

# Suplementación de DL- $\alpha$ -Tocoferol Acetato Oral en Niños con Colestasis Crónica y Déficit de Vitamina E

Dr. Carlos Alberto Velasco Benítez \*, Sandra Dolores Rangel de la Garza †, José Alberto García Aranda †

\* Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario Ramón González Valencia, Bucaramanga, Colombia. † Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", México, D.F., México.

Correspondencia: Carlos Alberto Velasco Benítez, Universidad Industrial de Santander. Hospital Universitario Ramón González Valencia. Apartado Aéreo 40438. Bucaramanga, Colombia.

Recibido para su publicación: 5-XII-95. Aceptado para su publicación: 21-XII-95.

**RESUMEN Objetivo:** Determinar la dosis oral suplementaria de dl- $\alpha$ -tocoferol acetato para mantener niveles séricos de  $\alpha$ -tocoferol normales en niños con colestasis crónica y déficit de vitamina E. **Antecedentes:** La malabsorción y deficiencia de vitamina E en niños con colestasis crónica se presenta en un 60-70%, causando un síndrome de degeneración neurológica progresiva entre 18 y 24 meses si no se corrige. La pronta suplementación con vitamina E determina la prevención e irreversibilidad de dicho déficit. **Método:** Realizamos un estudio prospectivo, longitudinal y comparativo de 60 niños divididos en tres grupos, con déficit de vitamina E y colestasis crónica. Luego de una evaluación inicial y por 15 días, cada grupo recibió suplementación oral con 100 UI, 200 UI y 400 UI diarias de dl- $\alpha$ -tocoferol acetato, respectivamente. Fueron monitorizados los niveles séricos de  $\alpha$ -tocoferol, la función neurológica y los parámetros bioquímicos durante la suplementación. **Resultados:** Ninguna de las dosis suplementarias orales de dl- $\alpha$ -tocoferol acetato administradas por 15 días normalizaron los niveles séricos de  $\alpha$ -tocoferol ( $p > 0.06$ ). La función neurológica, que no se encontraba alterada al inicio del estudio en ninguno de los pacientes, permaneció estable luego de los 15 días de suplementación. No hubo efectos adversos. **Conclusiones:** El suplemento de dl- $\alpha$ -tocoferol acetato oral por 15 días, a dosis de 100 UI, 200 UI y 400 UI, a pesar de ser seguro, no mantuvo los niveles séricos normales de  $\alpha$ -tocoferol en niños con colestasis crónica y déficit de vitamina E.

**Palabras clave:** dl- $\alpha$ -tocoferol acetato, déficit de vitamina E, colestasis crónica, niños.

**SUMMARY Objective:** To determine the oral supplement doses of dl- $\alpha$ -tocopheryl-acetate to maintain normal serum  $\alpha$ -tocopherol concentrations in children with chronic cholestasis and vitamin-E deficient. **Background:** Malabsorption and deficiency of vitamin E in children with chronic cholestasis causes a progressive, neuromuscular degeneration at approximately 18-24 months of life, if left untreated. Using prompt treatment, it can be completely prevented and reversed to normal. **Method:** Longitudinal, prospective and comparative study was performed on consecutive sixty vitamin E deficient children with chronic cholestasis divided in three groups. After initial evaluation, therapy was started for 15 days in each group with 100 IU, 200 IU and 400 IU/day of oral dl- $\alpha$ -tocopheryl-acetate, respectively;  $\alpha$ -tocopherol-status, neurological function and biochemical parameters were monitored during therapy. **Results:** Any oral supplement doses administered for 15 days of dl- $\alpha$ -tocopheryl-acetate were enough to maintain the normalization of  $\alpha$ -tocopherol status ( $p > 0.06$ ). Neurological function, which had not deteriorated before entry in the trial, stabilized in all after 15 days of therapy. No adverse effects were observed. **Conclusions:** Oral supplement of dl- $\alpha$ -tocopheryl-acetate for 15 days with 100 IU, 200 IU, and 400 IU, in spite of safety, weren't enough to maintain the  $\alpha$ -tocopherol serum concentration in children with chronic cholestasis and vitamin-E deficient.

