



## Colestasis y nutrición parenteral en pediatría

María Salomé Anaya-Flórez,<sup>1</sup> Lourdes Barbosa-Cortés<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nutrición Enteral y Parenteral Especializada; <sup>2</sup> Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freud", Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS.

### RESUMEN

La nutrición parenteral total (NPT) es el aporte de macronutrientes y micronutrientes para cubrir los requerimientos energéticos y de crecimiento a través de una ruta exclusivamente endovenosa; se prescribe en pacientes con patologías gastrointestinales que impidan el aporte suficiente de nutrimentos por vía oral o enteral y su administración requiere considerar los beneficios versus los riesgos. Entre los factores relacionados al desarrollo de colestasis destacan el ayuno prolongado, prematuridad, bajo peso al nacimiento, sepsis, síndrome de intestino corto, enterocolitis necrosante, algunos fármacos y la administración de NPT. El uso prolongado de NPT se ha asociado con un aumento de las enzimas hepáticas y complicaciones como colelitiasis, esteatosis y colestasis. La incidencia de colestasis asociada a nutrición parenteral (CANPT) es directamente proporcional a la duración de la NPT. Otros factores asociados a CANPT son un aporte calórico excesivo, el tipo de solución y la osmolaridad. Evidencia reciente ha demostrado que las soluciones de NPT constituyen un papel crucial en la patogénesis de CANPT. El presente documento incluye una revisión de los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de colestasis en el paciente pediátrico que recibe nutrición parenteral total.

**Palabras clave:** Colestasis, nutrición parenteral total, nutrición parenteral prolongada, niños, factores de riesgo.

### ABSTRACT

Total parenteral nutrition (TPN) is the contribution of macronutrients and micronutrients to cover the energy and growth requirements only through an intravenous route; it is prescribed in patients with gastrointestinal pathologies that prevent the sufficient oral or enteral supply of nutrients, and its administration requires considering the benefits vs. the risks. Among the factors related to the development of cholestasis are prolonged fasting, prematurity, low birth weight, sepsis, short bowel syndrome, necrotizing enterocolitis, some drugs, and the administration of TPN. Prolonged use of TPN has been associated with an increase in liver enzymes and complications such as cholelithiasis, steatosis and cholestasis. The incidence of cholestasis associated with parenteral nutrition (CANPT) is directly proportional to the duration of TPN. Other factors associated with CANPT are excessive caloric intake, type of solution and osmolarity. Recent evidence has shown that TPN solutions play a crucial role in the pathogenesis of CANPT. The present document includes a review of the main risk factors related to the development of cholestasis in the pediatric patient receiving total parenteral nutrition.

**Key words:** Cholestasis, total parenteral nutrition, prolonged parenteral nutrition, children, risk factors.

### INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral total (NPT) es la administración completa y equilibrada de nutrientes por vía intravenosa a través de un catéter venoso central

cuando la alimentación en el tracto gastrointestinal está contraindicada o es insuficiente para cubrir los requerimientos energéticos y de crecimiento.<sup>1-3</sup>

No obstante que esta intervención ha demostrado su utilidad al disminuir la morbilidad, el uso prolongado de la NPT se ha asociado con un aumento transitorio de las enzimas hepáticas, las cuales pueden normalizarse después de suspender la NPT; sin embargo, la administración prolongada se relaciona con complicaciones que afectan el sistema hepatobiliar, tales como esteatosis, esteatohepatitis, colangitis, fibrosis, cirrosis y colestasis.<sup>1,4</sup>

\* **Correspondencia:** LBC, bcmariade@hotmail.com

**Conflicto de intereses:** Las autoras declaran que no tienen.

**Citar como:** Anaya-Flórez MS, Barbosa-Cortés L. Colestasis y nutrición parenteral en pediatría. Rev Mex Pediatr 2018; 85(3):106-111. [Cholestasis and parenteral nutrition in pediatrics]

