

Tratamiento médico y soporte nutricional del paciente con enfermedad colestática crónica

A.J. Carbajo Ferreira^a y J. Manzanares López-Manzanares^b

^aCentro de Salud Reyes Magos. Alcalá de Henares. Madrid. ^bSección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad colestática en el niño es causada por un grupo heterogéneo de enfermedades con pronóstico diverso. En la evaluación diagnóstica del niño con colestasis, actualmente se identifica la etiología responsable en la gran mayoría de los casos. Una vez identificada la causa existen varias posibilidades terapéuticas¹:

1. *Tratamiento específico.* Sólo es posible en un pequeño número de enfermedades (p. ej., restricción de la ingesta de galactosa en la galactosemia).

2. *Tratamiento quirúrgico.* Puede ser curativo (coledocolitiasis, trasplante hepático en el déficit de α_1 -antitripsina) o paliativo (hepatoportoenterostomía en la atresia biliar).

3. *Tratamiento inespecífico médico y nutricional.* Es un tratamiento sintomático orientado a mejorar el flujo biliar y a prevenir o tratar las consecuencias médicas o nutricionales de la colestasis crónica. La mayoría de los pacientes con colestasis se benefician de este tratamiento sea cual sea la enfermedad causal. En la presente revisión nos referiremos en exclusiva a estos tratamientos médicos y nutricionales.

Fisiopatología de la colestasis (fig. 1)

La colestasis se define como una reducción del flujo biliar y lleva consigo: *a*) menor concentración de sales biliares en el intestino proximal, lo que da lugar a una malabsorción de grasa, calcio y vitaminas liposolubles; *b*) retención de sustancias normalmente eliminadas por la bilis como ácidos biliares y colesterol; *c*) daño hepático progresivo con cirrosis biliar, hipertensión portal y fallo hepático. Se ha descrito una resistencia a la acción de la

hormona de crecimiento (GH) con niveles altos de GH y bajos de IGF-1. Como consecuencia de estos mecanismos fisiopatológicos, los pacientes pueden presentar malnutrición, retraso de crecimiento, prurito, osteopenia, déficit vitamínicos e hiperlipemia¹⁻³.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL

La malnutrición es muy frecuente en los niños con colestasis crónica, sobre todo cuando la enfermedad se manifiesta desde el período de lactante⁴. El origen de la misma es multifactorial⁵⁻⁷:

1. Malabsorción de grasa, vitaminas liposolubles, calcio y magnesio.

2. Disminución de la ingesta calórica debido a anorexia o a dificultades mecánicas (compresión por visceromegalia o ascitis a tensión).

3. Aumento de los requerimientos energéticos por infecciones intercurrentes, sangrado gastrointestinal y estado hipercatabólico.

4. Déficit de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA), como consecuencia de la malabsorción de grasa, alteración del metabolismo hepático, aumento de la peroxidación lipídica y disminución de la ingesta⁸.

En la evolución de los niños con enfermedad colestática grave puede estar indicado el trasplante hepático. Se ha descrito que la malnutrición influye de forma negativa en el pronóstico del niño trasplantado (mayores tasas de infección, más complicaciones quirúrgicas y mayor mortalidad)⁹.

De lo expuesto se deduce fácilmente que la nutrición es un aspecto importante en el manejo de estos pacien-

Correspondencia: Dr. A.J. Carbajo Ferreira.
Centro de Salud Reyes Magos.
Avda. Reyes Magos, s/n. 28806 Alcalá de Henares. Madrid. España.
Correo electrónico: jcarbajo@saludalia.com

Recibido en octubre de 2002.

Aceptado para su publicación en octubre de 2002.

tes. Los objetivos del tratamiento nutricional son: prevenir deficiencias nutricionales, conseguir un desarrollo ponderoestatural adecuado y mejorar el pronóstico del trasplante hepático en aquellos pacientes que lo precisen.