**Key words:** dl- $\alpha$ -tocopheryl-acetate, vitamin-E deficient, chronic cholestasis, children.

## INTRODUCCION

En niños con colestasis crónica<sup>1-8</sup>, se presenta malabsorción y deficiencia de vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol)

en un 60-70%<sup>9-13</sup> por el inadecuado flujo biliar para su solubilización intraluminal<sup>14,15</sup>, ocasionando un síndrome de degeneración neuromuscular progresivo si esta deficiencia persiste por 18-24 meses<sup>16-21</sup>.

La detección temprana del déficit de vitamina E por diversas técnicas, como la peroxidación-hemólisis de glóbulos rojos, la valoración neurológica, el radio lípidos totales/vitamina E, la prueba de tolerancia a la administración oral de vitamina E o la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)<sup>22-25</sup> y su pronto tratamiento con suplementos de vitamina E (tocoferoles liposolubles o hidrosolubles que se esterifican a acetato, succinato o nicotinato)<sup>26-29</sup> determinan la prevención e irreversibilidad de dicho déficit. Hay que tener presente que los niveles séricos de vitamina E pueden ser normales cuando las concentraciones de lípidos totales séricos están elevadas (3,000-4,000 mg/ml)<sup>30</sup>.

A pesar de ser relatadas dosis orales de ciertas formas de vitamina E en el manejo de niños con colestasis crónica de hasta 100-200 UI/kg/día por un tiempo entre 2-48 meses con resultados variables<sup>28,31,32</sup>, en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" se vienen utilizando dosis máximas orales diarias de 25 UI de dl- $\alpha$ -tocoferol acetato.

Con el fin de estandarizar una dosis óptima mayor para el tratamiento de los niños con colestasis crónica y déficit de vitamina E en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" y en vista de que comercialmente en México no se cuenta con las presentaciones intramuscular e hidrosoluble de vitamina E, nos propusimos el siguiente trabajo para determinar la dosis oral suplementaria más adecuada de dl- $\alpha$ -tocoferol acetato para mantener niveles séricos de  $\alpha$ -tocoferol normales en niños con colestasis crónica y déficit de vitamina E.

## MATERIAL Y METODOS

Fueron incluidos 60 niños con diagnóstico de colestasis crónica definida como bilirrubina directa  $> 2$  mg/dl o  $> 20\%$  de la bilirrubina total por más de dos semanas y déficit de vitamina E definido como niveles séricos de vitamina E  $< 7.03 \pm 2.90$   $\mu$ gr/ml (Rangel SD, Nurko S, García-Aranda JA, Toussaint G. Niveles séricos de vitamina E en niños mexicanos con colestasis crónica. Observaciones no publicadas) sin suplemento como mínimo 15 días previos al inicio del estudio, con edades entre un mes y los 15 años 6 meses (edad  $X = 33 \pm 52$  meses; 36 masculinos y 24 femeninos), que fueron internados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" del 1o. de octubre de 1993 al 31 de julio de 1994. La causa de la colestasis crónica fue secundaria a atresia de vías biliares en 21, hipoplasia de vías biliares en 10, hepatitis neonatal en 9, hepatitis C crónica en 3, hepatitis autoinmune en 3, hipertensión porta idiopática en 3, fibrosis hepática congénita en 3,

