

## REVISIÓN

# Afectación hepática y ósea asociadas a nutrición parenteral

J.A. Blanca García<sup>1</sup>, A.B. Moráis López<sup>2</sup>, P. Cortés Mora<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UGC de Pediatría. Hospital Universitario «Puerta del Mar». Cádiz. <sup>2</sup>Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Infantil «La Paz». Madrid. <sup>3</sup>Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario «Santa Lucía». Cartagena (Murcia)

## Resumen

La nutrición parenteral (NP) se ha convertido en un soporte alimentario cada vez más frecuente en pediatría. Las continuas investigaciones y la estandarización de esta alternativa nutricional han mejorado la técnica, haciéndola más segura y tolerable. Sin embargo, no está exenta de complicaciones, que pueden añadir más morbimortalidad a los pacientes que la reciben como tratamiento. En el presente artículo revisamos dos de las complicaciones asociadas al uso prolongado de NP: la enfermedad hepática asociada a NP y la enfermedad ósea metabólica asociada a NP. Se revisarán algunos conceptos, la etiología, los factores de riesgo, los mecanismos de producción, los tratamientos y la prevención.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Nutrición parenteral, enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral, enfermedad ósea metabólica asociada a nutrición parenteral, complicaciones, pediatría

## Introducción

La incorporación de la nutrición parenteral (NP) en la práctica médica ha constituido un gran avance, permitiendo el manejo de ciertas patologías y una notable mejora en la supervivencia. No obstante, como cualquier acto médico, no está exenta de complicaciones, sobre todo cuando su uso se prolonga en el tiempo. Dichas complicaciones se han minimizado gracias a un gran número de estudios que han permitido establecer unas adecuadas normas de estandarización en lo que respecta a la prescripción y elaboración, forma de preparación y administración, monitorización y complicaciones de la técnica. Sin embargo, existen diferentes situaciones, como la afectación hepática y ósea que se producen en el paciente que recibe NP de forma prolongada, cuyas causas aún no están del todo esclarecidas y que, por tanto, requieren el conocimiento por parte de los pro-

## Abstract

*Title:* Liver and bone complications associated with parenteral nutrition

Parenteral nutrition has become a more and more frequent nutritional support in pediatrics. Continuous investigations and standardization of this nutritional alternative have improved this technique making it more safe and tolerable. However it is not exempt from complications which may add morbimorbidity to the patients under treatment. In the present article we review two of these complications associated with long term parenteral nutrition: parenteral nutrition-associated liver disease and parenteral nutrition-metabolic bone disease. Concepts, aethiology, risk factors, mechanisms of production, treatment and prevention are reviewed.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Parenteral nutrition, parenteral nutrition-associated liver disease, parenteral nutrition-metabolic bone disease, complications, pediatrics

fesionales para evitar su aparición y controlar su progresión en la medida de lo posible, evitando así una mayor morbilidad en estos pacientes. En el caso de la edad pediátrica todo esto cobra mayor importancia, ya que los pacientes están en fase de crecimiento y presentan un esqueleto óseo más vulnerable a posibles alteraciones en su metabolismo, así como un hígado en proceso de maduración e igualmente lábil frente a mínimas lesiones.

## Complicaciones hepáticas. Afectación hepática asociada a nutrición parenteral

La afectación hepática asociada a NP (*parenteral nutrition-associated liver disease* [PNALD]) es el término que actualmente

Fecha de recepción: 06/10/15. Fecha de aceptación: 17/11/15.

**Correspondencia:** A.B. Moráis López. Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Infantil «La Paz». Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. Correo electrónico: ana\_morais\_lopez@hotmail.com

se utiliza para denominar la afectación del hígado de un paciente que recibe NP. Sus causas y su patogenia todavía no están bien definidas, pero sí parece estar claro que su mecanismo de producción es multifactorial.