La colestasis se define como el aumento de la bilirrubina directa mayor a 2 mg/dL o un valor de la bilirrubina directa que represente más del 20% de la bilirrubina total cuando ésta sea mayor a 5 mg/dL.<sup>4,5</sup> La incidencia de colestasis asociada a NPT en niños varía de 7.4-84%.<sup>1,4,6</sup> Esta frecuencia aumenta con el ayuno prolongado, prematuridad, bajo peso al nacimiento, sepsis, síndrome de intestino corto, enterocolitis necrosante, cirugía gastrointestinal, la presencia de asfixia perinatal, medicamentos que actúen sobre el citocromo P450, el sobrecrecimiento bacteriano y el tiempo de administración de la nutrición parenteral total.<sup>7-9</sup>

Otros factores que se han relacionado con la presencia de colestasis son el excesivo aporte calórico, el tipo de soluciones de aminoácidos y lípidos (contaminación con fitoesteroides), deficiencia de carnitina y colina, la osmolaridad, polisorbatos, cobre, manganeso y aluminio, NPT prolongada y NPT continua, entre otros.<sup>10-15</sup>

El presente documento incluye una revisión de los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de colestasis en el paciente pediátrico que recibe nutrición parenteral total.

#### Frecuencia de CANPT

La incidencia de colestasis asociada a NPT en niños varía de 7.4-84%.<sup>4,16,17</sup> Esta frecuencia aumenta conforme disminuye la edad gestacional, el peso al nacer y a mayor tiempo de administración de la nutrición parenteral total.<sup>7-9</sup> La variación en las frecuencias reportadas de CANPT se debe a la edad pediátrica en estudio, la definición de disfunción hepática utilizada, la composición y duración de la NPT, así como las condiciones del paciente.<sup>1</sup> Arnold y colaboradores reportaron que el 25% de los neonatos con alguna patología de tipo intestinal desarrolló CANPT después de 18 días de NPT.<sup>17</sup> Los autores también señalan que el peso al nacimiento y cirugías que comprometen el sistema gastrointestinal fueron predictores significativos de CANPT. Por su parte, Kelly y su grupo reportaron que entre 14 y 16% de los niños con NPT a largo plazo desarrollaron algún grado de disfunción hepática.<sup>16</sup>

#### Colestasis y nutrición parenteral

La CANPT se caracteriza por concentraciones altas de bilirrubina directa (> 2 mg/dL) después de las dos primeras semanas en que se inició la nutrición paren-

teral total.<sup>1-4</sup> Los cambios histológicos de la hepatopatía por NPT son inespecíficos y variables, además de que evolucionan con el tiempo. Inicialmente, se eleva la concentración de la gamma glutamil transferasa (GGT), seguida de la fosfatasa alcalina (FA), la aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), y luego, la bilirrubina directa.<sup>5,18</sup>

#### Fisiopatología

Diferentes alteraciones hepáticas ocurren durante la NPT y algunas se relacionan directamente con el tipo de NPT. Estos cambios pueden estar vinculados con 1) modificaciones hemodinámicas, el acino, el depósito biliar y colangiomas, causados por la administración de los nutrientes a través de la arteria hepática en lugar de la vena porta; 2) los efectos del ayuno prolongado sobre la circulación enterohepática, y 3) los cambios en la composición de los nutrientes, que nunca son iguales a los administrados por la vía enteral.

#### Factores de riesgo para CANPT

Los factores relacionados con el desarrollo de CANPT son un excesivo aporte energético, el tipo de soluciones, aminoácidos y lípidos; contaminación con fitoesteroides, deficiencia de carnitina y colina, la osmolaridad, polisorbatos, aluminio y la administración prolongada de la NPT.<sup>10-15</sup>

#### Mecanismos posibles de enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral

##### *Excesivo aporte energético*

El desarrollo de esteatosis, colestasis y alteraciones histológicas durante la administración de NPT se ha asociado principalmente con un exceso de aporte calórico, en forma individual o combinada de los macronutrientes (dextrosa, aminoácidos y lípidos) o un desbalance del aporte energético.<sup>1,10,19</sup> El exceso en la infusión de dextrosa puede producir esteatosis a través de un incremento en la relación insulina/glucagón en la circulación portal. El incremento en la insulina produce un aumento en la lipólisis y una disminución de la excreción de triglicéridos en el hepatocito, además de inhibir la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria, lo cual también contribuye a la acumulación de ácidos grasos en el hígado.<sup>20</sup> El aporte de hidratos de carbono depende de la edad pediátrica según la capacidad de oxidación máxima de glucosa.<sup>1,19</sup>

