

11237
2ej
44



Universidad Nacional Autónoma de México

Hospital Infantil de México
DR. FEDERICO GOMEZ



Vobo
Segovia
franco

LA INMUNOGLOBULINA "E" EN
LOS NIÑOS CON DIARREA DE
EVOLUCION PROLONGADA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

P E D I A T R A

P R E S E N T A

DRA. MARIA DE JESUS DURON SEGOVIA

ASESOR: DR. LEOPOLDO VEGA FRANCO

MEXICO, D. F.

FALLA DE ORIGEN

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pag.
I. <u>Significado clínico de la inmunoglobulina E</u>	1- 5
II. <u>La inmunoglobulina E en los niños con diarrea de evolución prolongada.</u>	6- 8
III. <u>Material y Métodos</u>	7- 9
IV. <u>Resultados</u>	9-15
V. <u>Comentarios</u>	16-19
VI. <u>Referencias</u>	20-23

SIGNIFICADO CLINICO DE LA INMUNOGLOBULINA E.

Las inmunoglobulinas son moléculas proteínicas que tienen la propiedad de combinarse en forma específica - con las sustancias extrañas que penetran en el cuerpo. Comprenden un grupo heterogéneo de proteínas, que constituyen el 20 % de las proteínas del plasma. La estructura básica se integra con glicoproteínas compuestas de - 82-96 % de polipéptidos y 18 % de carbohidratos. Los anticuerpos son moléculas bifuncionales, generan fenómenos secundarios como la fijación del complemento y la liberación de la histamina por las células cebadas. Se dividen en cinco clases: las principales: Ig G, Ig A, Ig M, las secundarias: Ig D e Ig E.

LA Ig E HUMANA

La presencia de anticuerpos reagínicos en los sueros de pacientes alérgicos fue inicialmente demostrada por - Prausnitz y Kustner en 1921; su naturaleza química había sido ignorada hasta que la Ig E fue encontrada en el suero de los pacientes con fiebre del heno, e identificada - como portadora de actividad de anticuerpos reagínicos por Ishizaka e Ishizaka.

El análisis antigénico de esta inmunoglobulina la - identificación de la proteína del mieloma como la proteína de la Ig E, permitió conocer que tiene la capacidad de adherirse reversiblemente, teniendo gran afinidad por los receptores de específicos de la membrana de los basófilos

y las células cebadas. La combinación de anticuerpos Ig E de células ligadas específicamente con la actividad antigénica provoca una serie de respuestas que finalmente conducen a la liberación de aminas vasoactivas y otras sustancias farmacológicamente responsables de las manifestaciones clínicas de hipersensibilidad.

ESTRUCTURA Y FUNCION DE Ig E

La Ig E tiene un peso molecular aproximadamente de 190,000 de los cuales 12 % es dado por carbohidratos. La molécula tiene la misma estructura básica de cuatro cadenas encontradas en otras inmunoglobulinas: dos cadenas ligeras L y dos cadenas pesadas H, (épsilon) que llevan los determinantes isotípicos. Comparando el tamaño de la molécula de la cadena polipeptídica de épsilon con el de la cadena H de otras clases, se demuestra que es de 11,000 daltons. Se ha demostrado ampliamente que la estructura esencial para la sensibilización de las células cebadas y de los basófilos, está localizada en la mitad final del carboxilo (porción Fc) de las cadenas pesadas épsilon. La hidrólisis parcial de esta inmunoglobulina con papaína, divide a la molécula en 3 porciones, un fragmento Fc y dos Fab. Solo el fragmento Fc puede unirse a las células blanco y si se digiere la Ig E con pepsina entonces se obtienen fragmentos Fab 2. Los compuestos Fab 2 y la mitad del carboxilo terminal de Fc no sensibilizan a los tejidos. Así pues la mitad terminal del carboxilo de la porción Fc de la Ig E, esencial para la sensibilización y las moléculas de Ig E se combinan con las células blanco a través de la porción Fc.

ORIGEN TISULAR DE LA Ig E

Las células plasmáticas productoras de Ig E están distribuidas primeramente en el tejido linfoideo adyacente al tracto respiratorio y gastrointestinal. La concentración más elevada se encuentra en los tejidos adenoideo y amigdalino. La Ig E existe en concentraciones pequeñas en los líquidos de secreción. La concentración de Ig E en relación con las otras proteínas, es más alta en el tejido nasofaríngeo. En los bronquios y bronquiolos del sistema respiratorio, en la mucosa del aparato digestivo y en la vejiga, existen células plasmáticas en forma abundante.

