

ARTÍCULO
ORIGINAL

M^a Ángeles Calzado Agrasot,
Antonio Pereda Pérez,
M^a Dolores Gómez-Ruiz,
Juan Córdoba Cotijo,
Francesc Asensi Botet

Hospital La Fe. Valencia. España

Hepatitis C en la infancia. Revisión de 41 casos en el Hospital Infantil La Fe (Valencia, España) atendidos en los últimos 15 años

RESUMEN

Justificación: La infección por el virus de hepatitis C (VHC) es un problema importante de salud pública por su elevada prevalencia global y su repercusión clínica a medio o largo plazo. Es preciso el diagnóstico precoz para su adecuado seguimiento y control, que permita la detección de pacientes con VHC crónica de evolución más rápida, susceptible de tratamiento.

Material y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo mediante revisión de expedientes clínicos de los 41 pacientes diagnosticados con infección por VHC, desde 1990 hasta 2004, controlados en consultas externas de Gastroenterología y Enfermedades Infecciosas del Hospital Infantil La Fe.

Resultados: Desde el año 1990, se diagnosticaron con VHC crónica 41 niños. En 35 (85.3%) la transmisión fue vertical y en 6 (14.7%) fue horizontal. De los niños infectados por transmisión vertical, 21 (60%) eran hijos de madre con VHC y VIH (virus de inmunodeficiencia humana), serorrevirtiendo 12 (34.2%). En 21 pacientes de estos 35 con VHC de transmisión vertical, la madre había sido consumidora de drogas por vía parenteral y coexistía en 17 de estos 21 (80.9%) infección por VIH materna. Hubo 10 niños nacidos por cesárea, hecho que no influyó en su desarrollo posterior. Todos los pacientes cuya madre estaba coinfestada por VIH presentaron carga viral durante todo el seguimiento (entre 5 y 13 años de seguimiento, mediana: 8). En 7 niños (20%) se produjo negativización del RNA. Se realizó genotipo viral en 21 niños (51.2%) y fue genotipo 1 en 15 de ellos (71.4%), genotipo 3 en 3 (14.2%) y genotipo 4 en 3 (14.2%). Se realizó biopsia a 17 niños (41.4%) que presentaban, según índice de Knodell, inflamación mínima en 11 casos (64.7%), leve en 4 (23.5%) y grave en 2 (11.7%). Hubo 3 niños que recibieron tratamiento con interferón; en 2 de ellos se tuvo que retirar por aparición de marcadores de autoinmunidad y desarrollo de hepatitis autoinmune, y el otro sufrió recaída posterior tras haber negativizado la carga viral. Siete niños (17%) no presentaron disfunción hepática hasta el momento de terminar el estudio, 32 (78%) presentaron disfunción leve y 2 (4.9%) fallecieron. Desde 1997 hasta 2004, hubo 42,608 partos; de ellos, 65 madres presentaban VIH + VHC, y 272 VHC. La transmisión vertical de VHC se produjo en 5.8% en el primer grupo y en 2.9% en el segundo.

Conclusiones: Hay mayor riesgo de adquirir infección por VHC, mediante transmisión vertical, en hijos de madres coinfestadas con VHC y VIH, exadictas a drogas por vía parenteral. La infección no provoca enfermedad importante en la infancia. Se observó que la carga viral de VHC fue positiva en todos los niños coinfestados por VIH, probablemente por alteración inmunitaria.

Palabras clave: hepatitis C, pediatría, diagnóstico precoz

ABSTRACT

Justification: Hepatitis C is an important public health problem due to its high prevalence and long-term consequences. Early diagnosis is necessary for suitable assistance, follow-up and illness control.

Material and methods: Descriptive and retrospective study of 41 patients diagnosed from 1990 to 2004 controlled in Gastroenterology and Infectious Diseases outpatient departments.