### **Tipos de alteraciones hepatobiliares**

En un 40-70% de los pacientes que reciben NP van a aparecer alteraciones en las enzimas hepáticas<sup>1</sup>. El sistema hepatobiliar puede verse afectado de diversas maneras por el uso de NP:

1. Colestasis. Es el hallazgo predominante en los pacientes pediátricos que desarrollan PNALD. La alteración del enzimograma hepático es un indicador precoz de esta afectación, aunque la correlación entre los niveles de enzimas y el grado de afectación es escasa. Los niveles elevados de GGT representan el test con mayor sensibilidad (89,5%), aunque con una baja especificidad (61,9%), que puede mejorar si se combina con los niveles de fosfatasa alcalina<sup>2</sup>. La determinación de ácidos biliares en plasma parece presentar una mejor correlación con los daños histológicos, pero es una técnica poco disponible en la práctica diaria<sup>3</sup>.
2. Esteatosis. La infiltración grasa es la afectación hepática más frecuente en los pacientes adultos con NP. Puede ir o no acompañada de una elevación de transaminasas y suele ser asintomática. La esteatohepatitis podría progresar a esteatonecrosis y a fibrosis<sup>4</sup>.
3. Fibrosis. Determinados estudios demuestran la aparición de tractos fibrosos en las biopsias hepáticas, incluso en pacientes con NP de corta duración (<2 años). A diferencia de la colestasis o incluso la esteatosis, que pueden revertir total o parcialmente, la fibrosis se mantiene estable o en progresión<sup>5</sup>.
4. Disfunción de las vías biliares y vesícula biliar. Afecta por igual a adultos y niños. La NP constituye una de las causas más frecuentes de litiasis biliar en niños (un 2% de los niños con NP presentan hallazgos ecográficos de litiasis biliar). Suelen ser litiasis pigmentarias. El riesgo de sufrir colecistitis, tanto acalculosa como asociada a litiasis, también es más elevado en esta población<sup>6</sup>.

### **Factores de riesgo en la PNALD**

Los factores de riesgo asociados a PNALD podrían clasificarse de manera general en tres grupos: 1) los derivados de la falta de nutrientes en el tubo digestivo; 2) los propiamente derivados de la NP, y 3) los propios de la enfermedad de base<sup>7</sup>. Entre estos múltiples factores, en el paciente pediátrico que recibe NP durante largo tiempo destacamos los siguientes<sup>8</sup>:

1. NP prolongada o indefinida. Existe una relación significativa entre la severidad de la colestasis<sup>9</sup> y de los cambios histológicos<sup>10</sup>, y la duración de la NP.
2. Sepsis. Las sepsis bacterianas, fundamentalmente por gramnegativos, causan una alteración de la función hepática en niños prematuros. La combinación de sepsis y NP parece asociarse a una mayor disfunción hepatobiliar y colestasis<sup>11</sup>.
3. Hipoalbuminemia. Existe una relación significativa entre unos bajos niveles de albúmina al inicio del tratamiento con

NP y el desarrollo de colestasis. Lo que no queda claro es si es causa de la colestasis *per se* o refleja la situación de un paciente crítico susceptible de desarrollar una lesión hepática<sup>12</sup>.

4. Prematuridad y bajo peso. La inmadurez hepática, una menor síntesis de ácidos biliares, la circulación enterohepática o una menor capacidad de sulfuración pueden ser algunos de los factores añadidos en la patología hepática del prematuro. Así, se observa colestasis en recién nacidos pretérmino en rangos que oscilan entre el 1,4% en nacidos después de las 36 semanas gestacionales y el 13,7% en los menores de 32 semanas.

### **Mecanismos que influyen en la PNALD**

Como se ha comentado previamente, la afectación hepática en el paciente que recibe NP parece multifactorial. Se han identificado diversas situaciones y sustancias que provocan daño hepático de forma aislada, pero el mecanismo último en estos pacientes aún no está dilucidado. Por otro lado, hay que tener en cuenta que estos pacientes van a sufrir una situación patológica que *per se* puede favorecer la propia disfunción hepática.