### Aminoácidos

Los aminoácidos pueden ser un factor de riesgo para colestasis; principalmente, el exceso de metionina y fenilalanina y deficiencia de taurina, cisteína y glutatión. Dosis altas de aminoácidos pueden dar como resultado concentraciones elevadas de algunos aminoácidos en sangre debido a la inmadurez de las rutas de degradación en el recién nacido. Los mecanismos que se han propuesto para que los aminoácidos induzcan la colestasis se relacionan con la alteración del flujo canalicular y la permeabilidad de la membrana por un efecto directo de los aminoácidos, lo que produce una acumulación de ácidos biliares hepatotóxicos.<sup>1,4</sup> También el exceso en la administración de aminoácidos puede causar un incremento en los niveles séricos de urea y amonio. En la actualidad, la recomendación es iniciar con solución de aminoácidos parenteral en el primer día postnatal, con un aporte mínimo de 1.5 g/kg/día, e incrementar paulatinamente hasta alcanzar un aporte máximo de 4 g/kg/día en el prematuro y 3 g/kg/día en el recién nacido de término.<sup>3,21</sup> La metionina es un aminoácido esencial sulfurado que es metabolizado por las vías de transulfuración y transmetilación para la formación de cisteína, taurina y glutatión. Se sabe que la cistationasa se encuentra en cantidades inadecuadas en el neonato, por lo que es posible que los productos de la vía de transulfuración, que incluyen a la taurina y cisteína, sean deficientes si la metionina es el único precursor que se proporciona. Por otra parte, la deficiencia de taurina también se ha asociado a CANPT debido a que una de sus funciones es la conjugación de los ácidos biliares.<sup>1,4</sup>

En los últimos años se han desarrollado algunas soluciones de aminoácidos específicas para recién nacidos, con el propósito de apoyar un crecimiento y desarrollo normal y concentraciones de aminoácidos en sangre lo más cercanas al perfil de aminoácidos reportado en el niño de término sano que recibe leche materna y con un mínimo de efectos colaterales.<sup>21,22</sup> Las soluciones actuales se han diseñado intentando reproducir el aminograma plasmático del cordón umbilical (Primene® 10%) o el aminograma de la leche materna (TrophAmine® 10% o Levamin PAD 10%).<sup>23</sup> Sin embargo, estas soluciones difieren en el contenido de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina), la proporción de N-acetil-L-tirosina —que es indispensable para derivar a tirosina (aminoácido condicionalmente esencial en el neonato)— y también en el contenido de metionina, cisteína y taurina (*Cuadro 1*).<sup>24</sup>

### Lípidos

Las soluciones lipídicas son importantes en la NPT por proporcionar ácidos grasos esenciales y constituir una buena fuente de energía con una baja osmolaridad.<sup>25</sup> Con respecto a los lípidos de la NPT, cuatro factores se han asociado a la disfunción hepática:

- 1) Dosis de lípidos: se refiere a que el déficit o exceso de ácidos grasos esenciales puede ocasionar daño hepático. El mecanismo por el cual se produce