Results: Since 1990, vertical transmission was evident in 35 children (85.3%) and horizontal transmission in 6 children (14.7%). In the first group there were 21 children (60%) from HIV coinfected mothers, 12 of whom (34.2%) seroreverted. Drug addiction was found in 21 mothers (60%), 17 of them (80.9%) HIV coinfected. Ten children (28.5%) were born by cesarean section, without differences in their subsequent evolution. In December 2005, RNA was not detected in 7 children (20%). All the HIV coinfected patients remain RNA positive. Viral genotyping was carried out in 21 children (51.2%). Genotype 1 was found in 15 cases (71.4%), genotype 3 in 3 (14.2%) and genotype 4 in 3 (14.2%). Biopsy was carried out in 17 patients (41.4%). According to the Knodell index, minimal

inflammation was found in 13 cases (76.4%), slight inflammation in 4 cases (23.5%) and severe affection in 2 children (11.7%). Three patients received treatment with interferon, although in 2 children was withdrawn due to autoimmunity problems and the other one suffered a relapse. Seven children (17%) had normal hepatic function; slight malfunction was seen in 32 patients (78%) and 2 children (4.9%) died. Since 1997 to 2004, there were 42,608 deliveries; 65 of them were mothers with VIH + VHC and 272 with VHC. VHC vertical transmission was found in 5.8% of the first group and in 2.9% of the second one.

Conclusions: Children of HVC and HIV coinfecting mothers have an important risk of being infected by HCV; overall, if mothers are drug addicted. HCV infection does not induce severe illness in childhood. RNA VHC is always detected in all HIV coinfecting children, probably because of immunity disorders.

Key words: hepatitis C, paediatrics, early diagnosis

INTRODUCCIÓN

La infección por virus de hepatitis C (VHC) es un problema importante de salud pública dada la elevada prevalencia global (2-3%) y su repercusión clínica, ya que es causa frecuente de cirrosis y hepatocarcinoma. En niños, las vías de transmisión fundamentales son la vertical y la parenteral, esta última actualmente en descenso debido al tamizaje que se realiza de este virus en hemoderivados. Es una enfermedad de escasa expresividad clínica, ya que los pacientes permanecen asintomáticos muchos años, descubriéndose o bien por casualidad en analítica rutinaria o en el seguimiento de hijos de madres portadoras de VHC.

En este artículo se realiza una revisión de algunos aspectos de la enfermedad a partir de los expedientes clínicos de los niños con VHC diagnosticados en nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

Todos los hijos de madres con serología VHC nacidos en la Maternidad del Hospital La Fe, donde se atienden todos los partos de riesgo de la comunidad (con una media aproximada de alrededor de 5,300 partos/año), son controlados en estas consultas, extrayéndose serología y RNA por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de virus VHC a los 3, 6, 12 y 18 meses. Se diagnostican con infección aquéllos en los que tras 18 meses de seguimiento persiste o aparece serología positiva en presencia o ausencia de virus VHC. Estos niños se controlan en las consultas externas de Gastroenterología y Enfermedades Infecciosas del Hospital Infantil. Entre 1990 y 2004 se han encontrado 41 niños afectos de VHC y se han recogido datos con respecto al mecanismo de transmisión, carga viral, afectación hepática, genotipo y tratamiento.

Las distintas técnicas de cribado utilizadas desde el año 1992 para la detección de anticuerpos frente al VHC (anti-VHC) por enzimoinmunoensayo (EIA) han ido variando los antígenos del VHC que se emplean con el fin de aumentar tanto la sensibilidad como la especificidad.

En nuestro caso, en el año 1992 se utilizó tanto el EIA de 2^a generación en microplaca de ORTHO-CHIRON, como el MEIA (IMX) de Abbott, también de 2^a generación.

En el año 1993 sustituimos el EIA de 2^a generación de ORTHO por el EIA de 3^a generación, también en microplaca, de INNOGENETICS y posteriormente la versión 2.0 de Abbott por la versión 3.0 tanto para IMX como para AxSYM. En la actualidad se utilizan dos técnicas de EIA, una en microplaca, HCV IV de INNOGENETICS de 4^a generación, y otra por quimioluminiscencia de Bayer (ADVIA-CENTAUR).

Los resultados positivos obtenidos por las técnicas de cribado deben ser confirmados, ya que pueden ser debidos a reacciones inespecíficas. Las pruebas confirmatorias para la determinación de anti-VHC emplean diferentes antígenos absorbidos sobre tiras de nitrocelulosa.