síndrome de Alagille en 2, nutrición parenteral prolongada en 2, galactosemia en 1, enfermedad veno-oclusiva en 1, quiste de colédoco en 1 y sepsis asociada a *Escherichia coli* en 1; con un tiempo de evolución de la colestasis desde el nacimiento hasta los 2 años 7 meses ( $X = 168 \pm 261$  días). Se dividieron en 3 grupos de 20 niños, quienes aleatoriamente y doble ciego recibieron por vía oral una dosis única diaria por 15 días de dl- $\alpha$ -tocoferol-acetato (Hoffmann-La Roche, D.F., México) como polvo disuelto en 5 ml de agua fría conteniendo un mínimo de 50% de dl- $\alpha$ -tocoferol con el desayuno y al menos 2 horas antes de la ingesta de otros medicamentos que pueden interferir con la absorción intestinal de vitamina E (colestiramina, hidróxido de aluminio o vitamina A), recibiendo el grupo I 100 UI, el grupo II 200 UI y el grupo III 400 UI. Los pacientes fueron monitorizados diariamente buscando intencionalmente la presencia de reacciones adversas atribuibles a la terapia con dl- $\alpha$ -tocoferol acetato. Al inicio del estudio, se realizó una historia clínica básica. El día inicial (basal) y 15 del estudio (final) se realizó una valoración neurológica y se obtuvieron 5 ml de plasma previo ayuno por un mínimo de 4 horas. La valoración neurológica fue realizada por uno de los investigadores del estudio que incluyó búsqueda de hiporreflexia, arreflexia, ataxia troncular, ataxia límbica, alteración en la sensación de posición y vibratoria, pérdida de sensibilidad fina y sensación al dolor, disartria, oftalmoplejía, debilidad muscular proximal, escoliosis y pie cavo. De los 5 ml de plasma, 3 ml fueron para pruebas de funcionamiento hepático (bilirrubina directa, fosfatasa alcalina, alanino-aminotransferasa, albúmina y lípidos totales) y 2 ml fueron congelados hasta su análisis a  $-20^{\circ}\text{C}$  para la determinación de niveles séricos de vitamina E por el método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) según la técnica de Bieri<sup>25</sup>. El investigador que realizó la medición de los niveles séricos de vitamina E desconocía la suplementación que cada paciente recibía.

El análisis estadístico paramétrico fue basado en la comparación de dos promedios correlacionados a través de la distribución t de Student y el análisis estadístico no paramétrico por medio de la comparación de dos grupos apareados correlacionados por la prueba de Wilcoxon, siendo significativa una  $p < 0.05$ . Los valores fueron expresados como promedio  $\pm$  desviación estándar ( $X \pm DS$ ).

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" y los padres o tutor legal del niño firmaron, una vez informados, un consentimiento por escrito antes de entrar al estudio.

**CUADRO 1**  
ETIOLOGIA

Grupo I (n=17)	Grupo II (n=18)	Grupo III (n=18)	NS
Atresia de vías biliares (5)	Atresia de vías biliares (7)	Atresia de vías biliares (7)	
Hipoplasia de vías biliares (3)	Hipoplasia de vías biliares (4)	Hipoplasia de vías biliares (3)	
Hepatitis neonatal (3)	Hepatitis neonatal (2)	Hepatitis neonatal (3)	
Fibrosis hepática congénita (3)	Hepatitis autoinmune (1)	Hepatitis C crónica (2)	
Hipertensión porta (1)	Hepatitis C crónica (1)	Hepatitis autoinmune (1)	
Quiste de colédoco (1)	Hipertensión porta (1)	Hipertensión porta (1)	
Síndrome de Alagille (1)	Galactosemia (1)	Enfermedad veno-oclusiva (1)	
	Sepsis asociada a <i>Escherichia coli</i> (1)		

NS = no significativo.

## RESULTADOS

Se excluyeron del estudio 7 niños por retiro voluntario de los padres o tutores, siendo 53 niños entre 1 mes de edad y los 15 años 5 meses (edad  $X = 34 \pm 54$  meses; 31 hombres, 22 mujeres), quienes concluyeron el estudio, con niveles séricos de vitamina E de  $1.58 \pm 1.18 \mu\text{g/ml}$  y correspondiendo a 17 niños del grupo I (edad  $X = 24 \pm 34$  meses; 11 hombres, 6 mujeres), 18 niños del grupo II (edad  $X = 33 \pm 58$  meses; 11 hombres, 7 mujeres) y 18 niños del grupo III (edad  $X = 45 \pm 65$  meses; 9 hombres, 9 mujeres), no encontrando diferencias significativas estadísticas intergrupos en cuanto a edad, sexo y etiología (Cuadro 1). No se evidenció ningún hallazgo clínico neurológico asociado al déficit de vitamina E en alguno de los pacientes al inicio y final del estudio. Las pruebas de funcionamiento hepático al inicio y final del estudio evidenciaron daño hepático; sin embargo, no hubo diferencias significativas intergrupos (Cuadro 2) ( $p > 0.05$ ). Ninguno de los pacientes tuvo niveles de lípidos totales séricos al inicio y final del estudio superiores a 3,000 mg/ml que pudieran hacer falsas interpretaciones de niveles séricos nor-