**Cuadro 1. Descripción de las soluciones de aminoácidos al 10%.**

| Aminograma                            | Cordón umbilical | Leche materna     |
|---------------------------------------|------------------|-------------------|
| Aminoácidos esenciales (g/100 mL)     |                  |                   |
| L-isoleucina+                         | 0.670            | 0.820             |
| L-leucina+                            | 1.000            | 1.400             |
| L-valina+                             | 0.760            | 0.780             |
| L-lisina+                             | 1.100            | 0.820             |
| <b>L- metionina+</b>                  | <b>0.240</b>     | <b>0.340</b>      |
| L-fenilalanina+                       | 0.420            | 0.480             |
| L-treonina+                           | 0.370            | 0.420             |
| L-triptofano+                         | 0.200            | 0.200             |
| L-histidina+                          | 0.380            | 0.480             |
| Condionalmente esenciales (g/100 mL)  |                  |                   |
| L-tirosina                            | 0.045            | 0.240             |
| <b>L-cisteína</b>                     | <b>0.189</b>     | <b>&lt; 0.016</b> |
| Arginina                              | 0.840            | 1.200             |
| Glicina                               | 0.400            | 0.360             |
| Prolina                               | 0.300            | 0.680             |
| Aminoácidos no esenciales (g/100 mL)  |                  |                   |
| L-alanina                             | 0.800            | 0.540             |
| Ac. L-aspártico                       | 0.600            | 0.320             |
| L-asparagina                          | ---              | ---               |
| Ac. L-glutámico                       | 1.000            | 0.500             |
| L-serina                              | 0.400            | 0.380             |
| <b>Taurina</b>                        | <b>0.060</b>     | <b>0.025</b>      |
| L-ornitina                            | 0.249            | ---               |
| Osmolaridad (mOsmol/L)                | 780.000          | 875.000           |
| <b>Total de aminoácidos (100 g/L)</b> |                  |                   |
| Nitrógeno total (g/L)                 | 15.000           | 15.500            |
| Cloruros (mmol/L)                     | 15.600           | ---               |
| pH aproximado                         | 5.500            | 5.500             |

Adaptado de: Wright K, Ernst KD, Gaylord MS, Dawson JP, Burnette TM. Increased incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis with aminosyn PF compared to trophamine. J Perinatol 2003; 23(6): 444-450.

toxicidad se ha relacionado con alteraciones en los macrófagos hepáticos, la eliminación biliar de los fosfolípidos y el bloqueo de la capacidad hepática para movilizar lípidos. Dosis elevadas de lípidos pueden dar como resultado un síndrome de sobrecarga de grasa debido a la incapacidad del sistema reticuloendotelial para eliminar grandes cantidades de ácidos grasos poliinsaturados y fosfolípidos.

- 2) Composición de las emulsiones lipídicas: entre las soluciones que existen en el mercado podemos enumerar las siguientes: 1) aceite de soya 100% (Intralipid®), 2) aceite de soya 50% y triglicéridos de cadena media 50% (Lipofundin®), 3) aceite de olivo 80% y aceite de soya 20% (Clinoleic®), 4) ácidos grasos de cadena media 50%, aceite de soya 40% y de aceite de pescado 10% (Lipoplus®), 5) aceite de soya 30%, ácidos grasos de cadena media 30%, aceite de olivo 25% y aceite de pescado 15% (SMOFlipid®) y 6) aceite de pescado 100% (Omegaven®) (*Cuadro 2*).<sup>26</sup> Las emulsiones lipídicas basadas exclusivamente en soya, con alto contenido de ácidos grasos omega 6, estimulan la respuesta inflamatoria y producen mayor toxicidad hepática, en especial cuando se usan por largos periodos. Las soluciones lipídicas con menor contenido de ácidos grasos omega 6 son más estables y generan menor cantidad de peróxidos.
- 3) Fitoesteroles: sustancias de origen vegetal consideradas como equivalentes de colesterol; son contaminantes de las soluciones lipídicas y tienen efecto hepatotóxico. Los fitoesteroles pueden causar daño en la actividad secretora del canalículo biliar, lo que afecta el transporte a través de las membranas, reduce la síntesis y el flujo de sales biliares y ocasiona la formación de lodo biliar y cálculos. En las soluciones lipídicas, el contenido de fitoesteroles depende de la cantidad de aceite de soya. Actualmente, la única solución lipídica que no contiene fitoesteroles es la que es 100% aceite de pescado.
- 4) Alfa-tocoferol: es un componente de todas las membranas celulares. Su función más importante es proteger a las membranas de la peroxidación de lípidos; en los casos de esteatosis, protege al hígado del daño oxidativo. Las fórmulas enriquecidas con ácidos grasos omega 3 tienen mayor cantidad de  $\alpha$ -tocoferol que las derivadas de la soya (*Cuadro 2*).<sup>25,27,28</sup>

