TI, Thorsdottir I. Associations between infant feeding practice prior to six months and body mass index at six years of age. *Nutrients*. 2014;6:1608-17.
 16. Wells JC, Jonsdottir OH, Hibberd PL, Fewtrell MS, Thorsdottir I, Eaton S, et al. Randomized controlled trial of 4 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding in Iceland: differences in breast-milk intake by stable-isotope probe. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:73-9.
 17. Nigatu D, Azage M, Motbainor A. Effect of exclusive breastfeeding cessation time on childhood morbidity and adverse nutritional outcomes in Ethiopia: analysis of the demographic and health surveys. *PLoS One*. 2019;14:e0223379.
 18. Morgan JB, Lucas A, Fewtrell MS. Does weaning influence growth and health up to 18 months? *Arch Dis Child*. 2004;89:728-33.
 19. Daniels L, Mallan KM, Fildes A, Wilson J. The timing of solid introduction in an 'obesogenic' environment: a narrative review of the evidence and methodological issues. *Aust N Z J Public Health*. 2015;39:366-73.
 20. Kramer MS, Matush L, Bogdanovich N, Aboud F, Mazer B, Fombonne E, et al. Health and development outcomes in 6.5-y-old children breastfed exclusively for 3 or 6 mo. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1070-4.
 21. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt RW, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1717-21.
 22. Santorelli G, Fairley L, Petherick ES, Cabieses B, Sahota P. Ethnic differences in infant feeding practices and their relationship with BMI at 3 years of age - results from the Born in Bradford birth cohort study. *Br J Nutr*. 2014;111:1891-7.
 23. Santos IS, Matijasevich A, Valle NC, Gigante DP, de Moura DR. Milk thickeners do not influence anthropometric indices in childhood. *Food Nutr Bull*. 2006;27:245-51.
 24. Sun C, Foskey RJ, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. The impact of timing of introduction of solids on infant body mass index. *J Pediatr*. 2016;179:104-10e1.
 25. 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.
 26. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*. 2003;290:1713-20.
 27. Savilahti E, Saarinen KM. Early infant feeding and type 1 diabetes. *Eur J Nutr*. 2009;48:243-9.
 28. Virtanen SM, Kenward MG, Erkkola M, Kautiainen S, Kronberg-Kippilä C, Hakulinen T, et al. Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:1512-21.
 29. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*. 2003;290:1721-8.
 30. 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.
 31. Khadivzadeh T, Parsai S. Effect of exclusive breastfeeding and complementary feeding on infant growth and morbidity. *East Mediterr Health J*. 2004;10:289-94.
 32. Kramer MS, Guo T, Platt RW, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Collet JP, et al. Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:291-5.
 33. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ*. 1999;319:815-9.
 34. Rebhan B, Kohlhüner M, Schwegler U, Fromme H, Abou-Dakn M, Koletzko BV. Breastfeeding duration and exclusivity associated with infants' health and growth: data from a prospective cohort study in Bavaria, Germany. *Acta Paediatr*. 2009;98:974-80.
 35. Rippey PL, Aravena F, Nyongator JP. Health impacts of early complementary food introduction between formula-fed and breastfed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70:375-80.
 36. Gupta S, Agarwal R, Aggarwal KC, Chellani H, Duggal A, Arya S, et al. Complementary feeding at 4 versus 6 months of age for preterm infants born at less than 34 weeks of gestation: a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e501-e11.
 37. Spiegler J, Eisemann N, Ehlers S, Orlikowsky T, Kannt O, Herting E, et al. Length and weight of very low birth weight infants in Germany at 2 years of age: does it matter at what age they start complementary food? *Eur J Clin Nutr*. 2015;69:662-7.

38. Yrjänä JMS, Koski T, Törölä H, Valkama M, Kulmala P. Very early introduction of semisolid foods in preterm infants does not increase food allergies or atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121:353-9.
39. Fauzia RA, Badruddin IA, Setiawati F. Association between early childhood caries and feeding pattern in 3- to 5-year-old children in Grogol Utara, South Jakarta. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr.* 2019;19:1-10.
40. Specht IO, Rohde JF, Olsen NJ, Heitmann BL. Duration of exclusive breastfeeding may be related to eating behaviour and dietary intake in obesity prone normal weight young children. *PLoS One.* 2018;13:e0200388.
41. The Optimal Duration of Exclusive Breastfeeding. Report of an expert consultation. En: Organización Mundial de la Salud [en línea] [consultado el 08/07/2020]. Disponible en: https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/WHO_NHD_01.09/en/
42. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellof M, Embleton N, Fidler Mis N, *et al.* Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:119-32.
43. Nucci AM, Virtanen SM, Becker DJ. Infant feeding and timing of complementary foods in the development of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015;15:62.
44. Differding MK, Benjamin-Neelon SE, Hoyo C, Østbye T, Mueller NT. Timing of complementary feeding is associated with gut microbiota diversity and composition and short chain fatty acid concentrations over the first year of life. *BMC Microbiol.* 2020;20:56.
45. Scowen P. "Weaning and the weaning diet": a summary of the department of health report. *Prof Care Mother Child.* 1995;5:39-40.