males de vitamina E. Las dosis suplementarias de dl- $\alpha$ -tocoferol-acetato oral a 100 UI, 200 UI y 400 UI no normalizaron los niveles séricos de vitamina E durante los 15 días de tratamiento en ninguno de los 53 niños del estudio ( $p > 0.06$ ) (Cuadro 3). Los  $X \pm DS$  para cada grupo al inicio del estudio fueron para el grupo I (n=17) de  $1.59 \pm 1.31 \mu\text{g/ml}$ , el grupo II (n=18) de  $1.44 \pm 0.94 \mu\text{g/ml}$  y el grupo III (n=18) de  $1.70 \pm 1.31 \mu\text{g/ml}$  y al final del estudio para el grupo I (n=17) de  $2.15 \pm 1.47 \mu\text{g/ml}$ , el grupo II (n=18) de  $1.82 \pm 1.31 \mu\text{g/ml}$  y el grupo III (n=18) de  $1.89 \pm 1.16 \mu\text{g/ml}$  ( $p > 0.06$ ). No se presentaron efectos clínicos adversos directos ni hubo evidencia de toxicidad hematológica, renal, hepática o metabólica por el medicamento.

## DISCUSION

Todos nuestros pacientes, al inicio y final del estudio, presentaron déficit de vitamina E muy por debajo de los niveles séricos normales según los valores de referencia (Rangel SD, Nurko S, García-Aranda JA, Toussaint G. *Niveles séricos de vitamina E en niños mexicanos con colestasis crónica*. Observaciones no

**CUADRO 2**  
EXAMENES DE LABORATORIO AL INICIO Y FINAL DEL ESTUDIO

	Grupo I (n=17)		Grupo II (n=18)		Grupo III (n=18)		p > 0.05
	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	
Alanino aminotransferasa (UI)	65 $\pm$ 53	69 $\pm$ 67	55 $\pm$ 37	77 $\pm$ 10	88 $\pm$ 144	50 $\pm$ 37	p > 0.05
Fosfatasa alcalina (UI)	482 $\pm$ 251	420 $\pm$ 254	427 $\pm$ 168	390 $\pm$ 184	335 $\pm$ 152	399 $\pm$ 214	p > 0.05
Bilirrubina directa (g/dl)	6.0 $\pm$ 3.2	6.9 $\pm$ 3.8	9.3 $\pm$ 7.2	8.5 $\pm$ 8.0	5.8 $\pm$ 4.0	7.1 $\pm$ 6.9	p > 0.05
Albúmina (g/dl)	3.2 $\pm$ 0.4	3.1 $\pm$ 0.4	3.1 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.4	3.2 $\pm$ 0.4	3.0 $\pm$ 0.5	p > 0.05
Lípidos totales (mg/dl)	893 $\pm$ 175	867 $\pm$ 149	844 $\pm$ 98	823 $\pm$ 115	799 $\pm$ 43	834 $\pm$ 116	p > 0.05

Nota: Todos los valores son expresados como promedio  $\pm$  desviación estándar.

**CUADRO 3**  
RESPUESTA DEL ESTADO DE LA VITAMINA E A LA  
TERAPIA CON DL- $\alpha$ -TOCOFEROL ACETATO

Grupo	Vitamina E inicial ( $\mu\text{g/ml}$ )	Vitamina E final ( $\mu\text{g/ml}$ )	
I (n=17)	1.59 $\pm$ 1.31	2.15 $\pm$ 1.47	NS
II (n=18)	1.44 $\pm$ 0.94	1.82 $\pm$ 1.31	NS
III (n=18)	1.70 $\pm$ 1.31	1.89 $\pm$ 1.16	NS

*Nota: Todos los valores son expresados como promedio  $\pm$  desviación estándar.  
NS = no significativo.*

publicadas); hallazgo evidenciado también por Tazawa y colaboradores<sup>21</sup> y por Alvarez y colaboradores<sup>21</sup>, quienes en 58 niños con colestasis crónica además no hallaron correlación entre los niveles séricos de vitamina E y la etiología de la colestasis al igual que nosotros, pero sí con el grado de colestasis expresado por los niveles de bilirrubina directa sérica, hecho no corroborado en nuestros pacientes.