#### Deficiencia de carnitina

La carnitina es requerida para la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria y que puedan ser utilizados como fuente de energía. El neonato presenta inmadurez

**Cuadro 2. Diferencias entre marcas comerciales de las soluciones lipídicas en el contenido total de fitoesteroles.**

| Emulsiones lipídicas 20% | Composición  | Concentración media de fitoesteroles totales (µg/mL) |
|--------------------------|--|--|
| Intralipid®              | Aceite de soya 100%  | 422.4 ± 130.5  |
| Lipofundin®              | Aceite de soya 50% y TCM 50%   | 187.9 ± 9.1  |
| Clinoleic®               | Aceite de olivo 80 % y aceite de soya 20%                                | 208.8 ± 39.4   |
| Lipoplus®                | TCM 50%, soya 40% y aceite de pescado 10%                                | 140.1 ± 20.9   |
| SMOFlipid®               | Aceite de soya 30%, TCM 30%, aceite de olivo 25% y aceite de pescado 15% | 124.2 ± 15.3   |
| Omegaven®                | 100% aceite de pescado   | No contiene  |

TCM = Triglicéridos de cadena media.

Adaptado de: Llop-Talaverón JM, Novak A, Suñé-Negré JM, Badia-Tahull M, Leiva-Badosa E, Ticó-Grau JR. Determinación de fitoesteroles en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2018; 42: 116-119.

en la vía metabólica de conversión de lisina y metionina a carnitina. La deficiencia de carnitina en pacientes con NPT se ha asociado con elevación de enzimas hepáticas, hepatomegalia, esteatosis y colestasis.<sup>1,22</sup>

#### Deficiencia de colina

Durante la administración de NPT con soluciones deficientes en colina se ha demostrado que se desarrolla esteatosis hepática y daño hepatocelular, el cual se revierte al administrar colina. Sin embargo, la deficiencia de colina en la NPT no es frecuente, ya que los lípidos utilizados contienen cantidades elevadas de fosfatidilcolina como agente emulsionante.<sup>29</sup>

#### Osmolaridad

Otro de los efectos importantes a considerar en el manejo de la NPT se relaciona con los efectos hemodinámicos causados por hiperosmolaridad de la fórmula. Cuando el flujo sinusoidal es hiperosmolar ocurren cambios en la reabsorción de iones en el colangiolo, especialmente involucrando calcio y sodio, seguidos de un incremento

de la resorción de agua; este proceso puede alterar la composición biliar final como resultado de un mayor flujo biliar dependiente de ácidos no biliares. Los cambios adaptativos son modificaciones que ocurren durante el metabolismo de colesterol y ácidos biliares y están destinados a compensar la cantidad excesiva o insuficiente de colesterol y mejorar la reabsorción de los ácidos biliares y su secreción; de éstos, la acumulación de ácido litocólico es la más hepatotóxica.<sup>4</sup>

#### *Polisorbatos*

Las vitaminas liposolubles, para ser incorporadas a la NPT, deben estar en solución acuosa, por lo que se requiere de un agente estabilizador como los polisorbatos; sin embargo, la producción de peróxidos debida a la fotooxidación se ha asociado con lesión hepática, lo que hace que en el paciente que recibe NPT aumente el riesgo potencial de colestasis; para disminuir este problema se recomienda la fotoprotección de la mezcla.