Se sabe que un aporte calórico aumentado produce una estimulación de la lipogénesis, lo que conlleva la aparición de esteatosis hepática por alteración en la movilización lipídica. Esto provoca una alteración en los test de función hepática y en muestras histológicas, que pueden mejorar cuando se reduce el aporte calórico<sup>13</sup>. Pero no sólo el aporte calórico total parece favorecer este cuadro, sino también la composición en macronutrientes de la fórmula. Unas altas concentraciones de proteínas se relacionan con la aparición temprana de colestasis<sup>14</sup>, de la misma manera que unas concentraciones altas o unas infusiones rápidas de lípidos o hidratos de carbono producen un depósito de triglicéridos, colesterol y fosfolípidos en el hígado<sup>15</sup>. La falta de nutrientes por vía enteral provoca alteraciones de la barrera intestinal y favorece el sobrecrecimiento bacteriano y, por tanto, la translocación bacteriana al sistema portal. Este mecanismo se observa también en los pacientes sépticos, en quienes, además, la liberación de endotoxinas bacterianas va a provocar directamente colestasis<sup>16</sup>.

Otros factores son la deficiencia de taurina en los neonatos, y de colina y carnitina, que se observa en los pacientes sometidos a una NP prolongada, así como la toxicidad directa de los fitoesteroles y el manganeso contenidos en la fórmula. La alteración en la *ratio* insulina/glucagón portal, el estrés oxidativo, la alteración en la secreción de hormonas intestinales, la estasis del sistema biliar y las alteraciones en la composición de la bilis se suman a todos los factores anteriores<sup>8</sup>.

### **Mecanismos de prevención en la PNALD**

Después de todos los aspectos comentados en el apartado anterior, cabría esperar que la corrección de todos los factores que predisponen al desarrollo de PNALD condujera a una disminución en la aparición de esta complicación. Sin embargo,

sólo ciertas medidas profilácticas han demostrado una cierta mejoría en la prevención del daño hepático. Entre ellas la más importante parece ser el uso concomitante, siempre que sea posible, de nutrición enteral. Incluso unas mínimas tomas de nutrición enteral han demostrado disminuir la disfunción hepatobiliar, e incluso mejorarla si ya se hubiera establecido<sup>17</sup>. Parece que ello se produce al mejorar la barrera mucosa intestinal, disminuyendo así la translocación bacteriana, así como por una disminución del barro biliar en relación con la mejora en la secreción de hormonas intestinales inducida por la propia nutrición enteral. Además, el hecho de recibir nutrición enteral puede implicar una disminución en el aporte calórico y la composición de la fórmula parenteral, que, como hemos comentado previamente, está en clara relación con el daño hepático. La protección de la solución de NP de la luz también se ha demostrado eficaz y, por tanto, es recomendable. Ciertos elementos, como los aminoácidos, originan sustancias tóxicas al ser expuestos a la luz<sup>18</sup>. El uso de taurina, glutamina y colesticquinina, o incluso la realización de colecistectomía, no han demostrado beneficios, por lo que no se recomienda emplearlos de manera sistemática.

### **Tratamiento de la PNALD**

Según todo lo expuesto hasta ahora, la mejor manera de evitar la aparición de PNALD es la aplicación de medidas preventivas y la detección precoz de dicha complicación. Una vez establecida la afectación hepática, se han propuesto diversos tratamientos para intentar frenar su progresión o normalizar las alteraciones hepáticas. Entre ellos destacamos el uso del ácido ursodesoxicólico (UDCA). Su mecanismo preciso es desconocido, pero parece que su efecto beneficioso se debe a que mejora el flujo biliar al comportarse como inmunomodulador del hepatocito. Algunos ensayos clínicos han constatado un descenso de las enzimas hepáticas y la bilirrubina a partir de la primera o segunda semana tras iniciar la terapia con 15-30 mg/kg/día, si bien el número de pacientes incluidos en ellos era escaso<sup>19,20</sup>. No obstante, ante estos hallazgos, y en virtud de la ausencia de efectos adversos significativos del UDCA, parece razonable su uso en la PNALD. El tratamiento profiláctico con antibióticos para prevenir la translocación y el sobrecrecimiento bacterianos, así como el uso de lecitina o colesticquinina, tampoco pueden recomendarse de manera sistemática, al no existir estudios concluyentes que demuestren su efectividad. Aún está por definir completamente la utilidad de determinados tipos de emulsiones lipídicas con omega-3 en la prevención y tratamiento de la PNALD.