Anexo 1. Características de los estudios evaluados por temas

Autor; año; ámbito. Diseño	Muestra población	Exposición/ comparación	Medida principal/resultados	Comentarios
Revisiones generales				
Kramer 2012¹ Internacional RS Cochrane	23 estudios 2 ECA Resto EO	LME-6 meses frente a introducción de AC >3-4 m	Diferencias en peso, longitud: sin diferencias Países vías desarrollo: ganancia de peso 4-6 m: ECA: DM +20,78 (-21,99 a +63,54 g/m), 2 estudios (Cohen 1994, Dewey 1999), 113 frente a 152 casos, I ² 0%; EO: DM -10,1 (-27,68 a 7,48 g/m), 4 estudios (Adair 1993, Brown 1991, Khadivzadeh 2004, Simondon 1997), 637 frente a 1166 casos; I ² 37%; ganancia de peso 6-12 m: ECA: DM -2,62 (-25,85 a 20,62 g/m), 2 estudios (Cohen 1994, Dewey 1999), 98 frente a 135 casos; I ² 0% Países desarrollados: ganancia de peso 4-6 m: EO: DM -7,95 (-31,84 a +15,93 g/m), 4 estudios (Akeson 1996, Kramer 2000, WHO 1994 y 1997), 1008 frente a 3380 casos, I ² 68,59% Incidencia de GEA: menor en LME-6 (en algunos países) Incidencia de infecciones respiratorias menor en LME-6 (algunos países) Aumento de riesgo de anemia ferropénica en LME-6 sobre todo en vías de desarrollo (Dewey 1998)	No hay diferencias en peso en introducir AC antes de 6 m (21 estudios de 23 son observacionales)
Ferropenia-Anemia				
Dewey 1998⁶ Honduras ECA	n = 139 Lactantes 4 m con LME	LME-6 (50) frente a AC >3-4 m (89)	Hb (g/dl) medias 6.º mes (DE) 10,4 (1,0) frente a 10,9 (1), DM -0,5 (IC 95: -0,84 a -0,15). Hb <11 g/dl: 33/50 frente a 49/89 RR 1,2 (0,91 a 1,58). Ferritina media (DE): 48,4 (44,2) frente a 67,3 (64,5) <0,05; ferritina <15 µg/l: 10/49 frente a 6/86, RR 2,93 (1,13 a 7,56)	Mayor Hb y ferritina en AC precoz
Dube 2010⁷ Alemania ECR	n = 75 LMP o LFP	LMP 4 m (n = 53) frente a LFP 4 m (n = 23)	Ingesta de hierro biodisponible (IHB), deficiencia de hierro (DH; ferritina <12 ng/ml), anemia por DH (ADH); Hgb <10 g/dl) y Hb a los 4, 7 y 10 m: IHB 4m (LMP frente a LFP): 6,14 (1,22) frente a 0,46 (0,15) mg/d IHB 5-7 m (LMP frente a LFP): 6,99 (1,20) frente a 1,55 (0,27) mg/d IHB 8-10 m (LMP frente a LFP): 6,96 (0,88) frente a 4,81 (0,58) mg/d DH 4 m: 3/53 LMP y 1/23 LFP; ns DH-ADH 7 m: 10-2/53 LMP y 0/23 LFP; ns DH-ADH 10 m: 11-1/53 LMP y 0/23 LFP; ns Hb 7 m LMP frente a LFP: 11,4 (11,3 a 11,6) frente a 12,1 (11,8 a 12,5); p = 0,0002 Hb 10m LMP frente a LFP: 11,9 (11,6 a 12,1) frente a 12,3 (12,0 a 12,7); p = 0,0285	Menor déficit de hierro y mayor Hb en LFP
Hopkins 2007⁸ Reino unido ECP	n = 926 Lactantes 8-12 m	Tipo de lactancia y cantidad (< o ≥ 6 tomas o < o ≥ 600 cc): LM (n = 113) frente a LF (n = 687) frente a LV (n = 126) Fuentes de hierro (por orden importancia): potitos, cereales, carne/ pescado y vegetales	Ingesta de hierro y Hb a 8 y 12 meses: 8 m: Hb <11 g/dl: LM 32%, LF 20%, LV 28% (p = 0,009 LF frente a LM); Hb <10 g/dl LM 9%, LF 7%, LV 9% 12 m: Hb <11 g/dl LM 27%, LF 15%, LV 27% (p = 0,006 LF frente a LM y LF frente a LV); Hb <10 g/dl LM 11%, FM 3%, LV 5% (p = 0,001 LF frente a LM) La cantidad de LM/LF/LV influye en ingesta de hierro (menos cereales en LM/LF) Ingesta hierro <4,2 mg (límite aporte recomendado) según cantidad alta/baja de LM/LF/LV: LM 41,5% (n = 41) frente a 26,7% (n = 101); LF 0% (n = 230) frente a 2,8% (n = 602); LV 26,1% (n = 69) frente a 29,1% (n = 79)	Mayor Ingesta de hierro y mayor Hb en LF No da información sobre AC precoz A mayor cantidad de LM, en mucho menor grado de LF, menor ingesta de hierro
Jonsdottir 2012⁹ Islandia ECA	n = 100 LME-6 o LM + AC 4 m	LME-6 (n = 50) frente a LM + AC 4 m (n = 50)	Niveles de ferritina (6 m), media (DE): 44,0 (53,8) frente a 70 (73,3), DM -26,0 µg/l (-52,1 a 1,5), p = 0,050 Hb (6 m), media (DE) 11,37 (0,73) frente a 11,39 (0,61), p = 0,91	

Anexo 1. Características de los estudios evaluados por temas (cont.)