Desde 1992 la técnica confirmatoria que hemos utilizado es INNO-LIA de INNOGENETICS en un principio en su versión INNO-LIA II que utilizaba 4 antígenos distintos de la región *core* del genoma del VHC, así como otros dos, uno de la región que codifica la proteína no estructural NS3 y otro de la proteína no estructural NS4. Posteriormente, se ha ido sustituyendo según aparecieron sucesivas generaciones, el INNO-LIA III que añadía otro antígeno (NS5) y la que se utiliza en la actualidad INNO-LIA IV que consta de dos antígenos distintos de la región *core*, un antígeno de la región E2/NS1, un antígeno de la región NS3, un antígeno de la región NS4 y un último antígeno de la región NS5.

Durante los años 90, el método utilizado en nuestro laboratorio para la detección cualitativa del RNA-VHC consistió en una doble amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mediante el uso de iniciadores derivados de la región 5'UTR del genoma viral.¹ Las reacciones pre-PCR y post-PCR se realizaban separadamente y se tomaron las medidas propuestas por Kwok e Higuchi para evitar la contaminación en las diferentes etapas de la amplificación.²

Para la determinación de la carga viral del VHC se han utilizado dos métodos: a) la prueba del DNA ramificado o bDNA (Quantiplex HCV RNA 2.0-3.0, Chiron Corporation.

Actualmente adquirido y distribuido por Bayer), y b) el Amplicor HCV Monitor Test (Roche). La carga viral se ha expresado para la técnica de bDNA-2.0 en megaequivalentes/ml (Meq/ml), en copias/ml para el Monitor y actualmente en unidades internacionales por mililitro (UI/ml) para ambas.

Las biopsias hepáticas se realizaron mediante punción percutánea, ecodirigidas, por radiólogos expertos en estas técnicas. Las muestras fueron enviadas al laboratorio de Anatomía Patológica donde se realizaron técnicas de tinción Hematoxilina-Eosina y Tricromo de Masson.

El genotipo VHC se determinó mediante el método LiPA (Line Probe Assay). Este método permite la detección de los genotipos 1-6 del VHC mediante la hibridación reversa en tiras de membrana del producto amplificado por PCR con iniciadores derivados de la región 5'UTR del genoma viral.

RESULTADOS

Se calculó la tasa de transmisión vertical desde 1997 hasta 2004. No se disponían de datos de partos de fechas anteriores por estar eliminados de los archivos. Durante ese tiempo hubieron 341 nacimientos de hijos de madres con hepatitis C, de los cuales 12 niños presentaron la infección con posterioridad (3.5%). Del global, 69 fueron de madres coinfectadas por VIH, habiendo adquirido la infección por VHC 4 de ellos (5.8%).

De los 41 pacientes revisados desde 1990, el mecanismo de transmisión fue vertical en 35 (85.3%), mientras que fue horizontal en seis ocasiones (14.7%). De los seis infectados por transmisión horizontal, cuatro adquirieron la infección con anterioridad a 1990, momento en el cual se inició el tamizaje del virus en la población de riesgo, y un año después en embarazadas. Los resultados fueron: un niño afectado por leucemia mieloblástica aguda al año de vida, un prematuro, otro niño intervenido por Enfermedad de Hirschprung (todos ellos transfundidos en una o varias ocasiones) y un paciente que recibió tratamiento con gammaglobulinas por púrpura trombocitopénica inmune. Los infectados con posterioridad a 1990 fueron un paciente intervenido por *ductus arterioso* persistente y comunicación interventricular amplia, y otro niño infectado en intervención (osteotomía 4º dedo) con anestesista afectado por VHC.

De los 35 niños infectados mediante transmisión vertical, en 21 (60%) se comprobó coinfección materna con VIH, habiendo serorevertido el VIH en 12 de ellos (34.2%) durante los primeros 18 meses y persistiendo coinfección VIH+VHC después de ese momento en 9 (25.8%).

En 21 (60%), la madre presentaba antecedente de consumo parenteral de drogas y coexistía infección por VIH en 17 de éstas (80.9%).