La progresión clínica y frecuencia de las alteraciones neurológicas secundarias al déficit de vitamina E bien descritas por Sokol y colaboradores<sup>17,19</sup>, cuya secuencia se resume en disminución de los reflejos tendinosos profundos con ataxia troncular y límbica entre los 18 y 24 meses de edad, de las sensaciones de posición y vibración entre los 3 y 4 años de edad y oftalmoplejía, debilidad muscular, escoliosis, pie cavo e inhabilidad para deambular por encima de los 5 años, no se presentaron en ninguno de nuestros pacientes, al contrario de lo que describe el estudio de Alvarez y colaboradores<sup>16</sup>, soportando esto la recomendación hecha por Sokol y colaboradores<sup>28</sup>, cuyo esfuerzo debe ser hecho para corregir el déficit de vitamina E antes de los 3 años de edad, si no antes, y así prevenir el daño neurológico irreversible en niños con colestasis crónica. No tenemos una explicación clara para no encontrar alteraciones neurológicas en nuestros pacientes, a pesar de que 18 de ellos con diversas etiologías, eran mayores de 18 meses de edad y no recibían ningún suplemento previo a dosis óptimas. Sokol y colaboradores<sup>30</sup> describen pacientes con hiperlipidemia y déficit de vitamina E, con niveles séricos normales de vitamina E; de allí la importancia de la medición de lípidos totales séricos en la evaluación de pacientes con colestasis crónica para evitar falsas interpretaciones: en ninguno de nuestros pacientes se presentaron niveles de lípidos séricos totales que estuvieran por encima de 3,000 mg/dl.

La malabsorción intestinal de vitamina E causada por insuficientes concentraciones de ácidos biliares

intraluminales durante la colestasis crónica es muy probablemente la causa para que en el presente estudio, a pesar de no observarse ningún efecto adverso clínico o bioquímico, ninguno de los 53 niños respondieran a las dosis suplementarias de dl- $\alpha$ -tocoferol acetato oral diarias de 100 UI, 200 UI y 400 UI por 15 días, sin normalización de los niveles séricos de vitamina E<sup>14,15,20,21</sup>. Las alternativas terapéuticas para ello pueden ser el incremento en las dosis suplementarias de dl- $\alpha$ -tocoferol acetato oral con control de los niveles séricos de vitamina E según dosis-respuesta, o la administración de la vitamina E intramuscular o la vitamina E hidrosoluble en caso de contar con ellas. El tratamiento con all-racémico- $\alpha$ -tocoferol acetato, que es la forma parenteral intramuscular de vitamina E y que contiene una combinación de cantidades iguales de los 8 posibles estereoisómeros de vitamina E, mejoró el deterioro neurológico a dosis de 50 a 100 mg de all-racémico- $\alpha$ -tocoferol acetato en el estudio de Perlmutter y colaboradores<sup>27</sup>. La vitamina E hidrosoluble o d- $\alpha$ -tocoferol-polietileno-glicol-1,000-succinato (TPGS), que contiene la forma pura isomérica-d de vitamina E (2R, 4'R, 8'R = d- $\alpha$ -tocoferol), parece que maximiza el transporte y repleción de los deficientes tejidos del sistema nervioso; además puede solubilizar y mejorar la absorción intestinal de otras vitaminas liposolubles como vitamina D<sup>36</sup> o medicamentos, como la ciclosporina<sup>37</sup>, por formar una solución estable a concentraciones superiores al 20% y en relación con su estructura anfipática, resultando en la formación de micelos en ausencia de ácidos biliares (concentración micelar crítica mínima) a dosis de 10 a 30 UI/kilogramo/día, según los estudios de Sokol y colaboradores<sup>18,31,34</sup>, y Argao y colaboradores<sup>35</sup>, parece ser una segura y efectiva forma de vitamina E para la prevención y corrección de la deficiencia de vitamina E durante la colestasis crónica severa.