Autor; año; ámbito. Diseño	Muestra población	Exposición/comparación	Medida principal/resultados	Comentarios
Libuda 2018 ¹⁰ Alemania ECP (ECA suplementos)	n = 73 RN sanos	AC <6 m (n = 40) frente a >6 m (n = 33) y LM (n = 50)/LF (n = 23)	Ferritina <12 ng/ml 10 m: LM frente a LF: 18/50 (1/50) frente a 7/23 (1/23), OR 0,69 (0,19 a 2,53); AC >6 m frente a <6 m: OR 2,98 (0,90 a 9,82) Anemia (Hb <10,5 g/dl) 10 m: LM frente a LF 1/50 frente a 1/23, OR 0,234 (0,007 a 8,16); AC >6 m frente a <6 m: OR 2,58 (0,07 a 90,12); Hb media (DE) 11,9 (0,7) frente a 12,1 (0,6)	No diferencias Estimaciones imprecisas
Pisacane 1995 ¹¹ Italia ECP	n = 30	LME-6 (9) frente a AC > 3-4 m (21)	Hb medias 12.º mes (DE) 11,7 (0,4) frente a 10,9 (0,7), DM 0,8 (0,40 a 1,19) Hb <11 g/dl (12.º mes): 0/9 frente a 9/21 RR 0,12 (0,01 a 1,8). Ferritina <10 µg/l: 2/9 frente a 11/21, RR 0,42 (0,12 a 1,54)	Imprecisión por pequeña muestra
Qasem 2015 ³ Canadá RS	3 ECA 1 EO	Introducción sólidos a los 4 m (AC-4) frente a 6 m (AC-6)	Niveles de Hb: diferencia de medias (DM 6 m) 0,5 g/dl; IC 95 de 0,15 a 0,85; p = 0,005, en países en vías de desarrollo (Dewey 1998) Niveles de ferritina: DM (6 m): 26,0 µg/l (-1,5 a 52,1), p = 0,050 en países desarrollados (Jonsdottir 2012) y DM (6 m): 18,9 µg/l (0,7 a 37,1), p = 0,040 en países en vías de desarrollo (Dewey 1998) No presenta ningún análisis agrupado	La introducción de sólidos a los 4 m podría disminuir la tasa de anemia
Thorisdottir 2012 ¹² Islandia ECP	Lactantes <12 m. 1995-6 (n = 114); 2005 (n = 140)	Lactancia predominante 9 m: LM (n = 87) frente a LF (n = 87) frente a LV (n = 80)	Hierro a 12 m (DH:VCM<74; ferritina <12) DH: LV 17/80(20,5%), LM 2/87 (2,6%), LF 1/87 (1,4%); LF frente a LV p <0,05; no diferencias LF frente a LM Ferritina asociada (correlación) positivamente a LF, negativamente a LV; no asociado a LM Lactante con LF frente a LM ingería (g/d) más carne/pescado (mediana [RIC]: 8,3 [25,5] frente a 14,5 [33,5]) y papilla de cereales (26,0 [30,9] frente a 31,0 [39,4])	No diferencias DH; ferritina correlación positiva a LF; probablemente por diferente ingesta de AC
Sueño				
Murcia 2019 ¹³ Francia ECP	n = 1028 pares (madre/hijo)	Relación entre hábitos dietéticos AC <4 m (n = 181) 4-6 m (n = 445), >6 m (n = 402) Encuestas autoadministradas	Patrones de sueño (retraso, despertares, duración): LMP >4 m (frente a LF) menor retraso de sueño OR: 0,51 IC 95: 0,31 a 0,83; pero no otras diferencias con LMP <4 m ni otras medidas de efecto AC <4 m frente a 4-6 m y >6 m frente a 4-6 m: retraso OR 0,77 (0,50 a 1,19) y 0,90 (0,65 a 1,25); despertares OR 1,04 (0,66 a 1,62) y 1,05 (0,74 a 1,49); sueño corto OR 0,35 (0,13 a 0,95) y 0,84 (0,41 a 1,75)	E. observacional (encuestas autoadministradas) Calidad moderada
Perkin 2018 ¹⁴ Reino Unido ECA (reanálisis secundario)	n = 1225 niños sanos	AC (alimentos riesgo alergia) precoz >3 m (n = 607) frente a tardía 6 m (n = 618)	Patrones de sueño: Los niños con AC >3 m duermen más (AI 6 m: 16,6 min. [7,8 a 25,5]) y tienen menos despertares/noche (AI 6 m: medias 1,74 frente a 2,01; DM (%) 9,1% [4 a 14%])	Estudio no diseñado para este fin Importancia clínica del efecto: 16 minutos
Crecimiento <1 a				
Imai 2014 ¹⁵ Islandia ECP	n = 250 RN a término sanos	LM 0-12 m; encuesta dietética 24 h 5 m: LM/LF ±AC (tomar sólidos al 5.º m)	Crecimiento (peso e IMC) 6 m, 12 m y 6 a Diferencias peso (g) LM + AC y LF + AC frente a LM a 6 m: LFE - LME = 308 (-168 a 785); LM + AC - LME = 360 (58 a 661); LF + AC - LME = 755 (367 a 1143); y 12 m: 510 (-108 a 1129) 462 (92 a 831) 1019 (566 a 1471)	Mayor peso a los 6 y 12 m en LF + AC o LM + AC frente a LME, pero no LFE frente a LME
Morgan 2004 ¹⁸ Reino Unido ECP	n = 144 Lactantes sanos 4 m	LM >4 m o >6 sem frente a LF Ingesta carne (g) 4-16 m (ingesta hasta 12 y 16 meses)	Correlación peso 12 m, 2 modelos. Con LM >4 m: carne 0,40 (0,005 a 0,79), LM >4 m -0,223 (-0,61 a 0,15); Con LM >6 sem: carne -0,22 (-0,61 a 0,15), LM >6 sem 0,07 (-0,28 a 0,41) Correlación desarrollo psicomotor (Bayley) 22 m con: ingesta carne 4-16 m: 0,73 (0,07 a 1,4); LM >4 m: 4,6 (-0,003 a 9,2)	No diferencias según duración de LM Correlación peso y desarrollo psicomotor con ingesta carne