Nacieron 10 mediante cesárea (28.5%) indicada por motivos distintos a la infección por VHC (infección por VIH y otros motivos obstétricos) y el resto mediante parto vaginal (71.5%).

En 7 niños, de edades comprendidas entre cuatro y diez años, el RNA en el momento de la revisión (hasta diciembre 2005) fue negativo, persistiendo únicamente anticuerpos positivos. El 100% de los niños coinfectados con VIH presentaron RNA + durante todo el tiempo que duró el estudio.

Se realizó genotipo viral en 21 niños (51.2%, n: 41) y se encontró genotipo 1 en 15 de ellos (71.4%), genotipo 3 en tres (14.2%) y genotipo 4 en tres (14.2%).

Se realizó biopsia en 17 niños (41.4% n: 41) con disfunción hepática (alteración leve de transaminasas con valores de GPT entre dos y diez veces mayor de valores normales) y con intención de tratar. Según índice de Knodell, se estableció inflamación mínima en 11 casos, leve en cuatro y grave en dos. Según grado de fibrosis: estadio 0 en nueve casos, estadio 1 en dos casos, estadio 2 en cuatro y estadio 4 en dos.

Recibieron tratamiento con interferón únicamente tres niños, con duración entre 2 y 12 meses. Uno de ellos presentó marcadores de autoinmunidad (ANA positivos con títulos fluctuantes 1/40 – 1/320) por lo que se suspendió el tratamiento; otra niña durante el tratamiento desarrolló hepatitis autoinmune (anti LKM-1) que le llevó a insuficiencia hepática con necesidad de trasplante hepático posterior; y un último caso que llevó tratamiento con interferón durante 12 meses, pero tras presentar aclaramiento del virus y normalización de transaminasas recayó tras la finalización del tratamiento.

Siete niños nunca presentaron disfunción hepática (no alteración en transaminasas), 26 (74.2%) presentaron disfunción leve (GPT entre dos y diez veces por encima de valores normales) y dos fallecieron, una coinfectada con VIH por cirrosis hepática y otra, ya referida anteriormente, tras fallo hepático por asociación a hepatitis autoinmune.

DISCUSIÓN

Desde 1947 se definieron como hepatitis A y B los dos tipos de infección hepática conocidos hasta el momento. La hepatitis A aparecía de forma aislada o como brote epidémico, siendo de transmisión oral-fecal, mientras que la hepatitis B aparecía de forma aislada transmitiéndose por vía parenteral (hepatitis de las jeringuillas). En la década de los 60 fueron aislados estos virus describiéndose los marcadores serológicos que permiten su diagnóstico. Por entonces se descubrió también la partícula delta asociada siempre con VHB y responsable de las "hepatitis D". Se había observado la existencia de otro virus productor de hepatitis en pacientes que habían requerido transfusión de hemoderivados y que presentaba características dife-

rentes a los virus ya conocidos. En 1975 se decidió definir a estas hepatitis con el término “no A no B”. No fue hasta 1989 cuando se descubrió el virus de la hepatitis C, confirmándose que casi todos los pacientes diagnosticados con hepatitis no A no B presentaban realmente infección por VHC.

En 1991 se introduce el tamizaje de VHC en mujeres embarazadas para detectar posibles transmisiones verticales.

El VHC es un pequeño virus RNA con importante capacidad de mutación. Actualmente se conocen 6 tipos genéticos distintos: 1, 2, 3, 4, 5 y 6, dentro de los cuales hay una serie de subtipos y variabilidades genéticas (quasiespecies) cuya importancia radica, más que en predecir la gravedad de la enfermedad, en la respuesta al tratamiento.³ El genotipo más frecuente en nuestro medio (España) es el 1.

Los virus se introducen en los hepatocitos replicándose en su interior; la inflamación y muerte de estas células se produce más por la respuesta del sistema inmunitario que por la acción del propio virus. Estos virus pasan de células del hígado a la sangre por donde circulan infectando a otras células sanas.

Como mecanismo de transmisión más frecuente encontramos la vía sanguínea mediante dos formas: vertical y parenteral, esta última prácticamente desaparecida, como hemos comentado anteriormente, gracias a la detección de anticuerpos en hemoderivados. También se han descrito por vía sexual y con el uso de cocaína intranasal.