La Ig E se encuentra en concentraciones bajas (0.4 a 80 UI/ml ó de 1 a 200 ng/ml) en el cuerpo de pacientes no alérgicos, La concentración de Ig E en el adulto normal es aproximadamente de 250 ng/ml. Los niveles altos son frecuentemente encontrados en individuos atópicos y sus familiares, que pueden ser genéticamente predisuestos a la producción aumentada de Ig E.

La concentración sérica se puede expresar en unidades internacionales (UI); 2.3 ng de Ig E es igual a una unidad internacional (UI). Muchos estudios refieren que los niveles elevados de Ig E pueden ser heredados por simple carácter recesivo. Los niveles medios del adulto son obtenidos a la edad de tres años y se elevan a su mayor concentración entre los 7-15 años.

Las células B de la Ig E son detectables aproximadamente en la onceava semana de la vida fetal, pero la producción de Ig E en el útero es indetectable. Como los

anticuerpos Ig E no atraviesan la barrera placentaria, des pues del nacimiento se elevan junto con las otras inmuno globulinas. En el recién nacido se encuentra una concen tración insignificante en la sangre del cordón umbilical. La declinación en su concentración sanguínea ocurre entre la segunda y octava década de la vida.

Se desconoce la vía de transporte de la Ig E hacia - las secreciones. Su vida media en la circulación es de 2 a 3 días. Ciertos estímulos ambientales (ejemplo parasi tosis), inducen incrementos importantes en los niveles - Ig E. La asociación de Ig E elevada, principalmente en - las infecciones de tipo Helminético, se deba probablemente al isotipo de la inmunoglobulina.

Las infecciones virales como bronquiditis, mononucleo sis infecciosa, también la elevan. Como otros complejos - inmunes los de Ig E pueden causar que los macrófagos libe ren prostaglandinas y posiblemente leucotrienos. Varias - evidencias sugieren que la Ig E ejerce un papel de protec ción en contra de las infecciones parasitarias; en los lu gares endémicos, las personas tienen niveles altos de Ig E. La Ig E causa que las células cebadas descarguen mediadores para expeler parásitos helmínticos (ascaris, toxocariasis, filariasis, triquinosis, oncocercosis, schistosomiasis). - Los niveles son altos en japoneses y razas que se desarrol lan en regiones tropicales y subtropicales, en donde este tipo de enfermedades prevalecen.

Los enfermos con el síndrome de Wiskott Aldrich tie nen elevación de esta inmunoglobulina, eccema y alteración de la inmunidad celular. De manera semejante el eccema - ocurre en los enfermos con ataxia telangiectasia y con tras

torno de la inmunidad celular. Se ha informado de pacientes con enfermedad de Hodgkin o sarcoidosis con alteración adquirida de la inmunidad celular y altas concentraciones de Ig E.

La propiedad biológica del anticuerpo Ig E, como ya se ha comentado, es tener la capacidad de sensibilizar a los tejidos homólogos para reacciones alérgicas. La concentración elevada de Ig E sérica refleja aparentemente un exceso de anticuerpos por enfermedades atópicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Geha, RS: Human Ig E. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1984; 74:109-124.
2. Stites PD, col: Inmunología. Manual Moderno S.A.C.V. 1983.
3. Gordon BL: Lo esencial de la Inmunología. editorial el Manual Moderno. 1983.
4. Ishizaka T. Ig E and mechanisms of Ig E mediated - hypersensitivity. Anals of Allergy, 1982; 48:313-319.

LA INMUNOGLOBULINA "E" EN LOS NIÑOS CON DIARREA DE EVOLUCION PROLONGADA

Los alérgenos de origen alimentario tienen especial trascendencia durante las edades tempranas de la vida, ya que el intestino de los niños es permeable al paso de na cromósculas potencialmente antigénicas (1) (2). Es tal vez esta circunstancia la que determina que los lactantes alimentados artificialmente presenten con mayor fre cuencia manifestaciones de alergia (3) (4) (5).

