

# Complicaciones hepáticas asociadas a nutrición parenteral de corta duración en niños

J.M. Moreno Villares, P. Gomis Muñoz\*, M.J. Galiano Segovia, M<sup>a</sup> A. Valero Zanuy, O. Serrano Garrote\*, M. León Sanz

**Resumen.** La disfunción hepática reversible es la complicación metabólica más frecuente en pacientes con nutrición parenteral (NP). Existen pocos estudios epidemiológicos sobre la afectación hepática precoz en pacientes pediátricos fuera del período neonatal.

**Objetivo:** Estimar la prevalencia de disfunción hepática en niños con NP de corta duración e identificar los factores de riesgo.

**Pacientes, material y métodos:** Se recogieron retrospectivamente los datos de todos los pacientes con edades comprendidas entre 29 días y 18 años que recibieron NP durante  $\geq 5$  días a lo largo de dos años ( $n=94$ ). Se consideró afectación hepática cuando los niveles de uno o más de los siguientes parámetros analíticos estaban aumentados en dos determinaciones consecutivas: GPT (ALT)  $\geq 80$  UI/L; GGT  $\geq 120$  UI/L; bilirrubina total  $> 2,0$  mg/dl ( $18 \mu\text{mol/L}$ ). Se excluyeron los niños con afectación hepática previa ( $n=17$ ) así como aquéllos con datos incompletos ( $n=16$ ).

**Resultados:** Treinta y tres niños (54%) presentaron disfunción hepática, siendo la tasa de incidencia del 5,8 casos/100 pacientes-días de NPT. La disfunción hepática apareció a los  $9,8 \pm 6,9$  días del inicio de la NP, alcanzando su nadir durante la segunda semana de NP. Ni la edad, sexo, estado nutricional, aporte calórico total, composición de la solución o la enfermedad subyacente se asociaron a mayor incidencia de disfunción hepática. Sólo la duración de la NP ( $9,6 \pm 4,4$  vs  $19,5 \pm 10,5$  días;  $p < 0,001$ ) y la presencia de sepsis (21% vs 55%;  $p: 0,014$ ) se asociaron a disfunción hepática. No fue necesario suspender la NP por este motivo en ningún caso.

**Conclusiones:** La disfunción hepática precoz se presenta en más del 50% de los niños con NP, siendo la GGT el marcador que se ve afectado más precozmente. La prevención de la disfunción hepática asociada a NP pasa por evitar las infecciones y por reducir la duración de la NP.

*An Esp Pediatr 1999;51:22-26.*

**Palabras clave:** Colestasis. Nutrición parenteral. Niño.

## EARLY LIVER DYSFUNCTION DURING SHORT TERM TOTAL PARENTERAL NUTRITION IN CHILDREN

**Abstract. Objective:** Liver dysfunction (LD) with abnormalities in biochemical liver function tests is the most common metabolic complication of parenteral nutrition (PN). The aim of this study was to estimate the prevalence of LD in children receiving short-term PN and to identify risk factors.

**Patients and methods:** Data were gathered retrospectively during a 2-year period. Ninety-four children older than 28 days received PN

(mean age  $5.4 \pm 5.1$  years). PN related LD was defined as when serum levels of one or more of the following liver function tests were increased: ALT  $\geq 80$  IU/L, GGT  $\geq 120$  IU/L and total bilirubin  $\geq 1.8 \mu\text{mol/L}$ . Children with previous liver disease were excluded ( $n = 17$ ), as well as those with incomplete data ( $n = 16$ ).

**Results:** LD was present in 33 children (54%). The incidence rate was 5.8 cases/100 patient days of PN. It started  $9.8 \pm 6.9$  days after beginning PN. The nadir appeared during the second week of PN. The following variables did not appear to significantly influence the presence of PN: age, gender, nutritional status, PN caloric load or composition and underlying disease. Length of PN ( $9.6 \pm 4.4$  vs  $19.5 \pm 10.5$  days;  $p < 0.001$ ) and presence of sepsis (21% vs 55%,  $p = 0.014$ ) were the only variables associated with LD. It was not necessary to discontinue PN because of LD in any case.