Anexo 1. Características de los estudios evaluados por temas (cont.)

Autor; año; ámbito. Diseño	Muestra población	Exposición/comparación	Medida principal/resultados	Comentarios
Nigatu 2019 ¹⁷ Etiopía ECP	n = 2433 lactantes <6 m	Compara niños con LME <3 m con LME <4 m y LME 6 m	Crecimiento LME <4 m: riesgo de emaciación OR: 2,32 (1,45 a 3,74) LME 4-6 m: Riesgo de bajo peso OR: 2,3 (1,36 a 3,91) No encuentran relación LME <6 m y retraso de talla	Encuesta a las madres dieta últimas 24 horas (fiabilidad dudosa) Poco aplicabilidad a nuestro medio (Etiopía)
Wells 2012 ¹⁶ Islandia ECA	n = 100 Lactantes sanos con LM 4 m	LME-6 (n = 50) frente a LM + AC 4 m (n = 50)	Ganancia de peso 4-6 m (Z-score) media (DE): 0,36 (0,99) frente a 0,28 (1,08) p = 0,7; equiv. 510 g/m frente a 455 g/m	No diferencias Mismo ECA que Jonsdottir 2012
Sobrepeso-obesidad >1 a				
Daniels 2015 ¹⁹ Reino Unido RS	26 estudios E. de cohortes (casi todos)	Relación entre el momento de introducción de AC (antes de 4 m, de 4-5 m o 6 m o más) y peso o IMC, al año de vida	No presenta análisis agrupados por heterogeneidad de medición de exposición y resultados. Menos de la mitad de los estudios comunes con Pearce 2013 En 10 estudios encuentran asociación entre ambos hechos, de ellos 2 son de buena calidad metodológica y en ellos se introduce AC en <4 m Ninguno de los 4 estudios de buena calidad que introducen AC de 4 a 5 m encuentran relación con obesidad	Limitaciones metodológicas importantes en los estudios No hay evidencia de relación entre obesidad e introducción de AC entre 4-5 m
Imai 2014 ¹⁵ Islandia ECP	n = 250 (a los 6 a 142) RN a término sanos	LM 0-12 m; Encuesta dietética 24 h 5 m: LM/LF ± AC (sólidos)	Crecimiento (peso e IMC) 6 m, 12 m y 6 a (n = 142) Diferencias IMC 6 a: LFE frente a LME 0,3 (-0,8 a 1,4); LM + AC frente a LME 0,5 (-0,1 a 1,2); LF + AC frente a LME 1,1 (0,2 a 2,0)	Aumento IMC a los 6 a. en LF + AC 5 m respecto LME; no diferencias LM + AC 5 m respecto LME
Kramer 2007 ²¹ Bielorrusia ECA conglomerados (maternidades)	n = 13889 Lactantes a término sanos	Promoción y apoyo de LM prolongada (n = 7108) frente a no promoción (n = 6781) Control de tipo y edad inicio LF y AC	LME a los 6 m: 7,9% frente a 0,6% IMC 6,5 a, media (DE): 15,6 (1,7) frente a 15,6 (1,7), DM 0,1 (-0,02 a 0,3) Pliegue tricipital (mm) 6,5 a, media (DE): 9,9 (4,1) frente a 10 (3,6), DM -0,4 (-1,8 a 1) No diferencias en presión arterial sistólica ni diastólica	No diferencias; pequeño efecto en la LME a los 6 m
Kramer 2009 ²⁰ Bielorrusia ECP anidado en ECA	n = 2951 Lactantes a término sanos	LME -6 (n = 524) frente a LME -3 + AC 4 m (n = 2427)	IMC 6,5 a, media (DE): 15,8 (1,9) frente a 15,6 (1,7), DM 0,2 (0,02 a 0,38) Pliegue tricipital (mm) 6,5 a, media (DE): 11,1 (4,2) frente a 10,2 (3,8), DM 0,9 (0,51 a 1,29)	Mayor IMC y pliegues en LME-6 a los 6,5 a
Pearce 2013 ² Reino Unido RS	23 estudios 13 de ellos no incluidos en RS de Daniels 2015	Estudian la relación entre edad introducción de AC e IMC (21 estudios) o composición corporal (7 estudios)	No se presentan estimaciones agrupadas por heterogeneidad en medir exposición a AC (edad en meses, < 3-4 m, >6 m) Solo en 5 de 21 estudios encuentran asociación entre edad de AC (< 3 m, 4 m o 4,5 m) e IMC Solo en 1 de los 7 estudios encuentran asociación entre edad de AC (< 15 semanas de edad) y composición corporal	La AC antes de los 4 m puede provocar un aumento de la obesidad pero hay muy poca evidencia de que eso ocurra cuando se introduce entre 4-6 m