#### *Cobre*

El exceso de suplementos de cobre en la mezcla de NPT puede ocasionar acumulación en el hígado y otros tejidos. En pacientes con CANPT, la suplementación de cobre se asocia a lesión hepatocelular por la acumulación a nivel hepático y la homeostasis del cobre debida a la disminución de la excreción biliar.<sup>30,31</sup>

#### *Manganeso*

Es un oligoelemento administrado en la NPT según las recomendaciones internacionales, se elimina sobre todo por la bilis y puede acumularse en los pacientes con colestasis. El manganeso y la bilirrubina directa actúan sinérgicamente sobre la membrana del canalículo biliar. Se recomienda la monitorización de las concentraciones de manganeso en pacientes con CANPT y restringir el aporte para evitar la acumulación.<sup>1</sup>

#### *Aluminio*

El aluminio ha sido identificado como un contaminante importante de los componentes individuales utilizados en la elaboración de la mezcla de NPT. En la población pediátrica recibiendo NPT, la toxicidad por aluminio se manifiesta en forma de osteopenia, fracturas, raquitismo, daño renal, neurológico y hepático. En fechas recientes, Hall y colaboradores reportaron que este tipo de toxicidad es capaz de afectar de manera negativa

a los transportadores de ácidos biliares, lo que lleva a colestasis y, eventualmente, al desarrollo de enfermedad hepática asociada a NPT.<sup>32,33</sup>

#### *NPT prolongada*

La administración de NPT en los pacientes hospitalizados consiste en una infusión continua por 24 horas. La administración continua de dextrosa desencadena hiperinsulinemia y acumulación de grasa en el hígado, y por lo tanto, un incremento potencial en el riesgo de complicaciones hepáticas. En contraposición, la nutrición parenteral cíclica, que considera un tiempo de infusión entre ocho y 12 horas, ha demostrado una disminución en la concentración de enzimas hepáticas y bilirrubina conjugada, la hepatomegalia y CANPT. Permitir un tiempo en horas en el día sin la infusión de NPT puede reducir el riesgo de complicaciones hepáticas, especialmente en pacientes que requieren un tratamiento a largo plazo.<sup>19</sup>

## CONCLUSIONES

La NPT es una herramienta terapéutica para mantener o recuperar el estado nutricional cuando el sistema gastrointestinal no funciona adecuadamente. La administración de NPT a corto y largo plazo desencadena múltiples complicaciones, entre ellas la CANPT, condición clínica que puede evolucionar a cirrosis hepática, falla hepática terminal y muerte en el paciente que recibe NPT por tiempo prolongado. El daño hepático es ocasionado por diversos factores que incluyen no sólo los inherentes al paciente (ayuno, edad gestacional, peso al nacimiento, sepsis, fármacos, colonización de catéter venoso central y patología de base), sino además los relacionados con la composición de la mezcla de NPT (hidratos de carbono, aminoácidos, lípidos, multivitamínicos que contienen polisorbatos, oligoelementos, osmolaridad, intoxicación por aluminio, la administración continua y prolongada de la NPT). Es importante disminuir la CANPT, y la estrategia fundamental es el inicio de la vía enteral lo antes posible (leche materna en el neonato y en el lactante menor) y el retiro temprano de la NPT.

## REFERENCIAS

1. Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral nutrition-associated liver complications in children. *Pharmacotherapy*. 2002; 22(2): 188-211.
2. Gomiz MP, Gómez LL, Martínez CC, Moreno VJM, Pedrón GC, Pérez-Portabella MC et al. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp*. 2007; 22(6): 710-719.