Energía

Se debe aportar una dieta hipercalórica (125-150 % de las calorías recomendadas para la edad). Esta ingesta se puede obtener aumentando el volumen de la fórmula láctea o añadiendo suplementos: dextrinomaltosa o triglicéridos de cadena media (MCT).

A causa de la anorexia y del aumento de los requerimientos, en ocasiones la alimentación por vía oral es insuficiente y se debe considerar la alimentación enteral nocturna por sonda nasogástrica o gastrostomía. En un pequeño número de pacientes puede ser necesaria una alimentación parenteral para mantener un aporte calórico adecuado, sobre todo en aquellos que no toleran los elevados aportes enterales que precisan o cuando aparecen complicaciones, como hemorragia gastrointestinal. Debido a que el hígado colestático retiene cobre y manganeso se recomienda eliminar esos minerales de las fórmulas parenterales si las concentraciones séricas de los mismos son normales o elevadas. El soporte nutricional enteral o parenteral debe ser más intensivo en aquellos niños en

espera de trasplante para conseguir que lleguen a la cirugía con el mejor estado nutricional posible^{1,2,10-12}.

Proteínas

La ingesta proteica debe ser de 2-3 g/kg/día. Con este aporte se puede compensar el estado hipercatabólico y mejorar el crecimiento. Sólo en caso de encefalopatía hepática, situación clínica poco frecuente en niños, debe restringirse la ingesta de proteínas a 0,5-1 g/kg/día.

Con los conocimientos actuales no se recomienda el empleo rutinario de suplementos de aminoácidos de cadena ramificada en los niños con colestasis crónica. Sólo estarían indicados en un grupo muy seleccionado de pacientes con insuficiencia hepática y desequilibrio del perfil sérico de aminoácidos^{5,10}.

Lípidos

El 30-50 % del aporte lipídico debe ser en forma de MCT, que se absorben bien en situaciones de colestasis porque son transportados directamente a la circulación portal sin necesitar de la formación de micelas en la luz intestinal. Estas dietas con fórmulas ricas en MCT deben contener también PUFA en cantidades que representen al menos el 10 % de la ingesta calórica para evitar deficiencias^{5,8,13}.