Anexo 1. Características de los estudios evaluados por temas (cont.)

Autor; año; ámbito. Diseño	Muestra población	Exposición/comparación	Medida principal/resultados	Comentarios
Santorelli 2014 ²² Reino Unido ECP	n = 1326 RN varias etnias	Etnia (507 británicos, 646 pakistaníes), LM, Inicio AC, sólidos antes de 17 sem	IMC (Z-score) a los 3 a; diferencias en británicos + pakistaníes Cambio LM a LF antes frente a inicio AC: -0,07 (-0,30 a 0,15), 394 (39,3%) Mantenimiento LM con AC frente a no: -0,06 (-0,26 a 0,14), 324 (32,3%)	No diferencias No evalúa el efecto de la AC 4-6 m
Santos 2006 ²³ Brasil ECP	n = 596 niños	Comparan añadir cereales a la leche materna o artificial entre los 3 y 6 m de vida (n = 266) frente a no hacerlo (n = 330)	Peso y talla, peso/edad y talla/edad y peso/talla estandarizados a 12 m y 4 a A 12 m: peso +160 g (9 a 312), talla +0,54 cm (0,14 a 0,93) más, peso Z-score +0,15 (0,01 a 0,29) A los 4 a: peso +271 g (-58 a 600), talla +0,51 (-0,09 a 1,11), peso Z score 0,12 (-0,34 a 0,10)	No diferencias a 4 a Controla parámetros de confusión. Estudio basado en encuesta (Sesgo de información)
Sun 2016a ²⁴ Australia ECR (ET)	n = 3153 Niños 1 año (±3 m)	Inicio de AC (sólidos)	IMC Z-score >2, a 9-15 m: Inicio AC <4 m 9/95, 4 m 38/566, 5 m 40/1019, 6 m 40/1151, ≥7 10/125 LME 4-5 m frente a LME <1 m ORa 0,37 (0,22 a 0,60); AC (sólidos) ≤4 m frente a 5-6 m ORa 1,75 (1,10 a 2,80); ≥7 m frente a 5-6 m ORa 2,64 (1,26 a 5,54);	Inicio sólidos 4 m o ≥7 frente a 5-6 m mayor riesgo de IMC Z-score >2
Diabetes				
Differding 2020 ⁴⁴ USA ECP	n = 67 (parejas madre/hijo)	AC precoz (3 m; n = 18) frente a tardía (> 6 m; n = 49)	Índices de diversidad y medidas de cantidad de microbiota intestinal a los 3 y 12 meses de vida son significativamente mayores en niños con AC antes de 3 meses Cantidad de AGCC en heces a los 3 m de vida: sin diferencias Cantidad de AGCC en heces a los 12 meses de vida: cantidad significativamente mayor en niños con AC antes de 3 meses	El inicio de la AC antes de los 3 m de vida influye en la calidad y cantidad de flora microbiota intestinal
Frederiksen 2013 ²⁵ USA ECP (pacientes de Norris 2003 y 2005)	1835 RN HLA de riesgo o familiar DTI	Inicio AC (sólidos) <4, >6 m frente a 4-6 m	DTI 8 a: AC <4 (28/791) frente a 4-6 m HR 1,91 (1,04 a 3,51); AC >6 (7/122) frente a 4-6 m HR 3,02 (1,26 a 7,24) DTI 8 a: LM al inicio gluten (17/782): HR 0,47 (0,26 a 0,86)	Mayor riesgo de DTI si AC >6 m frente a 4-6 m y menor si LM al inicio de gluten
Norris 2003 ²⁶ USA ECP	n = 1183 RN HLA de riesgo o padres DTI	Inicio de cereales con/ sin gluten, leche vaca; LM al inicio	Anticuerpos anti-islotos anuales hasta los 9 a o DTI (34/1183) Gluten ≥7 m (9/289) frente a 4-6 m (6/169): HRa 5,36 (2,08 a 13,77) LM al inicio gluten (15/600): HRa 0,50 (0,25 a 0,99)	Inicio cereales a la vez que LM menor riesgo de DTI (imprecisión)
Savilahti 2009 ²⁷ Finlandia ECP	6209 RN sanos niños	Edad inicio de FI y AC	DTI 12 a: verduras <3,9 m frente a >3,9 m: 11/2330 frente a 22 (2710) OR 0,72 (0,44 a 1,17) DTI 12 a: cereales <5,01 m frente a >5,01 m: 17/3008 frente a 13/1671, OR 0,88 (0,64 a 1,21)	No diferencias
Virtanen 2011 ²⁸ Finlandia ECP	6069 RN HLA de riesgo DTI	Inicio FI y AC	Autoinmunidad pancreática: Tubérculos <3 frente a 3-4 frente a >4 m 48/1163 frente a 154/3376 frente a 35/1091, HR <3 frente a >4 m 1,75 (1,11 a 2,75), 3-4 m frente a >4 m 1,79 (1,22 a 2,62); Cereales con gluten: <3 frente a 3-4 frente a >4 m 31/968 frente a 145/3189 frente a 59/1387, HR <3 frente a >4 m 0,94 (0,60 a 1,48), 3-4 m frente a >4 m 1,31 (0,95 a 1,81)	No evalúa AC >6 m
Ziegler 2003 ²⁹ Alemania ECP	1610 RN de padres con DTI	Duración LME y edad inicio gluten	Autoinmunidad pancreática a 8 a: LME-6 7/102 frente a LME 3-6 m 32/523, HR 1,2 (0,5 a 2,8) Inicio Gluten >6 m 43/751 frente a 3-6 m 18/385, HR 1,2 (0,7 a 2)	No diferencias