En conclusión, la dl- $\alpha$ -tocoferol acetato oral a dosis suplementarias de 100 UI, 200 UI y 400 UI al día, a pesar de ser seguro, no logró mantener los niveles séricos normales de vitamina E en nuestros niños con colestasis crónica y déficit de vitamina E, por lo que requieren mayores dosis de dl- $\alpha$ -tocoferol acetato, evaluando constantemente los niveles séricos de vitamina E y realizando una valoración neurológica precisa para detectar y corregir el síndrome neurológico que puede ocasionarse por el déficit de vitamina E.

Se recomiendan nuevos estudios en un futuro buscando la dosis de dl- $\alpha$ -tocoferol acetato, así como de vitamina E intramuscular e hidrosoluble -cuando comercialmente se cuente con ellas en México-, que permita mantener niveles séricos de vitamina E normales en estos pacientes.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento al químico Carlos Meza del Laboratorio de Investigación Nutricional, a los residentes de pediatría y a los médicos adscritos pertenecientes a la Clínica de Hígado del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", por su valiosa colaboración en el estudio. Asimismo, a Hoffmann-La Roche, D.F., México, por facilitar el medicamento dl- $\alpha$ -tocoferol acetato.

## REFERENCIAS

- Mews C y Sinatra FR. Cholestasis in infancy. *Pediatr Rew* 1994; 15:233-240.
- Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985; 106:171-184.
- Maye MS y Balistreri W. Prolonged neonatal obstructive jaundice. En: Walker A, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editores. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. First edition. Philadelphia: BC Decker, 1991:835-848.
- Balistreri WF y Schubert WK. Liver disease in infancy and childhood. En: Schiff L, Schiff ER, editores. *Diseases of the liver*. Seventh edition. Philadelphia: JB Lippincott Company 1993: 1099-1203.
- Reuben A. Congenital Disorders and other pediatric diseases of the biliary tract. En: Spiro HM, editor. *Clinical Gastroenterology*. Fourth edition. New York: McGraw-Hill, Inc. 1993:857-871.
- Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. En: Suchy FJ, editor. *Liver disease in children*. First edition. St Louis: Mosby, 1994, 349-355.
- Fitzgerald JF. Trastornos colestásicos durante la lactancia. *Clin Pediatr NA* 1988; 2:393-410.
- Trivedi P, Mieli-Vergani G y Mowat AP. Cholestasis in infancy and childhood: an overview. En: Lentze M, Reichen J, editores. *Pediatric cholestasis: novel approaches to treatment*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1992; 129-138.
- Bjorneboe A, Bjorneboe GE y Drevon C. Absorption, transport and distribution of vitamin E. *J Nutr* 1990; 120:233-242.
- Lloyd J. The importance of vitamin E in human nutrition. *Acta Pediatr Scand* 1990; 79:6-11.
- Bieri J. Dietary role of vitamin E. En: Horisberger M y Bracco U, editores. *Lipids in Modern Nutrition*. New York: Raven Press, 1987:123-131.
- Farrel P. Vitamin E. En: Shils M y Young V, editores. *Modern nutrition in health and disease*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988: 340-354.
- Moran R. Vitamins and trace elements. En: Wyllie R, Hyams JS, editores. *Pediatric gastrointestinal disease: Pathophysiology, diagnosis, management*. First edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 1110-1123.
- Argao E y Heubi JE. Fat-soluble vitamin deficiency in infants and children. *Curr Opin Pediatr* 1993; 5:562-566.
- Sokol RJ. Vitamin deficiency and replacement in childhood cholestasis. En: Lentze M, Reichen J, editores. *Pediatric cholestasis: novel approaches to treatment*. Dordrecht Kluwer Academic Publishers, 1992: 289-304.
- Alvarez F, Landrieu P, Feo C, Lemmonier F, Bernard O y Alagille D. Vitamin E deficiency is responsible for neurologic abnormalities in cholestatic children. *J Pediatr* 1985; 107:422-425.
- Sokol RJ, Guggenheim M, Heubi JE y cols. Frequency and clinical progression of the vitamin E deficiency neurologic disorder in children with prolonged neonatal cholestasis. *AJDC* 1985; 139:1211-1215.