Cuando se altera la integridad anatómica y funcio nal del intestino, las sustancias antigénicas que se en cuentran en los alimentos pasan la mucosa en una magnitud que excede la capacidad del organismo para desnaturalizarlas (6) (7). Experimentalmente se ha observado que - durante los episodios de diarrea aguda pueden encontrar se circulando en la sangre, en forma íntegra, cantidades importantes de proteínas de la dieta (8). Por otra par te, se ha comprobado que los alérgenos de origen alimenta rio dan lugar a formación de complejos inmunes en los - que interviene la inmunoglobulina E (Ig E) (9), incremen tándose la concentración sérica de estos anticuerpos. En las enfermedades alérgicas esta inmunoglobulina se ha en contrado también aumentada (3) (4) (10) (11) (12).

En niños con diarrea de evolución prolongada ocurren cambios morfológicos y funcionales en la mucosa intestinal (13) (14) (15) que pudieran incrementar el paso de macromoléculas y consecuentemente dar lugar a reacciones de hipersensibilidad.

HIPOTESIS

Independientemente de los factores involucrados en la etiología de las diarreas de evolución prolongada, los trastornos fisiopatológicos y los cambios anatómicos que ocurren en la mucosa intestinal, probablemente favorecen el paso de una mayor cantidad de moléculas antigénicas a través de la membrana de los enterocitos; si esta premisa es cierta, la Ig E plasmática se encontrará aumentada en forma significativa en los niños con diarrea de evolución prolongada.

MATERIAL Y METODOS

La muestra de estudio se integró con 80 niños menores de un año, sin antecedentes familiares de alergia; 56 fueron del sexo masculino y 24 del femenino.

Cincuenta de los lactantes fueron seleccionados por presentar un episodio de diarrea de más de 15 días de evolución (Grupo experimental) y los otros 30 se escogieron por carecer de antecedentes de diarrea o rinitis en los 30 días previos a la investigación (Grupo testigo).

En todos ellos se obtuvo una muestra de sangre venosa; una vez centrifugada ésta, el suero se almacenó a -20° C hasta su procesamiento.

La determinación de Ig E se hizo mediante un procedimiento radio-inmuno-enzimático disponible comercialmente (Phadezym Ig E, PRIST). La técnica seguida fue la siguiente.

La solución de desarrollo contiene glutation + sustrato; el glutation sirve para eliminar la enzima, mientras que el sustrato (o-nitrofenil β -d-galactósido) es para que la enzima actúe. Esta modificación de eliminar la enzima se llama RELIA.

Procedimiento:

1. Se ponen los tubos limpios y etiquetados.
2. En cada tubo se pone un disco anti-Ig E con unas pinzas y previamente secado con papel filtro.
3. Se ponen en los tubos 100 μ l de cada estandar que nos servirán para trazar la curva y de cada muestra por determinar.
4. Tapar los tubos con parafilm para incubar por 3 - horas a temperatura ambiente.
5. Adicionar 2.5 ml a cada tubo de la solución de lavado y aspirar con una pipeta Pasteur y vacío, - los lavados se hacen en total 3 veces.
6. Pipetear 100 μ l de la enzima anti-Ig E dentro de los tubos que tienen los discos.
7. Tapar los tubos con parafilm e incubar a temperatura ambiente de 18 a 24 horas.

8. Lavar 3 veces con solución de lavado.
9. Pipetear a cada tubo 200 μ l de solución de desarrollo dentro de los tubos conteniendo los discos y adicionar un tubo más como blanco.
10. Cubrir los tubos con parafilm e incubar a "baño maria" a 37° C durante 1 hora.
11. Pipetear 1000 μ l de solución para parar la reacción en todos los tubos incluyendo el blanco.
12. Medir la absorbancia a 420 nm usando el blanco para ajustar a 0.

RESULTADOS

El cuadro 1 muestra la distribución por edad y sexo de los niños en estudio; como se aprecia 74 % del grupo experimental y 63 % del testigo fueron del sexo masculino.

En lo que respecta al estado de nutrición de los niños (cuadro 2) sólo 6 (12%) de los integrantes del grupo experimental eran eutróficos, mientras que en el grupo testigo hubo 17 (56.7%). Cabe hacer notar que 10 (20%) de los lactantes con diarrea de evolución prolongada se encontraron con desnutrición de tercer grado de la clasificación de Gómez (16).