### **Complicaciones óseas. Enfermedad ósea metabólica asociada a nutrición parenteral**

La enfermedad ósea metabólica asociada al uso prolongado de NP (*parenteral nutrition-associated metabolic bone disease* [PN-MBD]) fue descrita por primera vez en los años ochenta, a raíz del estudio de un grupo de pacientes con soporte de NP de

larga duración que presentaban dolores óseos junto con hipercalcemia y elevación de la fosfatasa alcalina sérica<sup>21</sup>. Característicamente, estos pacientes tenían niveles plasmáticos normales de calcio, fósforo y vitamina D, así como unos valores levemente incrementados de hormona paratiroidea (PTH). Inicialmente se relacionó con la presencia de aluminio que contenían los hidrolizados de caseína, empleados como fuente nitrogenada; pero a pesar de la eliminación de estos preparados, aunque siga existiendo una mínima contaminación de los elementos traza, multivitamínicos, heparina, etc., con aluminio, no se ha conseguido esclarecer la etiopatogenia precisa de esta entidad.

### **Metabolismo óseo**

El hueso es un tejido conectivo, que consiste esencialmente en una matriz extracelular mineralizada y células especializadas: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. El principal componente orgánico de la matriz es el colágeno tipo I, que supone alrededor del 90%; el 10% restante lo compone una serie de proteínas no estructurales de menor tamaño, entre las que se encuentran la osteocalcina, la osteonectina, algunas fosfoproteínas, sialoproteínas, factores de crecimiento y proteínas séricas. La fase inorgánica está compuesta por minúsculos cristales de un mineral de carácter alcalino, la hidroxiapatita ( $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$ ). Estos cristales se incrustan entre las fibras de colágeno para formar un material que reúne las características adecuadas de rigidez, flexibilidad y resistencia. La buena salud del hueso está favorecida por un sistema de remodelación continua. Los osteoclastos destruyen el hueso antiguo para que los osteoblastos, sobre una matriz proteica, el osteoide, la mineralicen y formen nuevo hueso. Este mecanismo de remodelación tiene lugar, predominantemente, en la superficie, y son los huesos esponjosos (vertebras, pelvis...) los que mayor composición de él tienen. Cualquier alteración en este mecanismo va a conducir a un desequilibrio entre la formación y la destrucción ósea, favoreciendo la aparición de fracturas patológicas. El fenómeno de remodelación está modulado por múltiples estímulos, como los niveles de calcio, fósforo y magnesio en sangre, calcitonina, PTH, cortisol, vitamina D, estrógenos, andrógenos, hormonas tiroideas y factores de crecimiento, así como por un complejo sistema de homeostasis propio del hueso en el que participan factores paracrinos y autocrinos<sup>22</sup>.

### **Conceptos básicos**

1. Enfermedad ósea metabólica. Engloba de manera genérica una serie de entidades que tienen como causa común una alteración del remodelado óseo, que van a favorecer la aparición de fracturas patológicas (atraumáticas). Las principales entidades son la osteoporosis y el raquitismo/osteopenia.
2. Osteoporosis. Consiste en una alteración del remodelado óseo, en el que se va perdiendo de manera proporcionada tanto la matriz proteica como la mineral del hueso. En esta entidad existiría una mayor actividad osteoclástica, lo que conllevaría una pérdida de masa total ósea. Puede ser pri-

maria (como la asociada al proceso de envejecimiento o la pérdida estrogénica en la mujer posmenopáusica) o secundaria a múltiples situaciones. Se diagnostica midiendo la densidad mineral ósea a través de técnicas de absorciometría (DXA), y se clasifica como osteopenia si la desviación estándar se sitúa entre  $-1$  y  $-2,5$ , y como osteoporosis cuando es menor de  $-2,5$ <sup>23</sup>.