- Sokol RJ, Butler-Simon N, Heubi JE y cols. *Vitamin E deficiency neuropathy in children with fat malabsorption: studies in cystic fibrosis and chronic cholestasis*. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570:159-160.
- Sokol RJ. Vitamin E and neurologic deficits. *Adv Pediatr* 1990; 37:119-148.
- Alvarez F, Cresteil D, Lemonnier F, Lemonnier A y Alagille D. Plasma vitamin E level in children with cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3:390-393.
- Tazawa Y, Nakagawa M, Yamada M y cols. Serum vitamin E levels in children with corrected biliary atresia. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:246-250.
- Cynamon H e Isenberg N. Characterization of vitamin E status in cholestatic children by conventional laboratory standards and a new functional assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:46-50.
- Nierenberg D y Nann S. A method for determining concentrations of retinol, tocopherol, and five carotenoids in human plasma and tissue samples. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:417-426.
- Aksnes L. Simultaneous determination of retinol,  $\alpha$ -tocopherol, and 25-hydroxyvitamin D in human serum by high-performance liquid chromatography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18:339-343.
- Bieri JG. Determination of alpha tocopherol and retinol of plasma of red by high pressure liquid chromatography. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:21-43.
- Alagille D. Management of chronic cholestasis in childhood. *Semin Liv Dis* 1985; 5:254-262.
- Perlmutter DH, Gross P, Jones HR, Fulton A y Grand RJ. Intramuscular vitamin E repletion in children with chronic cholestasis. *AJDC* 1987; 141:170-174.
- Sokol RJ, Guggenheim MA, Iannaccone ST y cols. Improved neurologic function after long-term correction of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. *N Engl J Med* 1985; 313:1580-1586.
- Ramirez RO y Sokol RJ. Medical management of cholestasis. En: Suchy FJ, editor. *Liver disease in children*. Mosby: St. Louis, 1994, 356-3831. Sokol RJ, Butler-Simon NA, Bettis D, Smith DJ y Silverman A. Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate therapy for vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis: neurologic outcome. *J Pediatr* 1987; 111:830-836.
- Sokol RJ, Heubi JE, Iannaccone S, Bove K y Balistreri W. Vitamin E deficiency with normal serum vitamin E concentration in children with chronic cholestasis. *N Engl J Med* 1984; 310:1209-1212.
- Sokol RJ. Fat-soluble vitamins and their importance in patients with cholestatic liver diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23:673-706.
- Sokol RJ, Heubi JE, Iannaccone ST, Bove KE, Balistreri WF. Mechanism causing vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis. *Gastroenterology* 1983; 102:577-579.
- Sokol RJ, Butler-Simon N, Conner C y cols. Multicenter trial of d- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate for treatment of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. *Gastroenterology* 1993; 104:1727-1735.
- Sokol RJ, Heubi JE, Butler-Simon N, McClung HJ, Lilly JR y Silverman A. Treatment of vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis with oral d- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol-1000 succinate. *Gastroenterology* 1987; 93:975-985.
- Argao EA, Heubi JE y Hollis BW. D-alpha-tocopheryl-polyethylene glycol-1,000 succinate (TPGS) enhances absorption of vitamin D in infants and children with chronic cholestasis. *Hepatology* 1986; 12:886 (Abstract).
- Argao EA, Heubi JE, Hollis BW e Isang R. d- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol-1,000 succinate enhances the absorption of vitamin D in chronic cholestatic liver disease of infancy and childhood. *Pediatr Res* 1992; 31:146-150.
- Sokol RJ, Johnson K, Karrer F, Narkewicz M, Smith D y Kam Y. Improvement of cyclosporin absorption in children after liver transplantation by means of water-soluble vitamin E. *Lancet* 1991; 338:212-215.