**Conclusions:** Early LD is present in more than 50% of our children on PN. In preventing LD we should try to avoid infection and to reduce the time on PN.

**Key words:** Cholestasis. Parenteral nutrition. Children.

La nutrición parenteral (NP) permite aportar energía y nutrientes, incluso durante períodos prolongados de tiempo a pacientes que no pueden utilizar el aparato digestivo para su alimentación. La mejora en las soluciones de infusión, el mayor conocimiento de las necesidades energéticas, de proteínas y micronutrientes y un esmerado cuidado de las vías centrales han hecho disminuir considerablemente el número de complicaciones infecciosas y metabólicas<sup>(1,2)</sup>.

Sin embargo, la disfunción hepática asociada a nutrición parenteral (DHANP) continúa siendo una de las complicaciones más controvertidas, tanto en lo que se refiere a su incidencia, como a su etiopatogenia o sus características bioquímicas<sup>(3)</sup>.

Los cuadros clínicos característicos asociados a NP prolongada son bien conocidos: esteatosis y esteatohepatitis en el adulto y colestasis en el neonato; barro biliar y litiasis biliar en todos los grupos de edad<sup>(4)</sup>, en cambio, existen pocos datos en la literatura sobre la prevalencia de disfunción hepática precoz asociada a NP de corta duración en el paciente pediátrico fuera del período neonatal<sup>(5)</sup>.

Se diseñó este trabajo con el fin de estimar la prevalencia de DHANP en este grupo de pacientes e identificar los posibles factores de riesgo.

## Pacientes, material y métodos

### Material y métodos

Se trata de un estudio de cohortes, observacional, descriptivo

Unidad de Nutrición Clínica y \*Servicio de Farmacia.  
Hospital Doce de Octubre. Madrid

*Correspondencia:* José Manuel Moreno Villares. Unidad de Nutrición Clínica.  
Departamento de Pediatría. Hospital 12 de Octubre. Carretera de Andalucía  
km 5,400. 28041 Madrid

*Recibido:* Octubre 1998

*Aceptado:* Marzo 1999

Tabla I Criterios de inclusión

1. Edad comprendida entre 29 días y 18 años.
2. GPT (ALT) > 80 UI/L y/o GGT > 120 UI/L y/o bilirrubina total > 2,0 mg/dl (18 µmol/L)
3. Ausencia de enfermedad o afectación hepática previa al inicio de la NP.
4. Duración de la NP > 5 días.

vo en el que se analizaron de forma retrospectiva todas las historias clínicas de los pacientes pediátricos que recibieron NP en el período comprendido entre el 1 de enero de 1995 y el 1 de enero de 1997. Se incluyeron todos los niños con edades comprendidas entre 29 días y 18 años en el momento de iniciar la NP.

Se consideró afectación hepática cuando presentó al menos un parámetro analítico alterado en dos determinaciones consecutivas (Tabla I).

La composición de la NP fue semejante en todos los casos: mezcla ternaria administrada en bolsas EVA multicapa con fotoprotección. Las proteínas constituyeron el 10-12% del aporte calórico total, suministradas como mezcla de aminoácidos cristalinos (Trophamine®, Pharmacia, en menores de 1 año; Freamine® Pharmacia en > 1 año); los hidratos de carbono como dextrosa, constituyendo el 55-60% del aporte calórico, y los lípidos en forma de mezcla al 50% de MCT/LCT (Lipofundin 20%; B Braun, Barcelona, España). Además contenían solución poliónica en las cantidades correspondientes al peso y las necesidades; así como vitaminas (Resivit®, Rhône-Poulenc Rorer) y solución de oligoelementos con Cu, Se, Zn, Mn, Cr (Oligoelementos®, Pharmacia).