CUADRO 1

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE LOS NIÑOS ESTUDIADOS

EDAD (meses)	GRUPO EXPERIMENTAL		GRUPO TESTIGO	
	S E X O		S E X O	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
1	1	1	2	2
2	7	0	3	3
3	5	3	4	2
4	5	0	1	1
5	0	4	2	1
6	2	1	2	0
7	6	1	2	0
8	3	2	2	0
9	2	1	0	1
10	1	0	1	1
11	5	0	0	0
Total	37	13	19	11

CUADRO 2

ESTADO DE NUTRICION DE LOS NIROS EN ESTUDIO

ESTADO DE NUTRICION	G R U P O		TOTAL
	EXPERIMENTAL	TESTIGO	
Nutr6ficos	6	17	23
Desnutrici6n:			
Grado I	22	8	30
Grado II	12	5	17
Grado III	10	0	10
TOTAL	50	30	80

CUADRO 3

CONCENTRACION SERICA DE INMUNOGLOBULINA E (Ig E)
EN NIÑOS CON DIARREA DE EVOLUCION PROLONGADA Y
UN GRUPO TESTIGO.

Ig E (KU/l)	GRUPO EXPERIMENTAL	GRUPO TESTIGO
0.0 - 4.9	14	15
5.9 - 9.9	6	9
10.0 - 14.9	6	2
15.0 - 19.9	3	2
20.0 - 24.9	1	0
25.0 - 29.9	2	1
30.0 - 34.9	2	0
35.0 - 39.9	0	1
40.0 - 44.9	3	0
45.0 - 49.9	0	0
50.0 - 54.9	2	0
55.0 - 59.9	0	0
60.0 - 64.9	0	0
65.0 - 69.9	0	0
70.0 - 74.9	1	0
75.0 - 79.9	1	0
80.0 - 84.9	1	0
85.0 - 89.9	0	0
90.0 - 94.9	1	0
95.0 - 99.9	1	0
100	2	0
≥100	4	0
TOTAL	50	30

La concentración sérica de Ig E se presenta separada mente para cada grupo en el cuadro 3; en él se puede notar que 28 de los 30 niños del grupo testigo registraron una cifra menor de 20 KU/l, en tanto que 21 lactantes del grupo experimental sobrepasaron esta cantidad. Seis de estos últimos tuvieron una cantidad igual o superior a 100 KU/l. En la figura 1 se ilustra acerca de la dispersión de los valores encontrados; cabe señalar que los promedios geométricos fueron de 12.85 para el grupo experimental y de 3.5 para el grupo testigo. Empleando una prueba no paramétrica (Mann-Whitney) se pudo demostrar que la diferencia entre ambos grupos fue altamente significativa ($U=368$, $z=3.8$, $p<0.001$).

Cotejando la concentración de Ig E según el estado de nutrición de los niños (15), en el cuadro 4 se observa que la divergencia persistió entre los eutróficos ($U=9$, $z=2.94$, $p<0.01$) así como entre los calificados como desnutridos de segundo grado ($U=6.5$, $z=2.47$, $p<0.01$). Cabe señalar que en el grupo experimental hubo una diferencia significativa al comparar los valores obtenidos en los niños eutróficos, cuyo promedio geométrico fue de 25.7 KU/l de Ig E, con respecto a los registrados en los lactantes desnutridos de tercer grado ($U=14$, $z=1.74$, $p<0.05$); en estos últimos el promedio de Ig E fue de 5.7 KU/l.

CONCENTRACION DE INMUNOGLOBULINA E
EN NIÑOS CON DIARREA DE EVOLUCION
PROLONGADA

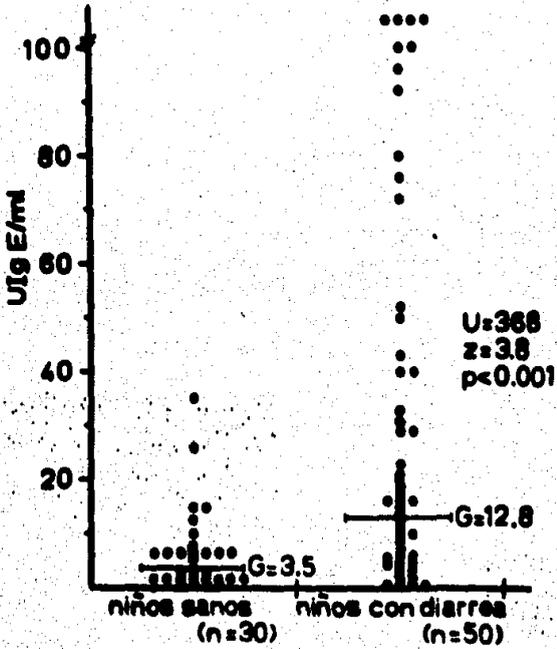


Figura 1.