El riesgo de transmisión vertical en nuestro medio es bajo, situándose entre 2 y 5%. En esta revisión, entre 1997 y 2004, se encuentra una tasa de 3.5%. Acorde con los resultados de la revisión (5.8%), este riesgo aumenta en hijos de madres coinfectadas por VIH, multiplicándose según distintos estudios por 4 ó 5; esto parece deberse a que, por la alteración inmunitaria, las mujeres presentan mayor carga viral en el momento del parto. También aumenta el riesgo de transmisión en madres adictas a drogas vía parenteral⁴.

El factor más influyente en la transmisión vertical es la elevada carga viral en el momento del parto.⁵ En los estudios publicados parece ser que fundamentalmente esta transmisión acontece en el momento del parto y que, aunque la transmisión postparto no puede ser excluida, los datos parecen indicar que es rara. Según un estudio realizado por Mok *et al.*, entre 33-50% de las infecciones pueden acontecer intraútero.⁶

La cesárea electiva no está recomendada en mujeres infectadas únicamente por VHC, pero sí lo está en coinfectadas por VIH. Un estudio publicado por Schackman *et al.* concluía que la cesárea puede ahorrar 90 transmisiones de VHC de 2000 nacimientos de niños de madres VHC+VIH en EE UU.⁷ Las cesáreas que se realizaron en este hospital en ningún momento fueron indicadas por este hecho.

No se contraindica la lactancia materna a los hijos de madres VHC, pero sí se advierte del posible riesgo en presencia de grietas o sangrado por el pezón. Se ha detectado virus en leche materna pero, en cualquier caso, la pequeña concentración de virus que se secreta en la leche, asociado al pH ácido gástrico, hacen que la transmisión por este medio sea muy improbable.⁸ En esta revisión no se encontraron datos suficientes en las historias sobre la alimentación al nacimiento en estos niños.

Este tipo de transmisión puede dar infecciones agudas pero en pequeño porcentaje, no objetivadas en ninguno de nuestros pacientes. Un 75-80% evolucionan a la cronicidad, pudiendo llevar a largo plazo a cirrosis hepática y hepatocarcinoma. Esto no suele verse en el periodo de la infancia pero sí en el adulto joven, aunque en nuestra experiencia encontramos un caso de precirrosis a los 7 años en una niña infectada mediante transmisión por hemoderivados.

Habitualmente, al inicio, 90% de los niños presentan elevación de las transaminasas en alguna medida. Los patrones más frecuentes son la disfunción continuada o fluctuaciones con valores normales. La tendencia en los niños es a la normalización de las transaminasas, manteniéndose normales aunque la infección persista.⁹ En esta revisión se encuentra como más frecuente una disfunción leve, en ocasiones fluctuante.

La carga viral también fluctúa sin guardar relación con la elevación de las transaminasas ni el daño histológico.

La biopsia hepática muestra en aproximadamente 75% de los casos afectación muy leve, siendo el resto afectación moderada con un pequeño porcentaje de afectación grave. Nuestros resultados son similares a este respecto.

En alrededor de 7% de niños con hepatitis C crónica se encontró asociación con antiLKM-1 positivo asociado con hepatitis autoinmunes, no quedando claro si la asociación es con el propio virus. En esta revisión se encontraron 2 casos de asociación, uno que obligó a la retirada del tratamiento con interferón, y otra niña que desarrolló una hepatitis autoinmune asociada que llevó a fallo hepático.

El diagnóstico se basa en la determinación de anticuerpos anti-VHC por técnicas de enzimoinmunoanálisis (ELISA) y confirmada por radioinmunoanálisis y la determinación del virus en sangre mediante técnicas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa); si se detecta, es importante cuantificarlo para establecer la carga viral.

Actualmente, la presencia de anticuerpos indica únicamente la existencia de contacto con el virus, no la existencia de infección activa, al contrario de la determinación del virus en sangre que siempre indica infección.

El objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica es intentar modificar la historia natural de la enfermedad. Podemos encontrar tres tipos de respuesta: 1) respuesta óptima, que consiste en la eliminación del virus en sangre, normalización

de las transaminasas en sangre y regresión de las lesiones histológicas; 2) respuesta incompleta, consiguiendo normalización bioquímica pero con la persistencia del virus en sangre; 3) una simple mejoría transitoria de síntomas.