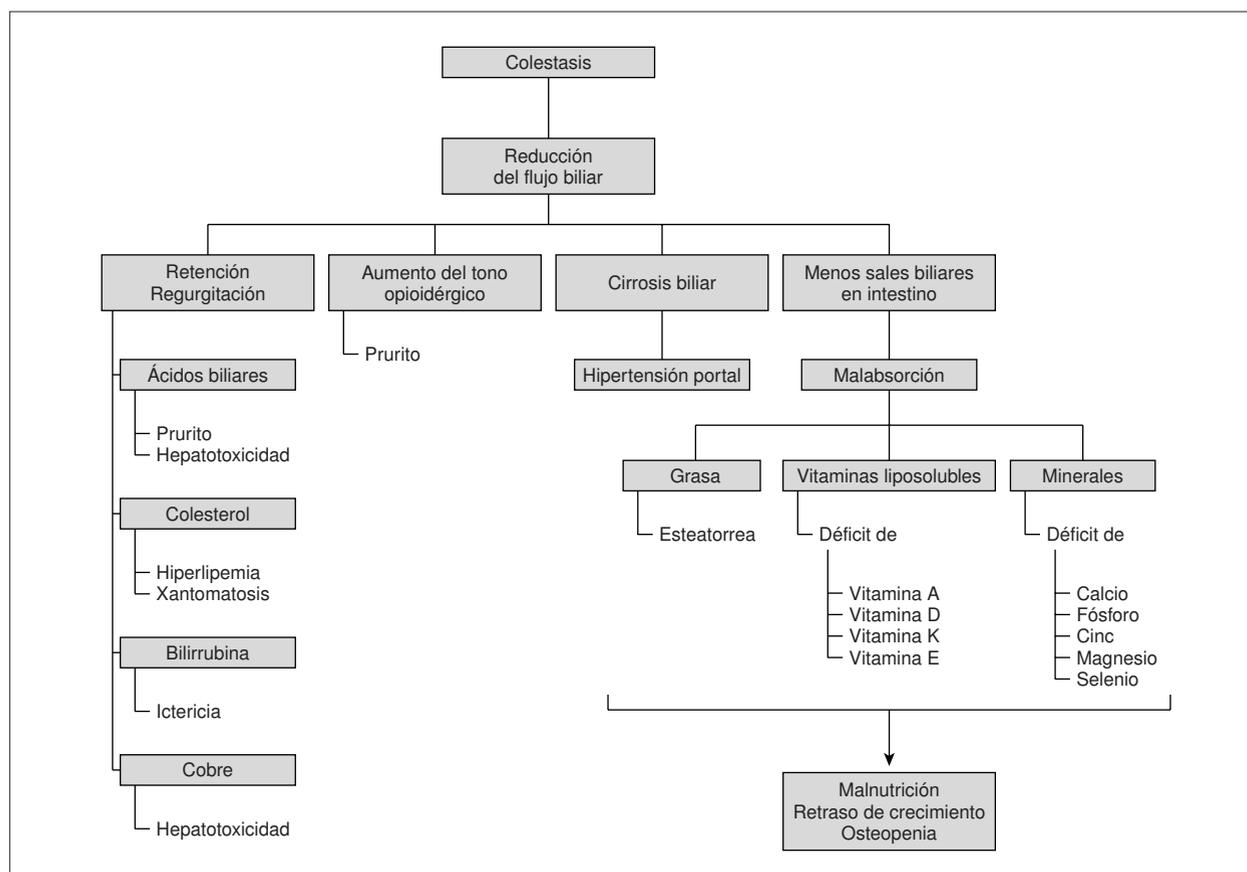


Figura 1. Fisiopatología de la colestasis.

Vitaminas liposolubles

Los pacientes con colestasis están particularmente predisuestos al déficit de vitaminas liposolubles. Se recomiendan de forma empírica unas determinadas dosis de vitaminas que se muestran en la tabla 1. Estas dosis deben ser ajustadas en cada paciente según la situación clínica y monitorización analítica (tiempo de protrombina para la vitamina K y valores séricos de las vitaminas A, D y E).

Vitamina A

En la enfermedad hepática colestática se han descrito varias alteraciones del metabolismo de la vitamina A. La falta de flujo biliar ocasiona malabsorción y depleción de los depósitos de esta vitamina. Si hay malnutrición, deficiencia de cinc o disminución de la función sintética hepática, la secreción de proteína transportadora del retinol (RBP) puede estar disminuida y esto conduce a valores plasmáticos bajos de vitamina A y a una alteración de la liberación de la misma en los órganos diana¹⁴.

El déficit de vitamina A ocasiona xeroftalmía, queratomalacia, ceguera nocturna y alteración de la función inmune.

La monitorización analítica de esta vitamina es dificultosa, porque no hay correlación entre sus valores séricos y hepáticos: los niveles séricos pueden no reflejar adecuadamente un déficit o un exceso vitamínico. Por ello, debemos ser cautos a la hora de suplementar ya que su exceso puede producir hepatotoxicidad. En niños con insuficiencia hepática incipiente o instaurada la monitorización de vitamina A se debe basar en el cociente vitamina A/RBP, que debe estar entre 0,8 y 1,2¹⁰.

Para prevenir el déficit suele bastar con dosis orales de 2.500-5.000 U/día. Cuando hay evidencia clínica o bioquímica de déficit se pueden subir las dosis hasta 25.000 U/día.

Si no se corrige el déficit con aportes orales se administra por vía intramuscular a dosis de 50.000 U/mes². La forma parenteral de vitamina A se obtiene a través de "medicamentos extranjeros" pues no está comercializada en España.

Vitamina D

Los factores que condicionan el déficit de vitamina D son la baja concentración intestinal de sales biliares y la ingestión de resinolectiramina para el prurito. Un factor adicional puede ser la reducción de la exposición a la luz solar.