La estimación de las necesidades calóricas se realizó a partir del peso actual: 100 kcal por cada kg, hasta 10; 50 kcal por cada kg por encima de 10 y 20 kcal por cada kg, por encima de 20<sup>(6)</sup>. La misma estimación se realizó para las necesidades hídricas. En niños con pesos superiores a 50 kg se consideró el gasto energético basal a partir de la fórmula de Harris-Benedict, añadiendo las necesidades de crecimiento y el índice de estrés (Manual de NP Pediátrica del hospital Doce de Octubre, no publicado).

El diagnóstico de sepsis se basó en la presencia de fiebre y leucocitosis y, en los casos en los que se obtuvo, por cultivo microbiológico en sangre.

### Pacientes (Fig. 1)

Noventa y cuatro niños recibieron NP durante el periodo de estudio, siendo excluidos 33 (17 por presentar afectación hepática previa y 16 por presentar datos analíticos incompletos). La edad media fue de 5,4 años (DE: 5,07; rango: 1 mes a 16 años). De los 61 pacientes objeto de análisis, 37 eran niños y 24 niñas. El 61% de los casos recibieron NP en la Unidad de Cuidados Intensivos y el 39% en salas de Pediatría y Cirugía Pediátrica.

### Estudio estadístico

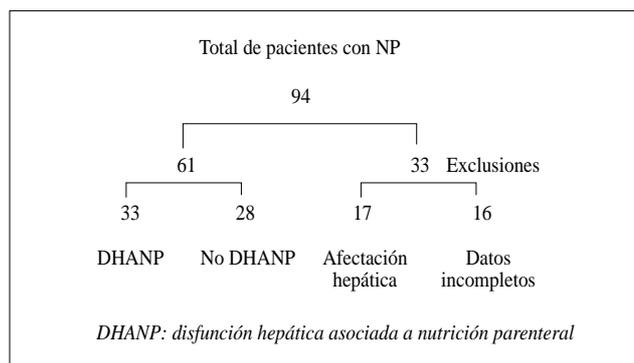


Figura 1. Distribución de los pacientes que recibieron NP.

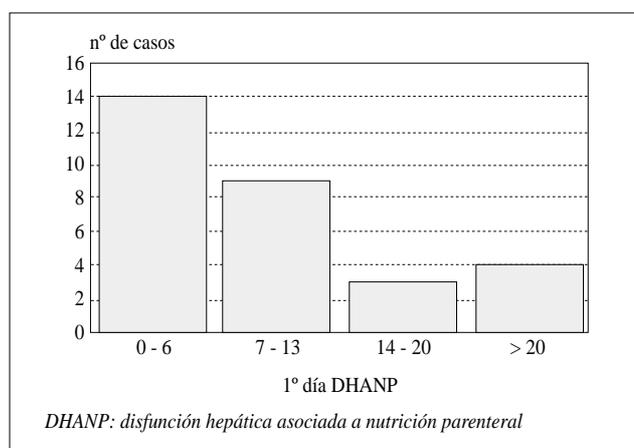


Figura 2. Día de comienzo de la disfunción hepática.

Como estadística descriptiva se utilizaron la media y la desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas, y la distribución de frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas. El estudio de asociación entre las diferentes variables y disfunción hepática se realizó mediante la Chi cuadrado y la t de Student. Se consideró significación estadística cuando  $p < 0,05$ .

### Resultados

Treinta y tres niños (54%) presentaron DHANP precoz, con una incidencia de 5,8 casos/100 pacientes-días de NPT. El inicio de la misma se presentó a los 9,8 días (DE: 6,9) del inicio de la NPT (rango: 2 a 36 días) (Fig. 2).

La máxima elevación de las enzimas hepáticas se produjo en la segunda semana para la GGT (252,7; DE: 199 UI/L) y la GPT (78,8; DE: 71,1 UI/L) mientras que para la bilirrubina ocurrió en la 3ª semana (1,56; DE: 2,4 mg%) (Fig. 3).