CUADRO 4

CONCENTRACION SERICA DE INMUNOGLOBULINA E (Ig E)
EN NIÑOS CON DIARREA DE EVOLUCION PROLONGADA Y
UN GRUPO TESTIGO, SEGUN SU ESTADO DE NUTRICION.

ESTADO DE NUTRICION	GRUPO EXPERIMENTAL		GRUPO TESTIGO		Mann-Whitney (Valor de *)
	n	KU IgE/l [*]	n	KU IgE/l [*]	
Eutróficos	6	25.7	17	3.2	2.94 ^{**}
Desnutrición:					
I	22	13.4	8	5.1	1.48
II	12	20.7	5	2.6	2.47 ^{**}
III	10	5.7	-	-	-

* Promedio geométrico

** p < 0.01 (una cola)

COMENTARIOS

Aun cuando algunos anticuerpos del tipo Ig G e Ig M pueden responder a la presencia de antígenicos de origen alimentario, en condiciones de hipersensibilidad a cualquier componente de la dieta, ordinariamente la concentración de estas inmunoglobulinas no se eleva fuera de los límites de la normalidad (17). Como contraste, estos mismos alérgenos pueden generar una respuesta inmune ca racterizada por un notorio incremento de Ig E (9).

A este respecto Hoffman y Haddad (18), estudiando niños con síntomas de intolerancia a los alimentos, han encontrado anticuerpos Ig E con especificidad antigénica para 14 productos de empleo frecuente en la dieta acci dental, entre ellos la leche de vaca.

Si bien la elevada concentración de Ig E es un dato de observación común en las enfermedades alérgicas (10) (11) (12) (19) y en algunas parasitosis (20). También puede encontrarse aumentada en lactantes clínicamente sa nos; cuando esta circunstancia se presenta, en la experiencia de Hamburger y col. (21), da lugar a un mayor riesgo de manifestaciones de atopia antes de que los ni ños cumplan dos años de vida, especialmente cuando al año de edad tienen más de 20 U/ml de Ig E. Es preciso hacer notar que durante el primer año, en niños suecos normales el promedio geométrico de esta inmunoglobulina no es mayor de 3.49 U/ml y considerando el valor de dos desviaciones estandar, la cifra no sobrepasa de 16.26 U/ml (22).

Los miembros de familias con antecedentes de enfermedades alérgicas suelen tener niveles altos de Ig E, lo cual ha hecho pensar que la concentración sérica de esta inmunoglobulina, depende tanto de estímulos antigénicos de origen ambiental como de ciertas características genéticas (23).

Los resultados del presente estudio parecen ir acordes con la hipótesis planteada. El hecho de que sólo dos de los 30 niños del grupo testigo tuvieran más de 20 U/ml de Ig E, mientras que en el grupo experimental 21 de los 50 registraron cifras de estas magnitudes, hace suponer que este hallazgo fue producto de una reacción generada por la presencia de antígenos circulando en la sangre de los niños.

Habiendo tomado la precaución de seleccionar ambos grupos de estudio entre familias sin antecedentes de alergia, y los lactantes del grupo experimental sin más manifestaciones que la diarrea, se cancela, razonablemente, la posibilidad de que la concentración elevada de Ig E en algunos de los niños, haya sido debida a la herencia o bien a alguna enfermedad alérgica concomitante.

Cabe la posibilidad de que la prolongada evolución de la diarrea, fuese en parte debida a un fenómeno de hipersensibilidad a las proteínas contenidas en los alimentos, y de ellas, tratándose de lactantes menores de un año, a las de la leche.