Las manifestaciones clínicas del déficit son hipocalcemia, hipofosforemia, raquitismo y osteomalacia. La osteoporosis, que es la manifestación ósea más frecuente del paciente colestático no depende del déficit de vitamina D ni se corrige con la administración de esta vitamina¹⁵.

La monitorización bioquímica se realiza midiendo los valores de 25-hidroxivitamina D.

La 25-hidroxilación suele estar intacta en los pacientes colestáticos. Por ello, los suplementos de vitamina D se pueden administrar con formas no hidroxiladas¹⁴. Para prevenir el déficit son suficientes dosis de 400-1.200 U/día de colecalciferol. Para el tratamiento de un déficit demostrado la dosis es de 1.200-5.000 U/día. Si el déficit es resistente al tratamiento con formas no hidroxiladas se debe administrar 25-hidroxivitamina D a dosis de 3-5 µg/kg/día o 1-25-dihidroxivitamina D (0,05-0,2 µg/kg/día).

Vitamina K

La colestasis, aunque sea de corta duración, puede asociarse a bajos niveles de vitamina K debido a que las reservas de esta vitamina son pequeñas.

TABLA 1. Suplementos vitamínicos y minerales en la colestasis crónica

Nutriente	Formulación oral	Dosis oral	Dosis parenteral
Vitamina A			
Profilaxis	Retinol	2.500-5.000 U/día	
Déficit	Retinol	5.000-25.000 U/día	50.000 U/mes
Vitamina D			
Profilaxis	Colecalciferol	400-1.200 U/día	
Déficit	Colecalciferol	1.200-5.000 U/día	
	25-hidroxivitamina D	3-5 µg/kg/día	
	1-25-dihidroxivitamina D	0,05-0,2 µg/kg/día	
Vitamina K			
Profilaxis	Fitomenadiona	1-3 mg/día	
Déficit	Fitomenadiona	3-10 mg/día	5-10 mg/7-15 días
Vitamina E	Tocoferol (liposoluble)	50-200 mg/día	100 mg/15-30 días
	STPG* (hidrosoluble)	15-25 U/kg/día	
Vitaminas hidrosolubles	Polivitamínico	Doble de las recomendaciones para la edad	
Calcio		25-100 mg/kg/día	
Fósforo**		25-50 mg/kg/día	
Cinc**		1 mg/kg/día	

*Succinato de d-alfatocoferilpolietilenglicol-1.000; **Aportar sólo si hay déficit.

Su déficit produce un alargamiento del tiempo de protrombina por alteración de la síntesis de los factores de coagulación II, VII, IX y X. Se ha especulado sobre el posible papel del déficit de vitamina K en la génesis de la osteoporosis asociada a la colestasis, aunque no se ha logrado demostrar claramente la relación entre el mismo y la baja densidad mineral ósea¹⁵.

La monitorización analítica del estado de la vitamina K se hace midiendo el tiempo de protrombina.

La dosis profiláctica de vitamina K es 1-3 mg/día por vía oral. Cuando hay déficit se sube la dosis hasta 10 mg/día. Si persiste alargado el tiempo de protrombina a pesar de los suplementos orales se administra vitamina K por vía intramuscular o intravenosa en dosis de 5-10 mg semanalmente o cada 15 días.

Vitamina E

La inadecuada concentración intraluminal de ácidos biliares en el paciente colestático ocasiona una malabsorción casi absoluta de vitamina E, debido a su naturaleza extremadamente hidrofóbica.

Su malabsorción y deficiencia prolongadas conducen a una neuromiopatía degenerativa caracterizada por la aparición secuencial de hiporreflexia, ataxia truncal y, si no se trata, neuropatía periférica, oftalmoplejía y disfunción retiniana. Cuando en un niño se manifiesta colestasis en el período de lactante, si no se corrige el déficit de vitamina E antes de los 3 o 4 años de edad, las lesiones neurológicas pueden ser irreversibles¹⁴.