No encontramos diferencias significativas entre el grupo de pacientes con afectación hepática respecto al que no la presentó en relación con la edad, sexo, presencia de malnutrición (valorada como puntuación z para el peso), aporte calórico total y composición de la NP. Sólo la mayor duración de la NP y la presencia de sepsis se asociaron a mayor incidencia de disfunción

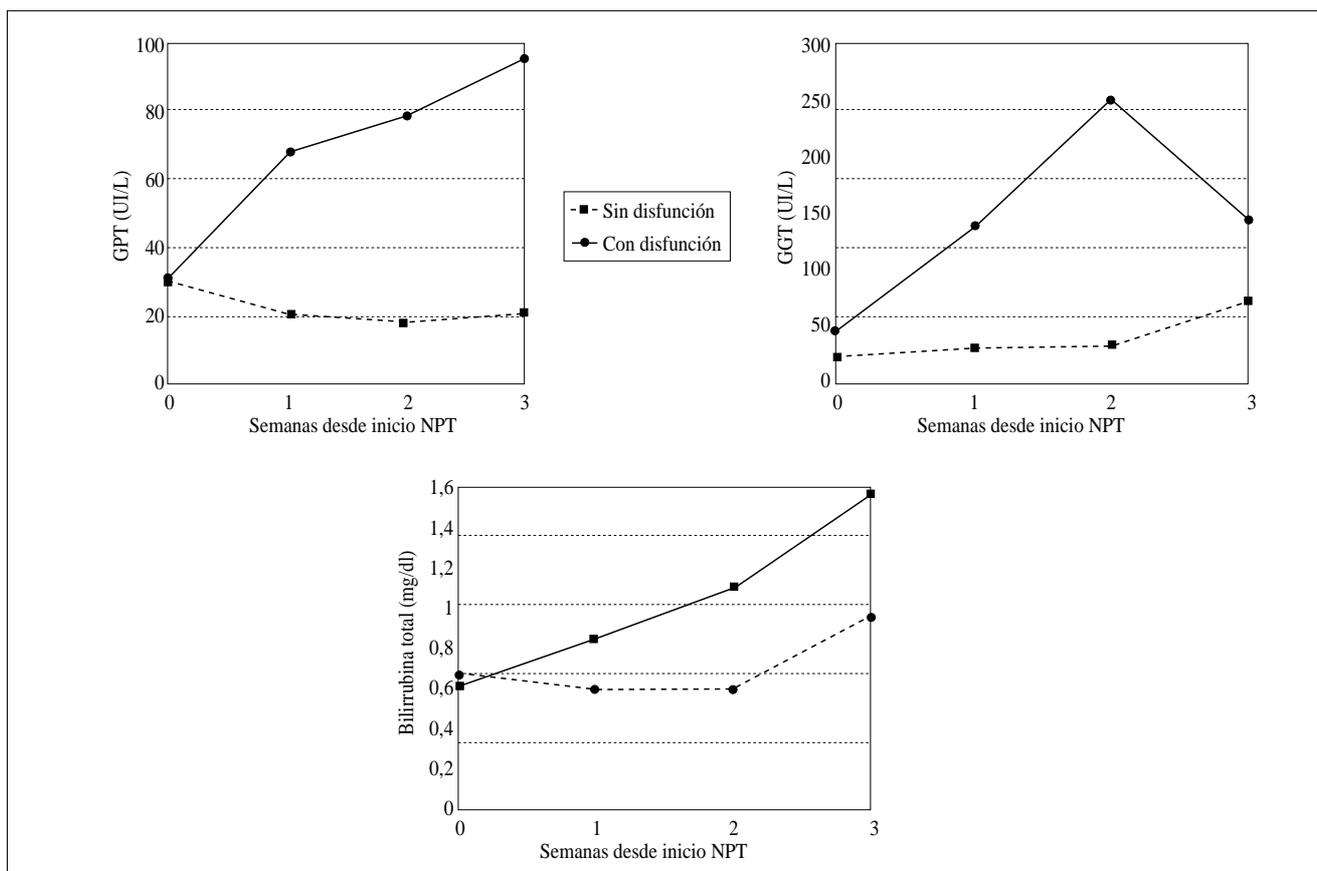


Figura 3. Evolución de los parámetros de función hepática.