3. Raquitismo/osteomalacia. En este caso la alteración del remodelado se produce por una inadecuada mineralización de la matriz ósea. Cuando esto sucede sobre un hueso en crecimiento, como en la edad pediátrica, afectando a los cartílagos de crecimiento y a la matriz cartilaginosa, provoca deformidades óseas y da lugar al raquitismo. Si se produce sobre un hueso que ha finalizado su crecimiento, la zona afectada será la trabecular, dando lugar a la osteomalacia. Por tanto, todos los pacientes con raquitismo padecen osteomalacia, pero no todos los que padecen osteomalacia padecen raquitismo.

### Nutrición parenteral y enfermedad ósea metabólica

Como hemos avanzado previamente, no se conocen de manera precisa los mecanismos causantes de la enfermedad ósea metabólica asociada a NP, pero sí sabemos que el factor individual más importante que contribuye a la enfermedad ósea metabólica es el balance negativo de calcio.

En la tabla 1<sup>24</sup> se muestra el efecto que producen ciertos elementos utilizados en la formulación de la NP sobre el metabolismo cálcico y óseo.

Ciertos estudios demuestran que la administración de calcio intravenoso induce una mayor pérdida de calcio a través del riñón, probablemente en relación con una alteración en la regulación de la PTH y/o con una disfunción del túbulo renal. Sin embargo, se ha observado que dichas alteraciones van siendo progresivamente compensadas, ya que en NP prolongadas esta excreción urinaria de calcio disminuye. Dicha hipercalcemia va a ir acompañada de hiperfosfatemia, con la consecuente depleción corporal de ambos electrolitos, por lo que el aporte de ambos iones es fundamental para evitar las pérdidas de dichos elementos<sup>25,26</sup>. Sin embargo, hay que prestar atención a este aspecto, ya que un aporte elevado tanto de fósforo como de calcio en la fórmula conlleva el riesgo de que dichos iones precipiten y provoquen efectos adversos.

El excesivo aporte de aminoácidos también induce hipercalcemia<sup>27</sup>, así como la acidosis metabólica, el exceso de dextrosas y el ciclado de la NP. Por todo ello, se debe realizar un ajuste individualizado en el aporte de proteínas, acetato y dextrosa, evitando sobrepasar los rangos aconsejados, y en caso de no ser posible, valorar una mayor suplementación de calcio.

Con respecto a la vitamina D existen datos controvertidos, ya que en ciertos adultos se informa de que la retirada de esta vitamina mejora los síntomas de los pacientes, e incrementa el contenido mineral óseo<sup>28</sup>; sin embargo, en otros estudios se ha constatado la aparición de problemas de salud ósea a largo

**TABLA 1**

**Efecto que producen ciertos elementos que son utilizados en la formulación de la nutrición parenteral sobre el metabolismo cálcico y óseo**

Nutriente	Efecto sobre la excreción urinaria de calcio	Nutriente	Efecto sobre el metabolismo óseo
Aminoácidos	Incrementa	Vitamina D	Variable
Dextrosa	Incrementa	Aluminio	Mineralización defectuosa
Sodio	Incrementa	Magnesio	Variable (mediada por PTH)
Calcio	Incrementa	Acetato	Relacionado con la vitamina D
Fósforo	Incrementa		

Modificada de Hamilton y Seidner<sup>24</sup>. PTH: hormona paratiroidea.

plazo cuando dicha medida se lleva a cabo. En la edad pediátrica, la vitamina D es esencial para un hueso en fase de desarrollo y crecimiento, por lo que nunca es recomendable retirar la vitamina D de la NP.