Cuando hay hiperlipemia, la concentración plasmática de vitamina E puede estar falsamente elevada. Para corregir esto en los pacientes colestáticos se monitoriza el cociente vitamina E/lípidos totales. El objetivo terapéutico es que éste sea mayor de 0,6 mg/g en los menores de 12 años y de 0,8 mg/g en los mayores de esa edad.

La dosis de vitamina E (forma estándar liposoluble) es de 50-200 mg/día por vía oral. Si con ello no se consigue alcanzar un adecuado cociente vitamina E/lípidos totales se dispone de 2 opciones: la administración parenteral de vitamina E a dosis de 100 mg cada 15-30 días o administrar un éster hidrosoluble de vitamina E que forma micelas en ausencia de ácidos biliares: succinato de d-alfatocoferilpolietilenglicol-1000 (STPG) a dosis de 15-25 U/kg/día^{16,17}. Cuando se administran vitaminas A, D o K junto con STPG se mejora la solubilización intraluminal de esas 3 vitaminas y se favorece su absorción¹⁸. El STPG no está comercializado en nuestro país; se puede obtener a través de medicamentos huérfanos (Orphan Europe).

Vitaminas hidrosolubles y minerales

Se deben suministrar suplementos de vitaminas hidrosolubles que aporten el doble de las recomendaciones diarias.

La malabsorción intestinal de minerales debe ser compensada con suplementos rutinarios de calcio (25-100 mg/

kg/día) y, en caso de déficit, fósforo (25-50 mg/kg/día) y cinc (1 mg/kg/día) (tabla 1). Algunos autores recomiendan también la suplementación con selenio y magnesio¹⁹.

TRATAMIENTO DEL PRURITO

El prurito es un síntoma frecuente que tiene gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes con colestasis crónica. Cuando es grave altera el sueño y el normal desarrollo cognitivo, produce ansiedad o depresión y lesiones de rascado. Muchos padres de niños con colestasis consideran el prurito como el síntoma más incapacitante de su hepatopatía. Puede ser generalizado o estar localizado sobre todo en palmas y plantas y en el pabellón auricular.

No se conocen con certeza los mecanismos patogénicos responsables. Tradicionalmente se ha atribuido a la acción sobre las terminaciones nerviosas de la piel de posibles sustancias pruritógenas (como los ácidos biliares), que se acumulan como consecuencia de la alteración de la excreción biliar. Esta hipótesis se ha basado en la correlación entre una valoración subjetiva del prurito y niveles elevados de sustancias específicas en plasma.

De acuerdo con esta hipótesis patogénica se han empleado múltiples tratamientos, dirigidos a reducir las concentraciones plasmáticas de posibles pruritógenos: resinas de intercambio aniónico (colestiramina y colestipol), inductores enzimáticos (fenobarbital, rifampicina, flumecinol), inductores del flujo biliar (ácido ursodesoxicólico) y tratamientos más invasivos como la plasmaféresis y la derivación parcial externa de la bilis. Estos tratamientos se siguen usando en la práctica clínica porque hay un consenso de que un apreciable porcentaje de pacientes con colestasis mejoran el prurito con los mismos. Sin embargo, su eficacia es variable y su uso se sigue considerando empírico, aunque en algunos casos se apoye en ensayos clínicos, debido a que la valoración del prurito se hace con escalas subjetivas no validadas²⁰.

En los últimos años se ha propuesto la hipótesis de que un aumento del tono opioidérgico en el sistema nervioso central (SNC) contribuye al prurito de los pacientes colestáticos, basándose en los siguientes hechos: *a)* los agonistas opiáceos inducen prurito de origen central; *b)* el tono opioidérgico del SNC está aumentado en la colestasis; *c)* los antagonistas opiáceos reducen el rascado en los pacientes colestáticos con prurito²⁰.