Anexo 1. Características de los estudios evaluados por temas (cont.)

Autor; año; ámbito. Diseño	Muestra población	Exposición/comparación	Medida principal/resultados	Comentarios
Enfermedad celiaca				
Szajewska 2015⁴ RS de ECP	19 EO y 2 ECA (Vriezinga 2014 ³⁰)	Inicio gluten precoz/ tardío, LM al inicio del gluten frente a no	Enfermedad celiaca 5-6,8 a LM al inicio del gluten 211/27.096 frente a 478/19.800; OR 1,51 (1,18 a 1,93), 3 EC, I ² 0%; no efecto global (OR 0,88 [0,52 a 1,51], 7 estudios; I ² 89%); estudios CC efecto inverso OR 0,51 (0,34 a 0,77), 4 estudios; n = 1959; I ² 58% Gluten 4-6 m frente a >6 m: 305/45163 326/45153, OR 1,14 (0,75 a 1,75), 3 EC, I ² 82%; I ET (Ivarsson 2013) efecto inverso	No diferencias edad gluten en EC, LM al inicio gluten inconsistente Calidad (GRADE) muy baja (observacionales, alto riesgo sesgo y evidencia indirecta)
Vriezinga 2014³⁰ PreventCD Europa/Israel ECA	n = 944 RN DQ2/DQ8 o familiar 1º grado	Gluten 4-6 m (n = 475) frente a Placebo (n = 469)	Autoinmunidad celiaca 5 a: 14% frente a 12,1%, HR 1,14 (0,76 a 1,73) Enfermedad celiaca (biopsia) 5 a: 13,5% frente a 10,6%, HR 1,23 (0,79 a 1,91)	No diferencias Calidad (GRADE) alta (experimental, no sesgos) *Aplicable a población de riesgo
Infecciones				
Khadivzadeh 2004³¹ Irán ECP	n = 193 RN sanos de centros de salud	LME -6 m (n = 98) frente a AC-4-6 m (n = 95)	GEA (≥1 a 4-6 m): 11/98 frente a 26/95, RR 0,41 (0,21 a 0,78) IRA (≥1 a 4-6 m): 23/98 frente a 33/95, RR 0,68 (0,43 a 1,06)	LME menos GEA
Kramer 2003³² Bielorrusia ECP anidado en ECA	n = 3483 RN a término	LME -6 m (621) frente a AC-4-6 m (2862)	GEA (≥1 a 12 m): 31/621 frente a 213/2862, RR 0,67 (0,46 a 0,97),	Menos GEA en LME -6 m
Nigatu 2019¹⁷ Etiopía ECP	n = 2433 lactantes <6 m	Compara niños con LME <3 m con LME <4 m y LME 6 m	Morbilidad (diarrea, fiebre e IRA) LME <4 m OR: 1,66 (1,13 a 2,43) LME 4-6 m OR: 2,15 (1,48 a 3,11) LME-6 disminuye un 26% el riesgo de morbilidad	Encuesta a las madres dieta últimas 24 horas (fiabilidad dudosa) Poco aplicabilidad a nuestro medio (Etiopía)
Oddy 1999³³ Australia ECP anidado en ECA	n = 510	LME-6 m (246) frente a AC-4-6 m (264)	IRA (≥1 a 12 m): 179/246 frente a 179/264, RR 1,07 (0,96 a 1,2]	No diferencias
Rebhan 2009³⁴ Alemania ECP	RN sanos (n = 1901)	LME ≥6 m (n = 475) frente a LM ≥4 m (n = 870) frente a LF/ LM <4 m (n = 619). No datos de AC	Infecciones gastrointestinales ≥1 episodio a los 9 m LME ≥6 m frente a LM ≥4 m frente a LF/LM <4 m: 97/475 (20,4%) frente a 244/870 (28%) frente a 173/619 (27,9%); OR LME 6 m frente a LF/LM <4 m: 0,6 (0,44 a 0,82); OR LME 6 m frente a LM ≥4 m: 0,65 (0,50 a 0,86); OR LM ≥4 m frente a LF/LM <4 m: 0,94 (0,74 a 1,21)	Menos GEA en LME- 6 m No analizan el efecto de tipo de AC
Rippey 2020³⁵ USA ECR	n = 2794 (de 0 a 6 meses) LM, LF y l. mixta	AC antes (n = 1470) frente a después (n = 1324) 6 m Separa resultados por tipo de lactancia (LME 22% frente a 47%)	AC <6 m ajustado por covariables y tipo de lactancia aumenta el riesgo (menos ingreso el resto referido a 1-2 sem previas) de estreñimiento (4 frente a 0,66%; p = 0,003), diarrea (7,6 frente a 4,5%; p <0,001), fiebre (11,2 frente a 7,8%; p = 0,024), tos o sibilancias (17,9 frente a 13,5%; p <0,001), rinitis (31 frente a 27%; p <0,001), hospitalización (2,7 frente a 2,83%; p = 0,0333), uso de antibióticos (8,3 frente a 5,3%; p = 0,008) y otros fármacos (p = 0,010)	EO basado en encuestas a los padres (sesgo de información) con información retrospectiva (1-2 sem previas)