Otro elemento clave es el aporte de aluminio. Desde la retirada de los hidrolizados de caseína como fuente proteica, el riesgo de toxicidad por el aluminio que contaminaba la solución de NP ha descendido drásticamente<sup>29</sup>. Sin embargo, existe aún contaminación de otros elementos usados en la fórmula. Desde 2004 se ha establecido la recomendación de que ninguna NP debe contener más de 25 µg/L de aluminio<sup>30</sup>.

El magnesio, por su parte, regula el metabolismo óseo de manera indirecta a través de la excreción de PTH, que tendrá un efecto directo sobre el hueso y el riñón para mantener una adecuada homeostasis cálcica.

Como ya se ha señalado, todos estos factores dependen de la NP propiamente dicha, pero no hay que olvidar que existen factores o situaciones del huésped que pueden favorecer también una alteración del balance de calcio y, con ello, el desarrollo de la enfermedad ósea metabólica. Así, por ejemplo, algunas enfermedades malignas, endocrinológicas, digestivas, pancreáticas, hepáticas, renales..., así como determinados fármacos o tratamientos para dichas patologías u otras (esteroides, diuréticos, quimio/radioterapia, anticonvulsivos...), o ciertas situaciones, como el encamamiento prolongado, la prematuridad, la escasez de exposición a la luz solar, las pérdidas aumentadas por ostomías, etc., pueden incrementar el riesgo de enfermedad ósea metabólica si en el paciente concurre el uso de NP.

### Recomendaciones para la prevención y el manejo de la PN-MBD<sup>31</sup>

- Adecuar las necesidades de calcio, fosfato, magnesio y acetato en función de las necesidades del paciente.
- Monitorizar periódicamente los niveles de dichos iones en sangre, al menos de forma mensual.
- Monitorizar los niveles de vitamina D.

- Monitorizar el calcio en orina de 24 horas, al menos cada 6-12 meses.
- Revisar la medicación que el paciente esté tomando y, en los casos en que ésta pueda provocar efectos óseos perjudiciales, interrumpirla o reducirla siempre que sea posible.
- Reducir el aporte de aminoácidos al mínimo necesario una vez que el estado nutricional del paciente lo permita.
- Realizar un cribado de osteoporosis con DXA cada 1-2 años.
- Promover el ejercicio físico. ■■■