Tratamientos dirigidos a disminuir posibles sustancias pruritógenas de acción periférica

Colestiramina y colestipol

Son resinas de intercambio aniónico que ligan las sales biliares y otras sustancias de la luz intestinal; así bloquean su absorción e interrumpen su circulación enterohepática. Además favorecen el flujo biliar dependiente de las sales

biliares ya que estimulan la síntesis *de novo* de ácidos biliares a partir del colesterol.

La colestiramina se administra a dosis de 0,5-1 g/kg/día (máximo: 8-12 g/día), repartida en 3 tomas, treinta minutos antes de las comidas y separada al menos 2 horas de otros medicamentos o suplementos vitamínicos. Tiene mal sabor, puede aumentar la malabsorción grasa y de vitaminas liposolubles y puede ocasionar estreñimiento, obstrucción intestinal y acidosis metabólica.

El colestípol se administra a dosis de 5-20 g/día. Es mejor aceptado por los pacientes pero tiene menos capacidad de captar ácidos biliares^{2,21}.

Fenobarbital

Es inductor de los enzimas microsomales hepáticos y tiene una acción colerética al aumentar el flujo biliar independiente de las sales biliares. Su capacidad para reducir el prurito no se sabe si se debe a su acción sobre el flujo biliar o a su efecto sedante.

La dosis oral es de 3-5 mg/kg/día repartida en 3 tomas. Sus efectos secundarios principales, que limitan su uso en el paciente colestático, son la sedación y la alteración del metabolismo de la vitamina D.

Ácido ursodesoxicólico

Además de su efecto antipruriginoso se ha demostrado un efecto favorable sobre los parámetros bioquímicos de la colestasis. Pero no se sabe si el tratamiento a largo plazo puede modificar la historia natural de las distintas enfermedades colestáticas.

Su mecanismo de acción es múltiple: efecto citoprotector y estabilizador de la membrana del hepatocito gracias al aumento de los ácidos biliares hidrofílicos, que desplazan a los hidrofóbicos, que son hepatotóxicos; induce una coleresis rica en bicarbonato; reduce la reabsorción intestinal de ácidos biliares; inhibe la expresión de antígeno de histocompatibilidad (HLA) de clase I por los hepatocitos y modula la producción de citocinas.

La dosis habitual es de 10-15 mg/kg/día. En determinadas patologías pueden ser necesarias dosis mayores: fibrosis quística (20-30 mg/kg/día), síndrome de Alagille (30-45 mg/kg/día)^{15,22}.

Tiene escasos efectos secundarios, siendo el más frecuente la diarrea.

Rifampicina

La rifampicina es un antibiótico que a dosis de 10 mg por kg/día reduce el prurito en la mayoría de los niños con colestasis.

No se conoce con certeza su mecanismo de acción. Se ha atribuido a su efecto inductor del sistema microsomal hepático y a la inhibición de la captación de ácidos biliares tóxicos por el hepatocito. Se ha postulado que el efecto antipruriginoso de la rifampicina puede ser atribuido a su efecto inhibitorio sobre el sistema neurotransmisor

opioide (disminuyendo el tono opioidérgico, que está exaltado en la colestasis)^{20,23,24}. Por eso este fármaco también se podría incluir en el grupo de fármacos que actúan sobre el prurito de origen central.

Su potencial hepatotoxicidad obliga a monitorizar las transaminasas durante el tratamiento²⁵.

Plasmaféresis y derivación biliar parcial externa

Estas técnicas se han empleado para tratar el prurito refractario a otras terapias con el objetivo de disminuir los niveles circulantes de sustancias pruritógenas^{26,27}.

Tratamientos dirigidos a reducir el prurito de origen central

Antagonistas de los opiáceos

Se ha observado que el tratamiento parenteral con naloxona y el tratamiento por vía oral con nalmefene o naltrexona pueden mejorar el prurito asociado a colestasis y que es resistente a otras terapias. Pueden ser útiles en el tratamiento a largo plazo, pero su uso hoy día para esta indicación debe considerarse todavía experimental²⁰.

En los pacientes colestáticos el tratamiento con nalmefene puede desencadenar un síndrome de abstinencia, lo que confirma que el tono opioidérgico está aumentado en la colestasis.

El efecto antipruriginoso de la rifampicina, como se ha descrito, y del propofol puede ser atribuido a la modulación que estos fármacos ejercen sobre el tono opioidérgico²⁰.

Antagonistas del receptor de la serotonina

La serotonina desempeña un papel central en la transmisión de los estímulos nociceptivos (dolor y picor) en el SNC y periférico. Se ha publicado en algún estudio que el ondansetron, que es un antagonista de los receptores serotoninérgicos, puede disminuir el prurito de los pacientes colestáticos²⁸. En un ensayo clínico bien diseñado se observó una modesta reducción del prurito, que no fue clínicamente significativa²⁹. Son necesarios más estudios para establecer la eficacia de estos fármacos y conocer si pueden ser útiles en el tratamiento del prurito asociado a colestasis.

Otros tratamientos

Antihistamínicos

Aunque se han utilizado terfenadina, hidroxicina y difenhidramina, con éxito variable, no está claro que tengan un lugar en la terapéutica de estos pacientes. En la colestasis no se han observado cambios dermatológicos en la piel sugerentes de ser mediados por histamina. Cuando mejoran los pacientes parece deberse más al efecto sedante de estos fármacos que a un efecto específico antiprurito.

Fototerapia

Pequeños estudios no controlados han sugerido beneficios transitorios de la fototerapia.

Trasplante hepático

Puede estar indicado en el prurito intenso, que repercute gravemente en la calidad de vida y que es refractario a los demás tratamientos.

TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPEMIA

El colesterol y los fosfolípidos se excretan en la bilis como vesículas lipídicas o formando parte de micelas mixtas con ácidos biliares y lecitina. Las concentraciones séricas de colesterol están elevadas en los pacientes con colestasis crónica. Las cifras suelen ser más elevadas en la colestasis intrahepática, como en el síndrome de Alagille, donde la colesterolemia puede ser superior a 1.000 mg/dl. La hiperlipemia crónica ocasiona la aparición de xantomas y xantelasmas. A pesar de estas cifras de colesterol no hay evidencia de que la colestasis predisponga a la formación de placas de ateroma o a enfermedad coronaria.

El mecanismo patogénico inicial es la alteración de la excreción y la regurgitación al plasma de los fosfolípidos y del colesterol. Se han descrito varias anomalías en las lipoproteínas séricas como consecuencia de que hay un déficit de lecitin-colesterol-acil-transferasa. Parte del colesterol se incorpora a la lipoproteína X, que es una lipoproteína anormal, específica de la colestasis y que se forma a partir de la interacción del plasma con constituyentes biliares refluídos.

Los objetivos del tratamiento son: aumentar la conversión de colesterol a ácidos biliares, disminuir la estasis biliar y favorecer la excreción de ácidos biliares y colesterol por la bilis. Para ello se han empleado resinas de intercambio aniónico, fenobarbital y clofibrato^{2,11}. La eficacia de estos tratamientos es muy limitada. En el caso de hipercolesterolemia y xantomatosis extremas pueden estar indicadas la plasmaféresis o la derivación biliar parcial externa²⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Balistreri WF. Liver disease in infancy and childhood. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Schiff's diseases of the liver*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999; p. 1357-512.
- Manzanares J, Urruzuno P, Medina E. Tratamiento médico del niño con enfermedad colestática crónica. Soporte nutricional y tratamiento sustitutivo. *An Esp Pediatr* 1998;(Supl 116):18-21.
- Holt RIG, Jones JS, Baker AJ, Buchanan CR, Miell JP. The effect of short stature, portal hypertension and cholestasis on growth hormone resistance in children with liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3277-82.
- Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990;52:203-8.
- Ramaccioni V, Soriano HE, Arumugam R, Klish WJ. Nutritional aspects of chronic liver disease and liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:361-7.
- Roggero P, Cataliotti E, Ulla L, Stuflesser S, Nebbia G, Bracaloni D, et al. Factors influencing malnutrition in children waiting for liver transplants. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1852-7.
- Chin SE, Sheppherd RW, Thomas BJ, Cleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA, et al. The nature of malnutrition in children with end-stage liver disease awaiting orthotopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr* 1992;56:164-8.
- Socha P, Koletzko B, Swiatowska E, Pawlowska J, Stolarczyk A, Socha J. Essential fatty acid metabolism in infants with cholestasis. *Acta Paediatr* 1998;87:278-83.
- Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, McDiarmid SV, Busuttill RW, Ament ME. Effects of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc* 1990;22:1560-3.
- Jara P, Hierro L. Nutrición y enfermedad hepatobiliar. En: Tojo R, editor. *Tratado de nutrición pediátrica*, 1st ed. Barcelona: Doyma, 2001; p. 825-33.
- Bernard O, Hadchouel M. Paediatric liver disease. En: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1999; p. 1877-99.
- Duché M, Habès D, Lababidi A, Chardot C, Wenz J, Bernard O. Percutaneous gastrostomy for continuous feeding in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:42-5.
- Kaufman SS, Scrivner DJ, Murray ND, Vanderhoof JA, Hart MH, Antonson DL. Influence of Portagen and Pregestimil on essential fatty acid status in infantile liver disease. *Pediatrics* 1992;89:151-4.
- Sokol RJ. Fat-soluble vitamins and their importance in patients with cholestasis liver diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:673-705.
- Gleeson D, Boyer JL. Intrahepatic cholestasis. En: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1999; p. 1591-620.
- Sokol RJ, Butler-Simon N, Conner C, Heubi JE, Sinatra FR, Suchy FJ, et al. Multicenter trial of d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate for treatment of vitamin deficiency in children with chronic cholestasis. *Gastroenterology* 1993;104:1727-35.
- Socha P, Koletzko B, Pawlowska J, Proszynska K, Socha J. Treatment of cholestatic children with water-soluble vitamin E (α -tocopheryl polyethylene glycol succinate): effects on serum vitamin E lipid peroxides, and polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:189-93.
- Argao EA, Heubi JE, Hollis BW, Tsang RC. D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol-1000 succinate enhances the absorption of vitamin D in chronic cholestatic liver disease of infancy and childhood. *Pediatr Res* 1992;31:146-50.
- Heubi JE, Higgins JV, Argao EA, Sierra RI, Specker BL. The role of magnesium in the pathogenesis of bone disease in childhood cholestatic liver disease: A preliminary report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:301-6.
- Jones EA, Bregaza NV. The pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1999;29:1003-6.
- Parés A, Guañabens N. Prurito y osteopenia en la colestasis. En: Bruguera M, Miño G, Pons F, Moreno R, editores. *Tratamiento de las enfermedades hepáticas*, 1ª ed. Madrid: Asociación Española para el Estudio del Hígado, 1997; p. 133-40.

22. Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: The role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:573-89.
23. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM. Use of rifampin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:442-7.
24. Gregorio GV, Ball CS, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Effect of rifampicin in the treatment of pruritus in hepatic cholestasis. *Arch Dis Child* 1993;69:141-3.
25. Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;50:436-9.
26. Lee V, Ryckman FC, Porta G, Miura I, De Carvalho E, Servidoni M, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:152-6.
27. Emerick KM, Whittington PF. Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *Hepatology* 2002;35:1501-6.
28. Schworer H, Hartmann H, Ramadory G. Relief of cholestatic pruritus by a novel class of drugs: 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) receptor antagonists; effectiveness of ondansetron. *Pain* 1995;61:33-7.
29. Muller C, Pongratz S, Pidlich J, Penner E, Kaider A, Schemper M, et al. Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonist ondansetron: A randomized, placebo-controlled, double blind cross-over trial. *Eur J Gastro Hepatol* 1998;10:865-70.