Iyngkaran y col (13) han encontrado en niños con gastritis, que las proteínas de la leche de vaca agreden la mucosa del intestino, alterando su morfología y re-

duciendo la actividad de las disacaridasas. Es preciso hacer notar que 15 de los 44 niños con enteropatía sensitiva a las proteínas de la leche estudiados por estos autores, tenían más de 14 días con diarrea.

Así pues, desde el punto de vista fisiopatológico la cronicidad de la diarrea puede explicarse, entre otros mecanismos, por las modificaciones anatómicas y funcionales que ocurren en las vellosidades como respuesta a la presencia de antígenos alimentarios presentes en la dieta, para los cuales previamente el organismo se ha sensibilizado.

Lippar y col (24), desde hace cinco décadas, detectaron la presencia de proteínas de la leche de vaca en la - sangre de niños lactantes sanos. Esta observación ha sido ratificada en años recientes por otros autores (1) (2).

Tal vez de mayor interés sean las observaciones de - Gruskay y Cooke (8), quienes en niños convalecientes de - gastroenteritis, encontraron que la albúmina de huevo era absorbida de manera intacta en una cantidad significativamente mayor, que en un grupo de lactantes que no padecían de diarrea. Por otra parte experimentalmente se ha documentado que durante la desnutrición se incrementa el paso de proteínas a través de los enterocitos, mediante procesos de pinocitosis (25).

Es conveniente resaltar que 44 de los 50 niños del - grupo experimental, además de tener diarrea, estaban desnutridos. Sea por la diarrea de evolución prolongada, sea por la desnutrición, o por ambas circunstancias, cabe suponer que el intestino de estos pequeños debió permitir el - paso de proteínas (íntegras) en una cantidad mayor de lo -

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

que el organismo es capaz de desnaturalizar, lo cual explicaría el incremento significativo en la concentración de Ig E en los niños desnutridos de segundo grado en la clasificación de Gómez (16). En lo que atañe a los desnutridos de tercer grado, fue interesante observar que registraron el promedio de Ig E más bajo (5.7 U/ml); es probable que la velocidad síntesis de esta inmunoglobulina se vea afectada en enfermedad carencial.

Podría argumentarse que la elevada concentración de Ig E encontrada en algunos de los niños, obedeció a la presencia de parasitosis. Es pertinente hacer mención que la Ig E se incrementa por arriba de lo normal, en infecciones por nemátodos, céstodos y tremátodos (26). De todos los parásitos que se incluyen en esta clasificación, los Ascaris lumbricoides tienen particular interés (20) y los tricocefalos precisan un comentario por su prevalencia en la Ciudad de México.

En niños con diarrea que asistían para su atención al Hospital Infantil de México, Biagi (27) encontró hace 25 años, que 1.0 % tenían ascaris y 2.1 % tricocefalos. Por otra parte, en dos estudios llevados a cabo recientemente en niños con diarrea de más de 15 días de evolución, sólo se menciona haber encontrado protozoarios y en dos casos E. estercolaris (28) (29). Es necesario señalar que en 15 de los niños con diarrea que integraron la muestra del presente informe, se hicieron estudios coproparasitológicos, no habiendo ningún parásito.

Aun cuando en alguno de los lactantes el incremento de la Ig E pudiese estar relacionado con la presencia de parásitos, la información disponible (27) (28) (29) permite suponer que la frecuencia de niños con niveles altos de esta inmunoglobulina, es mayor que la ocurrencia de parasitosis en niños menores de un año con diarrea.

REFERENCIAS

1. Wilson SJ, Walser M: Absorption of undigested proteins in human beings. Am J Dis Child, 1935; 50:49-54.
2. Rothberg RM: Immunoglobulin and specific antibody - synthesis during the first weeks of life of premature infants. J Pediat, 1969; 75: 391-399.
3. Matthew DJ, Taylor B, Norman AP, Turner MW, Soothill JF: Prevention of eczema. Lancet, 1977; 1:321-324.
4. Chandra RK: Prospective studies of the effect of breast feeding on incidence of infection and allergy. Acta Paediat Scand, 1979; 68:691-694.
5. Saarinen UM, Backman A, Kajosaari M, Siimes M: Prolonged breastfeeding as prophylaxis for atopic disease. Lancet, 1979; 2:163-166.
6. Walker WA, Bloch KJ: Gastrointestinal transport of macromolecules in the pathogenesis of food allergy. - Ann Allergy, 1983; 51: 240-245.
7. Bienenstock J: Mucosal barrier functions. Nutr Reviews, 1984; 42: 103-108.
8. Gruskey FL, Cooke RE: The gastrointestinal absorption of unaltered protein in normal infants and infants - - recovering from diarrhea. Pediatrics, 1955; 16:763-768.