Anexo 1. Características de los estudios evaluados por temas (cont.)

Autor; año; ámbito. Diseño	Muestra población	Exposición/comparación	Medida principal/resultados	Comentarios
Prematuros				
Gupta 2017 ³⁶ India ECA	n = 373 Prematuros	Inicio AC 4 m (n = 184) frente a 6 m (n = 189)	Peso Z-score (12 m) medias -1,6 (DE 1,2) frente a -1,6 (DE 1,3), DM 0,005 (-0,24 a 0,25) IMC Z-score (12 m): medias -1,0 (DE 1,0) frente a -0,9 (DE 1,1); p = 0,561 Longitud Z-score (12 m): medias -1,6 (DE 1,2) frente a -1,6 (DE 1,3); p = 0,491 Ingresos a los 12 m: 18% frente a 9%; 2,5 frente a 1,4 ingresos/100 lactantes/mes; RDI 1,8 (1,0 a 3,1)	No diferencias en crecimiento
Spiegler 2015 ³⁷ Alemania ECP	n = 682 Prematuros (de 3580 supervivientes)	Inicio de AC	Introducción AC más precoz a menor edad gestacional Por cada mes retraso inicio AC (verduras): Peso Z-score (2 a) -0,1 (-0,02 a -0,2), equivale 0,4 cm; Talla Z-score (2 a): -0,1 (-0,02 a -0,2), equivale a 100 g	Retraso inicio AC en prematuros menor peso y talla a 2 a
Vissers 2018 ⁵ Holanda RS	CI: Incluir solo RN pretérmino 3 ECA (Marriott 2003, Morgan 2004, Gupta 2017) y 2 ECP (Spiegler 2015, Sun 2016b)	Relación entre edad introducción de AC y parámetros nutricionales y morbilidad Marriott 2003 y Morgan 2004 no comparan inicio AC 4-6 m frente a posterior Sun 2016b no presenta en el artículo los datos de prematuros	2 ECA: no diferencias entre edad AC e IMC al año de vida 1 ECA: AC a las 13 sem de vida aumenta la velocidad de crecimiento con significación estadística pero mínima importancia clínica (4,9 mm/sem frente a 5,1 mm/sem) 1 ECP: por cada mes que se retrasa la AC (<3,5 meses de edad corregida) disminuye en 0,1 puntos el z-score de peso y talla a los 2 años. 1 ECP: no encuentra diferencias	Los 2 EO y uno de los ECA tienen riesgo de sesgo alto. Heterogeneidad importante (no permite metanálisis)
Yrjänä 2018 ³⁸ Finlandia ECR	n = 646 Niños término y posttérmino	Edad introducción AC y aparición de alergias o dermatitis atópica (DA)	Los niños pretérminos inician antes de AC que los niños a término, sin embargo, esa introducción no aumenta el riesgo de alergia o DA	Estudio retrospectivo basado en registros médicos Calidad moderada-baja
Otros estudios				
Fauzia 2019 ³⁹ Indonesia ECR	n = 165 Niños de 3-5 años	Relación entre edad de inicio de AC y aparición de caries	Diferencia de medias entre índice de caries anterior AC >6 m: 2 (min. 0, máx. 44), p = 0,001 AC <6 m: 12 (min. 0, máx. 48) Diferencia de medias entre índice de caries anterior AC >6 m: 2,5 (min. 0, máx. 40); p = 0,041 AC <6 m: 5 (min. 0, máx. 40)	El inicio de AC en <6 m se relaciona con una mayor prevalencia de caries anterior y posterior a los 3-5 años
Specht 2018 ⁴⁰ Dinamarca ECP	n = 236 RN sanos	Relación duración LME y hábitos dietéticos ("picoteo", ingesta de verduras, etc.) a los 2-6 años.	El "picoteo" es menos frecuente en niños con LME-6 frente a LME 0-1 mes con OR: 0,35 IC 95 de 0,16 a 0,76, p = 0,008 (análisis ajustado) Los niños que han tenido LME de 6 a 10 m tienen una mayor ingesta de verduras diaria a los 2-6 años con p = 0,04	E. observacional por encuesta dietética Calidad moderada