Tabla II Comparación de variables entre los grupos con y sin afectación hepática

	Sin afectación (n:28 pacientes)	Con afectación (n:33 pacientes)	
Edad (años)	4,4 (DE: 4,6)	6,25 (DE: 5,35)	ns
Duración NP (días)	9,6 (DE: 4,5)	19,45 (DE: 10,25)	P<0,001
Puntuación z para el peso	-0,82 (DE: 1,91)	-0,47 (DE: 2,17)	ns
Aporte calórico (% necesidades)	94,6 (DE: 14,9)	92,6 (DE: 18,1)	ns
Infecciones (%)	21	55	P: 0,014

ns: no significativo

hepática (Tabla II). Tampoco se encontraron diferencias entre grupos al analizar la enfermedad de base, aunque en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal la afectación hepática tiende a ser significativamente mayor (Tabla III).

En cinco casos la DHANP desapareció antes de la retirada de la NP (duración de la afectación: 7,8; DE: 3,8 días). En diez pacientes se modificó la composición de la NP a causa de la

Tabla III Comparación entre grupos según la enfermedad de base

	Sin afectación (n:28 casos)	Con afectación (n:33 casos)	
Enf. cardíaca	4 (14,3%)	3 (9,1%)	ns
Cirugía gastrointestinal	3 (10,7%)	3 (9,1%)	ns
Cáncer	2 (7,1%)	3 (9,1%)	ns
Enf. inflamatoria intestinal	1 (3,6%)	6 (18,2%)	p: 0,146
Enf. aparato digestivo	4 (14,3%)	3 (9,1%)	ns
Leucemia o linfoma	2 (7,1%)	3 (9,1%)	ns
Politraumatismo	2 (7,1%)	3 (9,1%)	ns
Problemas respiratorios	3 (10,7%)	1 (3%)	ns
Otros	7 (25%)	8 (24,2%)	ns

ns: no significativo

alteración hepática, pero no fue necesaria su retirada en ningún caso.

Sólo cuatro de los pacientes con DHANP recibían algún tipo de alimentación enteral en el momento de presentar la alteración.

### Discusión

Pocos años después de la comunicación de la experiencia con los primeros niños que recibieron NPT, ya se describieron los primeros casos de alteración hepática asociada<sup>(7)</sup>. Desde entonces se ha reunido suficiente evidencia de las consecuencias de la NPT sobre la función y la histología hepáticas, tanto en niños<sup>(4,8-12)</sup> como en adultos<sup>(4,8,9,13-17)</sup>. Dicha afectación puede ser tan grave que condicione la evolución a cirrosis e incluso a la muerte.

Es necesario, sin embargo, distinguir entre la afectación hepática que se presenta en pacientes que reciben NP por un período corto de tiempo (3 meses), de aquéllos en los que la NP va a constituir el soporte nutricional por un tiempo prolongado o indefinido. Las consecuencias de la afectación hepática en el primer grupo de pacientes son de menor trascendencia, llegando incluso a considerarse que en algunas circunstancias la elevación de las enzimas hepáticas puede significar sólo inducción enzimática<sup>(14)</sup>.

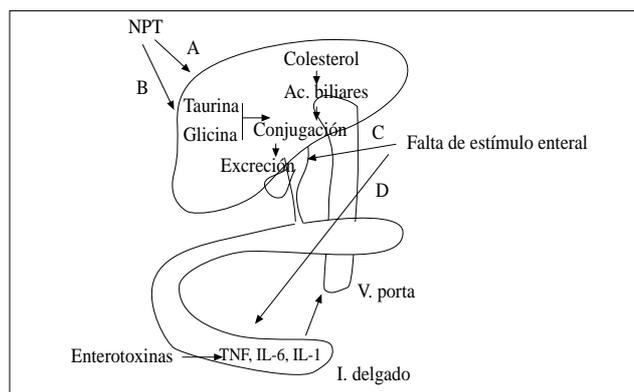
Las cifras de prevalencia son muy variables<sup>(18,19)</sup>, como distintas son las composiciones de la NP en los diversos trabajos y el aporte y distribución calórica total, lo que hace muy difícil hacer estudios comparativos. En nuestra serie, el 54% de los niños que recibieron NPT por un período superior a 5 días mostraron aumento en los valores séricos de enzimas hepáticas, aunque con escasa trascendencia clínica: no fue necesaria la suspensión de la NP en ningún caso. En un tercio de los mismos se modificó su composición: disminución del aporte calórico total; cambio en la solución de aminoácidos a una que incorpora taurina; restricción de los aportes de cobre y manganeso. Incluso cinco pacientes normalizaron la función antes de la retirada de la NP, como ya ha sido descrito por otros<sup>(20)</sup>.