9. Brostoff J, Carini C, Wraith DG, Johns P: Production of Ig E complexes by allergen challenge in atopic patients and effect of sodium cromoglycate. Lancet 1969; 1:1268-1270.
10. Lucarelli S, Frediani T, Barbatto MB: Serum Ig E in newborns from atopic patients, development of atopy and influence of type of feeding. Pediat Res, 1981; 15:1181.
11. Bock SA, Lee W-Y, Remigio LK, May CD: Studies of hypersensitivity reactions to foods in infants and children. J Allergy Clin Immunol, 1978; 62:327-334.
12. Zetterstrom O, Johansson SGO: Ig E concentrations - measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. Allergy, 1981; - 36:537-547.
13. Iyngkaran N, Abidin Z, Davis K, Boey CG, Prathaf K, - Yadav M, Lam SK, Puthucheary SD: Acquired carbohydrate intolerance and cow's milk protein-sensitive enteropathy in young infants. J Pediat, 1979; 95:373-378.
14. Rossi TM, Lebenthal E, Nord KS, Fazili RR: Extent and duration of small intestinal mucosal injury in intractable diarrhea of infancy. Pediatrics, 1980; 66: 730-735.
15. Lo CW, Walker WA: Chronic protracted diarrhea of infancy: A nutritional disease. Pediatrics, 1983; 72: 786-800.

16. Gómez F: Desnutrición. Bol Med Hosp Infant (Méx), 1946; 3:543-551.
17. Johansson SGO: Immunological mechanisms of food sensitivity. Nutr Revs, 1984; 42:79-84.
18. Hoffman DR, Haddad IH: Diagnosis of Ig E mediated reactions to food antigens by radioimmuno-assay. - J Allerg Clin Immunol, 1974; 54:165-173.
19. Berg T, Johansson SGO: Immunoglobulin levels during childhood, with special regard to Ig E. Acta Paediat Scand, 1969; 58: 513-524.
20. Johansson SGO, Melbin T, Vahlquist B: Immunoglobulin levels in Ethiopian pre -school children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (Ig ND) Lancet, 1968; 1:1118-1121
21. Orgel HA, Hamburger RN, Buzaral M, Gorrin H, Groshong T, Lenoir M, Miller JR, Wallace WW: Development of Ig E and allergy in infancy. J Allerg Clin Immunol, 1975; 56: 296-307.
22. Kjellman NIM, Johansson SGO, Roth A: Serum Ig E - levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST) Clin Allerg 1976; 6: 51-59.
23. Gerrard JW, Horne S, Vickers P, MacKenzie JWA, Goluboff N, Garson JZ, Maningas CS: Serum Ig E levels in parents and children. J Pediat, 1974; 85:660-663.

24. Lippard VW, Schloss OM, Johnson PA: Immune reaction induced in infants by intestinal absorption of - incompletely digested cow's milk protein. Amer J Dis Child, 1936; 51:562-574.
25. Worthington BS, Boatman ES, Kenny GE: Intestinal - absorption of intact protein in normal and protein-deficient rats. Am J Clin Nutr, 1974; 27:276-286.
26. Geha RS: Human Ig E. J Allerg Clin Immunol, 1984; 74: 109-120.
27. Biagi F, Navarrete F, Robledo E: Observaciones sobre el diagnóstico y frecuencia de la amebiasis y otros parásitos en niños con diarrea, de la Ciudad de México. Bol Med Hosp Infant Mex, 1957; 14:617-626.
28. Ramirez-Mayans J, Carrillo J, Rivera EM: Biopsia - intestinal en niños con diarrea crónica. Estudio de 100 casos. Bol Med Hosp Infant Mex 1983; 40:632-637.
29. Coello-Ramirez P, Medina HLA, Díaz BS, Vilma Z, - Larrosa HA. Etiología de la diarrea prolongada en niños. Bol Med Hosp Infant Mex, 1984; 41:605-610.