El criterio de inclusión principal para recibir tratamiento es la demostración de infección crónica; hay que tener en cuenta que en la infección perinatal puede haber aclaramiento, incluso tres años después del inóculo. También es necesario comprobar la existencia de disfunción hepática con elevación de transaminasas continua o fluctuante, y la realización de biopsia hepática para valorar la lesión histológica.¹⁰

Si las transaminasas son normales inicialmente, no se da tratamiento. Si hay alteración en transaminasas, se realiza genotipo; si es genotipo no 1, se da tratamiento durante 24 semanas, y si es genotipo 1, se hace biopsia hepática. Tras biopsia, si encontramos una hepatitis no activa, no se da tratamiento; en cambio, si encontramos actividad histológica, se da tratamiento durante 48 semanas.

Inicialmente se proponía monoterapia con interferón, no siendo efectiva en nuestra experiencia aunque han sido tratados únicamente tres niños, en dos de ellos tuvo que ser retirado. En Estados Unidos, la única terapia aprobada por la FDA en niños es la terapia combinada de interferón pegilado y ribavirina. No existen terapias seguras establecidas en niños menores de 3 años. En nuestro país no está aprobada, siendo utilizada únicamente en ensayos clínicos, aunque parece que con resultados prometedores. El mecanismo de actuación del interferón consiste en la degradación intracelular del RNA viral con inhibición de la traducción de este RNA, además de que activa el sistema inmune para el reconocimiento viral. El que sea pegilado hace que aumente su vida media por la unión covalente de una molécula de polietilenglicol a la proteína. La ribavirina posee un mecanismo de acción desconocido, postulándose una posible acción inmunomoduladora.

La duración del tratamiento son 48 semanas si son pacientes con genotipo 1, ya que tienen peor respuesta, y 24 semanas en los demás casos.

Como efectos secundarios más frecuentes encontrados con el interferón se han observado: fiebre, mialgias, neutropenia y retraso del crecimiento, recuperándose peso y talla tras finalizar el tratamiento. Con la ribavirina se ven afectaciones hematológicas como anemia hemolítica, neutropenia y trombocitopenia.

Como factores predictivos de respuesta se encuentra el genotipo no 1, niveles menores de carga viral y respuesta virológica precoz.

En resumen, se encontró mayor riesgo de adquirir infección por VHC mediante transmisión vertical en hijos de madres coinfecadas con VHC y VIH, ex adictas a drogas, por vía parenteral. Se observó que la carga viral de VHC fue positiva en todos los niños coinfecados por VIH, probablemente por alteración inmunitaria. La infección no provoca enfermedad importante en la infancia, objetivable en estos niños, a excepción del caso asociado con hepatitis autoinmune.

REFERENCIAS

1. Mantero G, Zonaro A, Albertini A, Bertolo P, Primi P. DNA enzyme immunoassay: General method for detecting products of polymerase chain reaction. *Clin Chem* 1991;37:422-429.
2. Kwok S, Higuchi R. Avoiding false positives with PCR. *Nature* 1989; 339:237-238.
3. Pollack H, Hou Z, Hughes AL, Borkowsky W. Perinatal Transmission and Viral Evolution of Hepatitis C Virus Quasispecies in Infants Coinfected With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:890-9.
4. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36:106-13.
5. Ferrero S y col. Prospective study of mother to infant transmission of hepatitis C virus: a 10 year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82:229-234.
6. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005;90:156-160.
7. Schackman BR, Oneda K, Goldie SJ. The cost-effectiveness of elective Cesarean delivery to prevent hepatitis C transmission in HIV-coinfected women. *AIDS* 2004;18:1827-34.
8. Newell ML, Pembrey L. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *Drugs of Today* 2002;38:321-327.
9. Delgado-Borrego A, Jonas MM. Treatment Options for Hepatitis C Infection in Children. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004;7:373-379.
10. Jara Vega P. Hepatitis crónica por VHC. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Editorial Ergon. 2004. 281-289.