Estudios experimentales muestran que parece haber una progresión en dos pasos de la afectación hepática: en un primer momento una disminución del aclaramiento de bromosulfaleína (después de 5 días) y posteriormente una disminución del aclaramiento de los ácidos biliares (a partir de los 15 días)<sup>(21)</sup>. Desde el punto de vista clínico, sin embargo, encontramos ya elevación de las enzimas hepáticas en la primera semana de NPT<sup>(22)</sup>, indicando que posiblemente otros factores distintos de los propios componentes de la NP pudieran condicionar la DHANP.

La mayoría de autores, con los que coincidimos, señalan que la GGT es el marcador más sensible de disfunción, seguido de la fosfatasa alcalina, las transaminasas, los ácidos biliares y la bilirrubina<sup>(3,19,22-24)</sup>.

Aunque se ha asociado la aparición de colestasis a factores como prematuridad, malnutrición, enfermedad gastrointestinal quirúrgica o a la presencia de sepsis, tan sólo esta última condición constituye un factor de riesgo en nuestro estudio<sup>(18,20,25)</sup>. La enfermedad inflamatoria intestinal está asociada a mayor incidencia de DHANP<sup>(23)</sup>, aunque no llegó a alcanzar carácter significativo.

No pudo analizarse la influencia de la falta de estímulo enteral como factor favorecedor de la colestasis<sup>(26-28)</sup>, al no dispo-



**Figura 4.** Posible etiología de la colestasis asociada a NPT. A indica un efecto tóxico directo de los componentes de la solución. B la ausencia de algún micronutriente en la mezcla p.ej. taurina. C señala que la falta de estímulo enteral produce una ausencia de estímulo hormonal normal sobre el árbol hepatobiliar. D muestra como la ausencia de aporte enteral puede favorecer la traslocación bacteriana por pérdida de la función de barrera intestinal.

ner de datos en el grupo que no presentó DHANP.

Se desconoce la etiología exacta de la colestasis asociada a NPT; algunas de las explicaciones más plausibles se muestran en la figura 4. Algunos autores han sugerido que durante los períodos de ayuno se produce una estasis del contenido intestinal que favorece el sobrecrecimiento bacteriano, origen de la traslocación bacteriana y la subsiguiente formación de enterotoxinas con liberación de citoquinas que producen daño hepático<sup>(26,29,30)</sup>. A pesar de su indudable atractivo, no ha podido corroborarse en la investigación clínica<sup>(31,32)</sup>. Bajo este prisma se entiende el uso de decontaminación intestinal como una opción al tratamiento de la DHANP<sup>(33)</sup>. Para otros, una vez excluido el excesivo aporte calórico o de alguno de los componentes de la infusión<sup>(34-36)</sup>, el origen podría estar en la ausencia de algún micronutriente<sup>(37,38)</sup>. Este papel se ha atribuido a la carnitina<sup>(39)</sup>, taurina<sup>(40,41)</sup>, cistina<sup>(42)</sup> y colina<sup>(43)</sup>, aunque su inclusión en las soluciones de NPT no ha hecho desaparecer el problema. Sin duda, la falta de estímulo enteral es un condicionante importante, en parte por causar estasis biliar, en parte por la ausencia de influencias hormonales, sobre todo la colecistoquinina<sup>(28,44,45)</sup>. Tanto los ácidos biliares como la colecistoquinina se han usado en la prevención y en el tratamiento de la DHANP, con resultados esperanzadores<sup>(46-48)</sup>.