## Bibliografía

1. Lindor K, Fleming C, Abrams A, Hirschhorn M. Liver function values in adults receiving total parenteral nutrition. *JAMA*. 1979; 241: 2.398-2.400.
2. Nanji A, Anderson F. Sensitivity and specificity of liver function tests in the detection of parenteral-nutrition-associated cholestasis. *J Parenter Enteral Nutr*. 1985; 9: 307-308.
3. Demircan M, Ergun O, Avanoğlu S, Yılmaz F, Ozok G. Determination of serum bile acids routinely may prevent delay in diagnosis of total parenteral nutrition-induced cholestasis. *J Pediatr Surg*. 1999; 34: 565-567.
4. Bowyer B, Fleming C, Ludwig J, Petz J, McGill D. Does long term home parenteral nutrition in adult patients cause chronic liver disease. *J Parenter Enteral Nutr*. 1985; 9: 11-17.
5. Peyret B, Collardeau S, Touzet S, Loras-Duclaux I, Yantren H, Michalski MC, et al. Prevalence of liver complications in children receiving long-term parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65(6): 743-749.
6. Pitt HA, King 3rd W, Mann LL, Roslyn JJ, Berquist WE, Ament ME, et al. Increased risk of cholelithiasis with prolonged total parenteral nutrition. *Am J Surg*. 1983; 145: 106-112.
7. Moreno Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2008; 23 Supl 2: 25-33.
8. Kwan V, George J. Liver disease due to parenteral and enteral nutrition. *Clin Liver Dis*. 2004; 8: 893-913.
9. Moss R, Das J, Raffensperger J. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: clinical and histopathologic correlation. *J Pediatr Surg*. 1993; 28: 1.270-1.274.
10. Mullick F, Moran C, Ishak K. Total parenteral nutrition: a histopathologic analysis of the liver changes in 20 children. *Mod Pathol*. 1994; 7: 190-194.
11. Ginn-Pease M, Pantalos D, King D. TPN-associated hyperbilirubinemia: a common problem in newborn surgical patients. *J Pediatr Surg*. 1985; 20: 436-439.
12. Nanji A, Anderson F. Relationship between serum albumin and parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Parenter Enteral Nutr*. 1984; 8: 438-439.
13. Messing B, Colombel J, Heresbach D, Chazouilleres O, Galian A. Chronic cholestasis and macronutrient excess in patients treated with prolonged parenteral nutrition. *Nutrition*. 1992; 8: 30-36.
14. Vileisis R, Inwood R, Hunt C. Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: effect of protein intake. *J Pediatr*. 1980; 96: 893-897.
15. Kaminski D, Adams A, Jellinek M. The effect of hyperalimentation on hepatic lipid content and lipogenic enzyme activity in rats and man. *Surgery*. 1980; 88: 93-100.
16. Wolf A, Pohlandt F. Bacterial infection: the main cause of acute cholestasis in newborn infants receiving short term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989; 8: 297-303.
17. Sax H, Illing K, Ryan C, Hardy D. Low-dose enteral feeding is beneficial during total parenteral nutrition. *Am J Surg*. 1996; 171: 587-590.
18. Bashir R, Lipman T. Hepatobiliary toxicity of total parenteral nutrition in adults. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995; 24: 1.003-1.025.
19. Spagnuolo I, Raffaele I, Vegnente A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 1996; 111: 716-719.
20. Levine A, Maayan A, Shamir R, Dinari G, Sulkes J, Sirotta L. Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999; 12: 549-553.
21. Klein GL, Ament ME, Bluestone R, et al. Bone disease associated with total parenteral nutrition. *Lancet*. 1980; 2: 1.041-1.044.
22. Riancho JA, González J. Manual práctico de osteoporosis y metabolismo mineral. Madrid: Jarpyo Editores, 2004.
23. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Ginebra: WHO Report Series 843, 1994.
24. Hamilton C, Seidner DL. Metabolic bone disease and parenteral nutrition. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004; 6(4): 335-341.
25. Sloan GM, White DE, Brennan MF. Calcium and phosphorous metabolism during total parenteral nutrition. *Ann Surg*. 1983; 197: 1-6.
26. Wood RJ, Sitrin MD, Cusson GJ, et al. Reduction of total parenteral nutrition induced urinary calcium loss by increasing the phosphorous in the total parenteral nutrition prescription. *J Parenter Enteral Nutr*. 1986; 10: 188-190.
27. Bengoa JM, Sitrin MD, Wood RJ, et al. Amino acid induced hypercalciuria in patients on total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*. 1983; 83: 264-269.
28. Verhage AH, Cheong WK, Allard J, Jeejeebhoy KN. Increase in lumbar spine bone mineral content in patients on long-term parenteral nutrition without vitamin D supplementation. *J Parenter Enteral Nutr*. 1995; 19: 431-436.
29. Vargas JH, Klein GL, Ament ME, et al. Metabolic bone disease of total parenteral nutrition: course after changing from casein to amino acids in parenteral solutions with reduced aluminum content. *Am J Clin Nutr*. 1988; 48: 1.070-1.078.
30. Food and Drug Administration. Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition. *Federal Register*. 2000; 65: 4.103-4.111.
31. Hamilton C. Parenteral nutrition-associated metabolic bone disease. *Support Line*. 2003; 25: 7-13.