3. Pedrón GC, Cuervas-Mons VM, Galera MR, Gómez LL, Gomis MP, Irastorza TI et al. Guía de práctica clínica SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp*. 2017; 34(3): 745-758.
4. Guglielmi WF, Regano N, Mazzuoli S, Guglielmi A, Merli M, Pironi L et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis*. 2008; 12(1): 97-110.
5. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guidelines for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39(2): 115-128.
6. Arnold CJ, Miller GG, Zello GA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: the role of aluminum. *Nutr Rev*. 2003; 61(9): 306-310.
7. Teitelbaum DH, Tracy T. Parenteral nutrition-associated cholestasis. *Semin Pediatr Surg*. 2001; 10(2): 72-80.
8. Blau J, Sridhar S, Mathieson S, Chawla A. Effects of protein/non protein caloric intake on parenteral nutrition associated cholestasis in premature infants weighing 600-1000 grams. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007; 31(6): 487-490.
9. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition associated cholestasis in small for gestational age infant. *J Pediatr*. 2008; 152(1): 59-62.
10. Moreno VJM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2008; 23(Supl 2): 25-33.
11. Lee HH, Jung JM, Nam SH, Lim G, Chung ML. Risk factor analysis of parenteral nutrition-associated cholestasis in extremely low birth weight. *Acta Paediatr*. 2016; 105(7): e313-e319.
12. Tufano M, Nicastro E, Giliberti P, Vegnente A, Raimondi F, Iorio R. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. *Acta Paediatr*. 2009; 98(11): 1756-1761.
13. Javid PJ, Malone FR, Dick AA, Hsu E, Sunseri M, Healey P et al. A contemporary analysis of parenteral nutrition associated liver disease in surgical infants. *J Pediatr Surg*. 2011; 46(10): 1913-1917.
14. Hsieh M, Pai W, Tseng H, Yang S, Lu C, Chen HL. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. *Pediatr Neonatol*. 2009; 50(5): 202-207.
15. Teng J, Arnell H, Bohlin K, Nemeth A, Fischler B. Impact of parenteral fat composition on cholestasis in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(6): 702-707.
16. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition-epidemiology. *Nutrition*. 1998; 14(1): 153-157.
17. Arnold CJ, Miller GG, Zello GA. Parenteral nutrition associated cholestasis in infants with intestinal failure. *Faseb J*. 2002; 16: A281.
18. Wu PA, Kerner JA, Berquist WE. Parenteral nutrition-associated cholestasis related to parenteral care. *Nutr Clin Pract*. 2006; 21(3): 291-295.
19. Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract*. 2006; 21(3): 279-290.
20. Mitra A, Ahn J. Liver disease in patients on total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis*. 2017; 21(4): 687-695.
21. Storm MC, Helms RA. Normalizing plasma amino acid levels in pediatric patients requiring parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2007; 22: 194-203.
22. Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition-associated cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007; 4(5): 277-287.
23. Wright K, Ernst KD, Gaylord MS, Dawson JP, Burnette TM. Increased incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis with aminosyn PF compared to trophamine. *J Perinatol* 2003; 23(6): 444-450.
24. Adamkin DH. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: prematurity or amino acids? *J Perinatol* 2003; 23(6): 437-438.
25. Alonso-Pérez L, Fernández-Vázquez A, Gómiz-Muñoz P, Moreno-Villares JM. Emulsiones lipídicas intravenosas en nutrición parenteral pediátrica. *Acta Pediatr Esp*. 2009; 67(8): 387-392.
26. Llop-Talaverón JM, Novak A, Suñé-Negré JM, Badia-Tahull M, Leiva-Badosa E, Ticó-Grau JR. Determinación de fitoesteros en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*. 2018; 42: 116-119.
27. Zugasti-Murillo A, Petróna-Jáuregui E, Elizondo-Armendáriz J. Hepatopatía asociada a nutrición parenteral y emulsiones lipídicas. *Endocrinol Nutr*. 2015; 62: 285-289.
28. Biesalski HK. Vitamin E requirements in parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2009; 137(5 Suppl): S92-S104.
29. Fontana GL, Sáez LJ, Santisteban BR, Gil HA. Compuestos nitrogenados de interés en nutrición clínica. *Nutr Hosp*. 2006; 21(Supl. 2): 15-29.
30. Frem J, Sarson Y, Sternberg T, Cole CR. Copper supplementation in parenteral nutrition of cholestatic infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50(6): 650-654.
31. Gupta K, Wang H, Amin SB. Copper supplementation in premature infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *Nutr Clin Pract*. 2018; doi: 10.1002/ncp.10053.
32. Hall AR, Arnold CJ, Miller GG, Zello GA. Infant parenteral nutrition remains a significant source for aluminum toxicity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017; 41(7): 1228-1233.
33. Hall AR, Le Ha, Arnold C, Brunton J, Bertolo R, Miller GG et al. Aluminum Exposure from Parenteral Nutrition: Early Bile Canaliculus Changes of the Hepatocyte. *Nutrients* 2018; 10: 723-732