Aun cuando la DHANP de corta duración parece tener escasas repercusiones, con el fin de disminuir el riesgo de aparición sugerimos además de administrar una NP equilibrada, evitando la sobrecarga calórica y de aminoácidos; la instauración precoz de alimentación enteral, la retirada de la NP tan pronto como sea posible y las medidas tendentes a evitar la infección.

### Bibliografía

- 1 Wesley JR. Efficacy and safety of total parenteral nutrition in pediatric patients. *Mayo Clinic Proc* 1992; **67**:671- 675.
- 2 Puntis JW, Holden CE, Smallman S, Finkel Y, George RH, Booth IW. Staff training: a key factor in reducing intravascular catheter sep-

- sis. *Arch Dis Child* 1991; **66**:335-337.
- 3 Pallarés R, Sitges-Serra A, Fuentes J et al. Factores etiopatogénicos posiblemente implicados en la disfunción hepática asociada a nutrición parenteral: estudio prospectivo en 104 pacientes adultos. *Med Clin (Barc)* 1984; **83**:832-836.
  - 4 Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993; **104**:286-301.
  - 5 Black DD, Suttle EA, Whittington GL, Korones SD. The effect of short-term total parenteral nutrition in hepatic function in the human neonate: A prospective randomized study demonstrating alteration of hepatic canalicular function. *J Pediatr* 1981; **99**:445-449.
  - 6 Guss W. Parenteral and Enteral Nutrition Handbook. 3ª edición. Los Angeles, UCLA 1992; 10-12.
  - 7 Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition (letter). *J Pediatr* 1971; **78**:180-181.
  - 8 Baker AL, Rosenberg IH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *Am J Med* 1987; **82**:489-497.
  - 9 Fisher RL. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin North Amer* 1989; **18**:645-666.
  - 10 Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; **5**:9-22.
  - 11 Rovira R, Raventós A, Martí-Henneberg C, Closa R. Afectación hepática por nutrición parenteral en recién nacidos prematuros. *An Esp Pediatr* 1997; **47**:528-530.
  - 12 Colomb V, Goulet O, De Potter S, Ricour C. Liver disease associated with long-term parenteral nutrition in children. *Transplant Proceed* 1994; **26**:1467.
  - 13 Messing B, Zarka Y, Lémann M, Iglicki F, Coffin B, Rambaud J. Chronic cholestasis associated with long-term parenteral nutrition. *Transplant Proceed* 1994; **26**:1438-1439.
  - 14 Shaffer JL. Hepatic complications of parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1995; **14**:59-64.
  - 15 Wolfe BM, Walker BK, Shaul DB, Wong L, Ruebner BH. Effect of total parenteral nutrition on hepatic histology. *Arch Surg* 1988; **123**:1084-1090.
  - 16 Klein S, Nealon WH. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition. *Sem Liver Dis* 1988; **8**:237-246.
  - 17 Balistreri WF, Bove KE. Hepatobiliary consequences of parenteral alimentation. *Progress in Liver Disease* 1990; **9**:567-601.
  - 18 Bell RL, Ferry GD, Smith EO et al. Total parenteral nutrition-related cholestasis in infants. *JPEN* 1986; **10**:356-359.
  - 19 Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Epidemiology. Nutrition* 1998; **14**:153-157.
  - 20 Roberston JFR, garden OJ, Shenkin A. Intravenous nutrition and hepatic dysfunction. *JPEN* 1986; **10**:172-176.
  - 21 Das JB, Cosentino CM, Levy MF, Ansari GG, Raffensperger JG. Early hepatobiliary dysfunction during total parenteral nutrition: an experimental study. *J Pediatr Surg* 1993; **28**:14-18.
  - 22 Nauji AA, Anderson FH. Sensitivity and spcificity of liver function tests in the detection of parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN* 1985; **9**:307-308.
  - 23 Abad-Lacruz A, González-Huix F, Esteve M et al. Liver function tests abnormalities in patients with inflammatory bowel disease receiving artificial nutrition: a prospective randomized study of total enteral nutrition vs total parenteral nutrition. *JPEN* 1990; **14**:618-621.