Intervalo de confianza del 95% salvo que indique otra cosa.

a: años; AC: alimentación complementaria; DA: dermatitis atópica; DTI: diabetes tipo 1; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECP: estudio de cohortes prospectivo; ECR: estudio de cohortes retrospectivo; EO: estudio observacional; ET: estudio transversal; Hb: hemoglobina; HCM: Hb corpuscular media; Hct: hematocrito; HR: hazard ratio; HRA: hazard ratio ajustado; IC 95: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; IRA: infección respiratoria aguda; GEA: gastroenteritis aguda; LF: lactancia con fórmula infantil; LFP: lactancia con fórmula predominante; LM: lactancia materna; LME: lactancia materna exclusiva; LME-6: lactancia materna exclusiva 6 meses; LMP: lactancia materna predominante; LV: leche de vaca; m: meses; máx.: máximo; mín.: mínimo; n: tamaño muestral; OR: odds ratio; PPZn: protoporfirina eritrocitaria; RN: recién nacido; VCM: volumen corpuscular medio; Zpm: cambio de puntuación Z por mes.

Anexo 2. Valoración GRADE; intervención evaluada: LM exclusiva 6 meses frente a inicio de AC entre los 4-6 meses.

Nº Estudios	Diseño	Sesgos	Limitaciones				Resumen de resultados			Calidad final	Importancia
			Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión	Otras	Nº pacientes	Riesgo basal	Efecto		
								Efecto relativo o absoluto (IC 95)			
Comparación: LM exclusiva 6 meses frente a inicio de AC entre los 4-6 meses											
Medida de resultado: ferritina (µg/l) a los 6 meses											
2 ^{6,9}	ECA	-I			-I		239		DM -21,32 (-36,05 a -6,5)*	Baja	Importante
Medida de resultado: ferritina <10-15 (µg/l) a los 6 meses											
3 ^{6,10,11}	ECA/ECP	-I	-I				238	18,8%	OR 1,60 (0,41 a 6,23)*	Muy baja	Importante
Medida de resultado: hemoglobina (g/dl) a los 6-12 meses											
4 ^{6,9,11}	ECA/ECP	-I	-I				203		DM +0,01 (-0,45 a +0,47)*	Muy baja	Importante
Medida de resultado: ganancia de peso mensual al 6.º mes (g/mes) en países en vías de desarrollo											
2 ¹	ECA	-I					265		DM +20,78 (-21,99 a +63,54)	Baja	Importante
4 ¹	ECP	-I					1803		DM -10,1 (-27,68 a +7,48)	Muy Baja	Importante
Medida de resultado: ganancia de peso mensual al 12.º mes (g/mes) en países en vías de desarrollo											
2 ¹	ECA	-I					233		DM -2,62 (-25,85 a +20,62)	Baja	Importante
Medida de resultado: ganancia de peso mensual al 6.º mes (g/mes) en países desarrollados											
4 ¹	ECP	-I					4388		DM -7,95 (-31,84 a +15,93)	Baja	Importante
Medida de resultado: duración del sueño (minutos)											
1 ¹⁴	ECA	-I		-I			1225		DM 16,6 (7,8 a 25,5)	Baja	Importante
Medida de resultado: diabetes tipo I a los 8 años en niños de riesgo											
1 ²⁵	ECP	-I					1835	5,7%	HR 3,02 (1,26 a 7,24)	Muy baja	Crítica
Medida de resultado: autoinmunidad pancreática a los 8 años en niños de riesgo											
1 ²⁹	ECP	-I					1610	5,7%	HR 1,2 (0,7 a 2)	Muy baja	Importante
Medida de resultado: enfermedad celíaca <6,8 años											
3 ⁴	ECP	-I	-I				90316	0,7%	OR 0,87 (0,57 a 1,33)	Muy baja	Crítica
Medida de resultado: enfermedad celíaca 5 años en población de riesgo											
1 ³⁰	ECA						944	10,6%	OR 0,81 (0,52 a 1,26)	Muy Alta	Crítica
Medida de resultado: gastroenteritis/diarrea (≥1) aguda a los 6 meses											
1 ³¹	ECP	-I					193	11,2%	RR 0,41 (0,21 a 0,78)	Muy baja	Importante
Medida de resultado: gastroenteritis/diarrea (≥1) aguda a los 12 meses											
1 ³²	ECA	-I					3483	4,9%	RR 0,67 (0,46 a 0,97)	Moderada	Importante

*ESTIMACIONES REALIZADAS PARA ESTA REVISIÓN. EN NEGRITA ESTIMACIONES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS. VER PIE DE ANEXO 1 PARA EL SIGNIFICADO DE LAS ABREVIATURAS.