  - 24 Clarke PJ, Ball MJ, Kettlewell MGW. Liver function tests in patients receiving parenteral nutrition. *JPEN* 1991; **15**:54-59.
  - 25 Beath SV, Davies P, Papadopoulos A et al. Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg* 1996; **31**:604-606.
  - 26 Sax HG, Bower RH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *JPEN* 1988; **12**:615-618.
  - 27 Zamir O, Nussbaum MS, Bhadra S, Subbiah MTR, Rafferty JF, Fisher JE. Elect of enteral feeding on hepatic steatosis induced by total parenteral nutrition. *JPEN* 1994; **18**:20-25.
  - 28 Teitelbaum DH. Parenteral nutrition-associated cholestasis. *Current Opinion in Pediatrics* 1997; **9**:270-275.
  - 29 Ito Y, Shils ME. Liver dysfunction associated with long-term total parenteral nutrition in patients with massive bowel resection. *JPEN* 1991; **15**:271-276.
  - 30 Beau P, Barrioz T, Ingrand P. L'hépatopathie cholestatique de la nutrition parentérale totale est-elle une maladie infectieuse? *Gastroenterol Clin Biol* 1994; **18**:63-67.
  - 31 Riordan SM, McIver CJ, Williams R. Liver damage in human small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 1998; **93**:234-237.
  - 32 Braxton C, Lowry SF. Parenteral nutrition and liver dysfunction. New insight? *JPEN* 1995; **19**:3-4.
  - 33 Meehan JJ, Georgeson KE. Prevention of liver failure in parenteral nutrition dependent children with short bowel syndrome? *J Pediatr Surg* 1997; **32**:473-475.
  - 34 Messing B, Colombel JF, heresbach O, Chazouillères O, Galian A. Chronic cholestasis and macronutrient excess in patients treated with prolonged parenteral nutrition. *Nutrition* 1992; **8**:30-36.
  - 35 Moss RL, Das JB, Ansari G, Raffensperger JG. Hepatobiliary dysfunction during total parenteral nutrition is caused by infusate, not the route of administration. *J Pediatr Surg* 1993; **28**:391-397.
  - 36 Buchmiller CE, Kleinman-Wexler RL, Ephgrave KS, Booth B, Hensley CE. Liver dysfunction and energy source: results of a randomized clinical trial. *JPEN* 1993; **17**:301-306.
  - 37 Whalen GF, Shamberger RC, Perez-Atayde A, Folkman J. A proposed cause for the hepatic dysfunction associated with parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1990; **25**:622-626.
  - 38 Rudman D, Williams PJ. Nutrient deficiencies during total parenteral nutrition. *Nutrition Reviews* 1985; **43**:1-13.
  - 39 Tao RC, Yoshimura NN. Carnitine metabolism and its application in parenteral nutrition. *JPEN* 1980; **4**:469-486.
  - 40 Kopple JD, Vinton NE, Laidlaw SA, Ament ME. Effect of intravenous taurine supplementation on plasma, blood cell, and urine taurine concentrations in adults undergoing long-term parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1990; **52**:846-853.
  - 41 Guertin F, Roy CC, Lepage G, et al. Effect of taurine on total parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN* 1991; **15**:247-251.
  - 42 Narkewicz MR, Caldwell S, Jones G. Cysteine supplementation and reduction of total parenteral nutrition-induced hepatic lipid accumulation in the weanling rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; **21**:18-24.
  - 43 Buchman AL, Dubin MD, Moukarzel AA et al. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology* 1995; **22**:1399-1403.
  - 44 Zahavi I, Shaffer EA, Kelly J, Gall DG. Reduced bile output with chronic enteral and parenteral infusion of amino acids, glucose, and fat emulsion in rabbits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; **4**:813-817.
  - 45 Hofman AF. Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: probable mechanisms and possible solutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; **20**:376-390.
  - 46 Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; **24**:573-589.
  - 47 Spagnuolo MI, Iorio R, Vegnete A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid