



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

11237 99
24.

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
SECRETARIA DE SALUD



**ASOCIACIONES CLINICAS EN NIROS CON
RESPUESTAS INMUNOLOGICAS DE HIPER IGM**

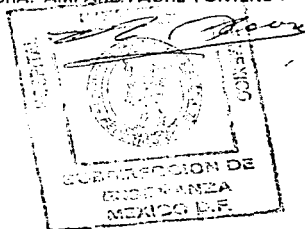
T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
P E D I A T R I A M E D I C A
P R E S E N T A
D R A I R M A M O N T O Y A G A R C I A

DIRECTOR DE TESIS: DRA. AMPARO FAURE-FONTENLA

MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Eustacio y Gloria Irma

A mis hermanos Rafael, Fabio y Rocío

A mis tías Licha y Chela

A mis abuelos Toñita y Panchito

A mis amigas Haydeé y Cristina

A todos los niños y niñas de México

Porque la existencia y el amor de cada uno de ustedes da sentido pleno a mi vida.

Agradesco la guía y la enseñanza, la paciencia y la luz otorgada a este trabajo de la Dra. Amparo Faure Fontenla, directora del mismo.

Agradesco la ayuda de la Química Leticia Barragán Tame, el Químico Saul Torres y la Srta. Virginia Trejo Hinojosa en el desarrollo del escrito final de este estudio.

I N D I C E

ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACION	7
OBJETIVOS	9
HIPOTESIS	9
MATERIAL Y METODOS	10
RECURSOS	11
RESULTADOS	11
DISCUSION	13
CONCLUSIONES	17
ANEXOS	18
BIBLIOGRAFIA	24

ANTECEDENTES

La respuesta inmune normal se divide en dos vertientes principales que son la humoral y la celular. En la respuesta humoral encontramos efectores constituidos por moléculas circulantes en el suero. Las principales son las inmunoglobulinas (Igs) que se definen como la totalidad de las proteínas que actúan como anticuerpos o que poseen determinantes antigénicos comunes a ciertos anticuerpos (1).

Las Igs son glucoproteínas que presentan una organización estructural muy semejante entre ellas, y forman parte de una familia de moléculas que puede ser ordenada en grupos y subgrupos de acuerdo con las diferencias que presentan con respecto a sus propiedades antigénicas y a sus secuencias de aminoácidos (3).

Las dos funciones fundamentales de cada molécula de anticuerpo son: 1) la unión específica a tan solo un ligando (o antígeno) o unos pocos ligandos de entre la infinita variedad existente, y 2) la participación de los anticuerpos en otras reacciones inmunológicas de tipo efector o de tipo general (2), como son la fijación del complemento, o la opsonización de antígenos para ser fagocitados.

Para la clasificación de las Ig se utilizan tres tipos de determinantes antigénicos: 1.- Los que permiten establecer una diferenciación entre los tipos principales de Igs, y que

son idénticos en la totalidad de individuos normales pertenecentes a una especie determinada. Reciben el nombre de determinantes isotípicos o isotipo 2.- Otros determinantes de las Igs correponden a pequeñas diferencias existentes entre individuos de la misma especie. Estas diferencias dependen de genes alélicos y reciben el nombre de alotipos. Son extraordinariamente importantes para el estudio de la base genética de la estructura y biosítesis de los anticuerpos. Para la detección de alotipos se utilizan antisueros homólogos o aloanticuerpos diferentes en otros individuos de la misma especie. El tercer tipo de determinantes antigénicos recibe el nombre de idiotipo. Estos son específicos de las moléculas de Ig producidas por una sola clona de células productoras de Ig. Estos determinantes pueden ser detectados mediante el uso de diversos antisueros (3).

Estructura básica de las Igs: la molécula está constituida por cuatro cadenas polipeptídicas, dos pesadas y dos ligeras.

Las Ig humanas se clasifican en cinco clases principales de acuerdo con sus propiedades químicas e isotípicas de las cadenas pesadas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Las dos ultimas se encuentran en proporciones tan bajas en el suero normal, que para su detección es necesario el empleo de métodos extraordinariamente sensibles como es el radioinmunoensayo.

Sus cadenas pesadas son antigénicamente específicas y se denominan con las letras griegas g, a, m, d, e. Estas cinco clases de Ig poseen cadenas ligeras similares que son de dos tipos: k y d. Alrededor del 60 % de las Ig humanas poseen cadenas k, mientras que el 40 % restante presenta cadenas d (4).

Inmunoglobulina G

En adultos humanos normales la IgG constituye cerca del 80 % de las inmunoglobulinas séricas totales. Tiene un peso molecular de 150 000. Es la única clase que puede atravesar la placenta en humanos y es responsable de la protección del recién nacido durante los primeros meses de vida. Se divide a su vez en cuatro subclases: IgG 1, IgG 2, IgG 3, e IgG 4. No todas las subclases tienen esta misma capacidad ya que la IgG 2 se transfiere más lentamente que las otras (4).

La IgG también puede fijar el complemento sérico y una vez más las subclases funcionan con diferente facilidad en el orden siguiente: IgG 3, IgG 1, IgG 2, IgG 4.

Inmunoglobulina A

La IgA es la inmunoglobulina predominante en las secreciones de las mucosas. Cada molécula de IgA secretora consta de dos unidades básicas (cuatro cadenas polipeptídicas), una molécula de componente secretor y otra de cadena J. El peso molecular de la IgA secretora es de cerca de 400 000. La IgA

secretora provee el mecanismo primario de defensa contra algunas infecciones locales debido a su abundancia en saliva, lágrimas, secreciones bronquiales, mucosa nasal, líquido prostático, secreciones vaginales y otras. Se especula que su principal acción podría no ser la destrucción del antígeno, sino la prevención del acceso de sustancias extrañas al organismo. Al respecto, se ha demostrado que la IgA secretora previene que los virus penetren e infecten las células del receptor. Por lo tanto se considera de gran importancia en los mecanismos de defensa antiviral (3).

La IgA normalmente existe en el suero en formas monomérica y dimerica, y constituye cerca del 15% del total de las inmunoglobulinas séricas.

Inmunoglobulina M

Los anticuerpos IgM se producen en casi la totalidad de las repuestas inmunes. Su aparición es muy temprana y se produce en cantidades muy pequeñas lo que dá lugar a que, al cabo del tiempo pasen inadvertidas a causa de las grandes cantidades de IgG producidas ante el mismo antígeno. La IgM posee un peso molecular de 900 000, y está formada por cinco subunidades tetraméricas, unidas entre sí mediante enlaces disulfuro que unen residuos de cisteína situados en las cercanías de la región de la " bisagra" situada en las cadenas pesadas. Las moléculas IgM dan lugar a subunidades 7S, las cuales contienen cadenas pesadas y ligeras en una

proporción idéntica a la obtenida a partir de moléculas IgG. Sin embargo, las cadenas pesadas de la IgM son un 20 % más largas, y poseen un mayor número de ramificaciones de oligosacáridos y un mayor contenido de hidratos de carbono (alrededor del 10 %) por esta razón su peso molecular es superior al de la IgG (2).

La IgM constituye cerca del 10% de las inmunoglobulinas normales, y existe por lo general como pentámero con peso molecular de cerca de 900 000 (19S). El anticuerpo IgM predomina en las respuestas inmunitarias tempranas contra la mayor parte de los antígenos y predomina en ciertas repuestas inmunitarias tales como anticuerpos "naturales" contra grupos sanguíneos. La IgM (junto con IgD), es la principal inmunoglobulina que se expresa en la superficie de los linfocitos B. La IgM es también la inmunoglobulina más eficaz en la fijación del complemento; una sola molécula unida al antígeno es suficiente para iniciar la cascada del complemento. No atraviesa la placenta debido a su gran tamaño y se le encuentra también en las secreciones, aunque en menor proporción que la IgA (3).

Inmunoglobulina D

La molécula de IgD es un monómero y su peso molecular es de cerca de 80 000 (7 a 8S). Esta inmunoglobulina está presente normalmente en el suero en muy pequeñas cantidades (0.2% del total de inmunoglobulinas séricas). Es relativamente lábil a

la degradación por calor y enzimas proteolíticas. Existen reportes aislados de IgD con actividad de anticuerpo hacia ciertos antígenos como insulina, penicilina, proteínas de la leche, toxoide diftérico, antígenos nucleares y antígenos de la tiroides, sin embargo la función principal de la IgD aun no se ha establecido. La IgD (junto con la IgM) es la inmunoglobulina predominante en la superficie de los linfocitos B en ciertas etapas del desarrollo, y se ha sugerido que la IgD puede participar en la diferenciación de estas células (3).

Inmunoglobulina E

El descubrimiento de que los anticuerpos IgE son reaginas, y su caracterización, determinó un avance importante en el estudio de los mecanismos vinculados a las enfermedades alérgicas. La IgE tiene peso molecular de cerca de 190 000 (8 S), y constituye solamente el 0.004% del total de inmunoglobulinas en el suero. Es un anticuerpo citofílico que se une con gran afinidad a células cebadas a través de su fragmento Fc. Después de combinarse con ciertos antígenos específicos llamados alérgenos, los anticuerpos IgE provocan la liberación de mediadores farmacológicos de las células cebadas, responsables de las reacciones características de edema y eritema que se originan por la exposición de la piel de individuos alérgicos a los antígenos que los sensibilizaron. Los anticuerpos IgE existen normalmente sólo en la forma monomérica. Se considera que también tienen un

rol importante en la defensa contra infecciones parasitarias

JUSTIFICACION

Normalmente, ante un primer encuentro del sistema inmune con un antígeno, la respuesta humoral se produce fundamentalmente en base a la producción de anticuerpos específicos de tipo IgM y se denomina respuesta primaria. Esta primera respuesta deja memoria en el sistema, de manera que en los siguientes encuentros con el mismo antígeno la respuesta es en base a IgG, lo que constituye una respuesta secundaria (4).

En la práctica clínica, éstas y otras características de la respuesta inmune humoral son de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Por ejemplo, la capacidad de paso trasplacentario, la tiene únicamente la IgG, por lo cual en un recién nacido normal solo encontramos en su suero IgG que es de origen materno. Cuando se encuentra IgM en el recién nacido, se puede asumir la presencia de una infección intrauterina (2).

Los anticuerpos en el suero también nos pueden indicar si una infección está activa en el momento, o solo se trata de una respuesta de memoria. En el primer caso, son de importancia los anticuerpos específicos de tipo IgM ya que los de tipo IgG pueden representar una respuesta de memoria (5).

Los niveles elevados de IgE suelen asociarse a la presencia de parásitos (6) o enfermedades alérgicas (7).

La ausencia de una o más inmunoglobulinas es habitualmente diagnóstico de inmunodeficiencias (8).

Es muy frecuente la hipergamaglobulinemia policlonal (elevación inespecífica de niveles séricos de las inmunoglobulinas totales), que se encuentra en situaciones tan diversas como desnutrición, infecciones, enfermedades autoinmunes, neoplásicas, alérgicas (9).

Entre las enfermedades por inmunodeficiencia esta descrita la inmunodeficiencia con hiperIgM que se caracteriza por niveles bajos de IgG e IgA y en cambio niveles elevados de IgM (10). Fuera de este cuadro, hay pocas situaciones descritas en las que concentraciones elevadas de IgM en suero tengan significación clínica. Decraene et al.(13) reportan concentraciones elevadas de IgM en suero de pacientes con diabetes tipo 1, al inicio de su enfermedad. Por otra parte, Bilheden (19) encuentra niveles elevados de anticuerpos IgM en la fase aguda de dos casos verificados de nefropatía epidémica. La hipergammaglobulinemia debida principalmente a concentraciones elevadas de IgM se reporta como un hallazgo común en la cirrosis biliar primaria. Más allá de estos antecedentes, no hemos encontrado otros reportes de la literatura que indiquen presencia de niveles elevados de IgM en otros tipos de enfermedades, especialmente en el campo de

la pediatría. Debido a ello, en este trabajo, se pretende obtener información acerca de las condiciones clínicas en niños que se asocian a hiper IgM con IgG e IgA normales o elevadas.

OBJETIVOS

Inmediatos:

- 1.- Obtener información acerca de las entidades clínicas en las que se encuentran niveles elevados de IgM en el suero de pacientes pediátricos.
- 2.- Establecer asociaciones entre las concentraciones séricas elevadas de IgM y enfermedades pediátricas.

Mediatos:

Si se encuentra que los niveles elevados de IgM se asocian en forma significativa a un determinado grupo de enfermedades, ello permitiría en el futuro utilizar esta información para la búsqueda más concentrada de esos diagnósticos en el paciente en estudio.

HIPOTESIS

El estudio no lleva hipótesis por tratarse de un trabajo descriptivo.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio: descriptivo, retrospectivo, trasversal, observacional.

Grupo de estudio: expedientes de los pacientes del Hospital Infantil de México en los que se han determinado niveles elevados de Ig M en suero.

Definición de HiperIgM: concentraciones de IgM en suero mayores al límite superior de los valores de referencia indicados en tablas de valores normales por edad (22).

Criterios de inclusión: Niños en los que se encontraron niveles elevados de Ig M sobre el rango normal para su edad.

Criterios de exclusión: niños portadores de inmunodeficiencia con Hiper Ig M.

METODOLOGIA

Se revisaron los archivos del laboratorio de Inmunología y Reumatología del Hospital Infantil de México, de donde se seleccionaron todos los casos en que se determinó Hiper IgM. Posteriormente se revisaron los expedientes clínicos correspondientes a estos casos para obtener información acerca de:

- Datos generales : sexo, edad, procedencia, estado nutricional

- Diagnósticos en el momento de la determinación de las inmunoglobulinas
- Padecimientos que se asocian con niveles altos de Ig M en niños.

RECURSOS

- a) Registros del Laboratorio de Inmunología y Reumatología.
- b) Expedientes del Archivo Clínico del Hospital Infantil de México.
- c) Equipo de cómputo personal.
- d) Equipo de cómputo del Laboratorio de Inmunología.

RESULTADOS

Se revisaron las determinaciones de inmunoglobulinas de 3571 pacientes pediátricos realizadas en el laboratorio de Inmunología y Reumatología del Hospital Infantil de México, durante los años 1986 a 1996.

Entre ellos encontramos 176 pacientes con niveles elevados de IgM para su edad (22), que corresponden al 4.9 % del total. De este número 89 corresponden al sexo masculino (50.5%) y 87 al sexo femenino (49.5%). A su vez, 117 (66.4 %) son menores de 5 años, y 59 (33.6%) son mayores de 5 años.

Se registraron los diagnósticos de estos pacientes y se ordenaron en la tabla 1 donde se observa que los

padecimientos de mayor frecuencia son las infecciones, que corresponden a un 37% de la población estudiada. En el segundo lugar de la distribución general se encuentran el grupo de las hepatopatías y las enfermedades hematológicas. Se encontraron 21 pacientes de cada entidad que constituyen cada uno el 12% del total. En tercer lugar se encuentra el síndrome nefrótico seguido de los trastornos gastrointestinales. De ahí en adelante el resto de los padecimientos muestra una distribución de menor importancia.

Con objeto de ver si estos resultados eran consistentes, se hizo una selección más estricta del total de pacientes, poniendo como límite inferior convencional para el nivel de IgM la cifra de 500 mg/dl. Los resultados se observan en la tabla 2 donde se sostiene el primer lugar para las infecciones, incluso con mayor porcentaje, y el segundo para las hepatopatías.

Del total de 176 niños, el 37% presentó cuadros infecciosos agregados o nó a otro cuadro de base (motivo por el cual los porcentajes no suman 100%). Al desglosar el tipo de infecciones vemos en la tabla 3 que la mayoría fueron de origen bacteriano. Le siguen las virales con un 22 %. De éstas llama la atención la frecuencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) que corresponde a un 13.8 % del grupo de infecciones y a un 5.1% del total de la población estudiada. En tercer lugar están las parasitosis que constituyen un 11%, y finalmente las infecciones por

hongos que corresponden a un 9% de este grupo.

El segundo grupo importante en relación a Hiper IgM lo constituyen los padecimientos hepáticos que se detallan en la tabla 4. Se reportan cuadros agudos y crónicos del hígado sin predominio especial de unos sobre otros.

Se ordenó el total de pacientes de acuerdo al patrón de niveles séricos de inmunoglobulinas G y A que acompañaban a la hiperIgM. El 32% de los pacientes tuvo IgG e IgA elevadas junto con la IgM que es nuestro estudio, correspondiendo a la hipergamaglobulinemia policlonal habitual. Con poca diferencia le siguió el grupo con patrón IgA e IgG normales (29.5 %). Al ordenar de esta misma manera al grupo con hepatopatías se observó el mismo resultado: 33% con hipergamaglobulinemia y 29% con elevación aislada de IgM.

En el grupo de pacientes con elevación aislada de IgM se estudiaron sus diagnósticos encontrando nuevamente que la mayoría (50%) de ellos tuvo infecciones diversas y entre las afecciones orgánicas predominaron las hepatopatías.

DISCUSION

Las inmunoglobulinas constituyen una parte importante de la respuesta inmunológica ante cualquier antígeno. Es habitual que ante patologías de diversa índole se encuentre una respuesta inmune caracterizada por elevación homogénea y policlonal de las tres clases principales de

inmunoglobulinas. Sin embargo, hemos observado que en ocasiones, la IgM se eleva en proporciones inesperadas. Debido a ello, en este trabajo se estudiaron los diagnósticos de base en aquellos pacientes que presentaron niveles de IgM en suero por arriba del rango establecido para su edad. Se estableció un predominio notable de las infecciones en este tipo de pacientes. Algunos informes de la literatura concuerdan con este resultado en situaciones referidas a gérmenes específicos (14, 15).

Dentro de las infecciones destacaron aquellas que fueron producidas por bacterias, constituyendo el 58% del total de infecciones. Esto puede deberse al alto contenido de carbohidratos en la pared de las bacterias que se sabe que provocan de preferencia la producción de anticuerpos de clase IgM.

Se encontró una diversidad de estados clínicos de gravedad relacionados con bacterias, desde infecciones localizadas, hasta sepsis, o choque. Entre ellos, un caso de choque séptico por bacterias gram negativas con patrón sérico de hiper IgM.

La segunda causa de infecciones fué por virus, que representaron un 22 % de todas las infecciones. Destacó la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana con un 14 % del total de la infecciones (Tabla 3), situación para la cual no tenemos explicación ya que los estudios que cracterizan la respuesta inmunológica en SIDA reportan

hipergamaglobulinemia de tipo policlonal.

La tercera causa de infecciones son las parasitosis con un 11 % de esta muestra. Llama la atención que 3 de los 7 pacientes con parasitosis tuvieron diagnóstico de hipereosinofilia relacionado con ascariasis y/o himenolepiasis. No existen antecedentes en la literatura en relación a hiper IgM en parasitosis.

Las infecciones por hongos fueron pocas, y en el 70% de estos casos se aisló Cándida albicans. Casi todos estos pacientes presentaron un cuadro clínico tóxico grave.

El segundo gran grupo de padecimientos relacionados con Hiper IgM en nuestro estudio fueron las hepatopatías, situación que se repitió en las diferentes modalidades de ordenamiento utilizadas en el análisis (tablas 1, 2, 5). Esto constituyó el hallazgo más notable del trabajo, ya que aunque se ha reportado niveles séricos elevados de hiperIgM en cirrosis biliar primaria, no existe un estudio semejante en otras hepatopatías que analice tipos de padecimientos hepáticos y frecuencia de presentación de esta forma de respuesta inmune. Si el hecho no ha sido suficientemente establecido, menos aún el que exista una explicación con respecto a los mecanismos que lo provocan. Es evidente que este estudio es insuficiente aún para concluir que las hepatopatías respondan en su mayoría con elevación de IgM, sin embargo, permite establecer la hipótesis correspondiente para ser demostrada o nó, en otro tipo de estudio.

El patrón inmunológico que se presentó con mayor frecuencia en nuestro grupo de pacientes fue el de hipergammaglobulinemia policlonal. Llamó la atención que en segundo lugar estuvo el patrón con IgA normal, e IgG normal, que caracteriza una respuesta de hiperIgM aislada. En la distribución de padecimientos de este último grupo (tabla 5) también predominaron infecciones, hepatopatías y genopatías.

Como es bien sabido, la IgM es la inmunoglobulina que predomina en las respuestas inmunes primarias (primer encuentro con un antígeno) y su presencia es mínima en las secundarias (posteriores encuentros con el mismo antígeno) donde predomina largamente la IgG. Considerando este hecho, es difícil explicar que en este trabajo se encuentran cifras elevadas de IgM en padecimientos de tipo crónico. Lo más probable es que aún se desconozcan acciones biológicas en que participa la IgM y que necesitan ser aclaradas.

CONCLUSIONES

En la población estudiada se encontró una asociación de infecciones con niveles elevados de IgM, seguido de enfermedades hepáticas tanto agudas como crónicas.

Esta observación se confirmó cuando el criterio de selección fue más estricto (IgM mayor de 500 mg/dL).

La asociación entre hiperIgM y hepatopatías debe ser confirmada en estudios posteriores.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE

EDAD

SEXO

REGISTRO

PROCEDENCIA

Ig A

Ig G

Ig M

DIAGNOSTICOS

ESTADO FINAL CONOCIDO

Tabla 1. RELACION DE PADECIMIENTOS EN NIÑOS CON HIPER IGM

ENFERMEDAD	NUMERO	%
Infecciones	65	37
Hepatopatías	21	12
Hematológicas	21	12
Síndrome Nefrótico	13	7
Gastrointestinales	12	6.8
Oncológicos	7	4
Reumatológicos	7	4
Cardiopatías	6	3
Genética	6	3
Neumopatías	5	2.6
Dermatológicas	5	2.6
Endrocrinológicos	2	1
Inmunodeficiencias	2	1
Otros	8	4
T O T A L	180	

Tabla 2. DIAGNOSTICOS EN PACIENTES CON IgM MAYOR DE 500 mg/dl

PADECIMIENTO	NUMERO	%
Infecciones	19	44
Hepatopatías	6	14
Reumatológicas	5	12
Sx Nefrótico	3	7
Dermatológicas	3	7
Gastrointestinales	2	5
Hematológicas	3	7
Genéticas	1	2
Otros	1	2
T O T A L	43	100

Tabla 3. INFECCIONES EN PACIENTES CON HIPER IgM

ORIGEN	No. PACIENTES	%
Bacteriano	38	58
Viral	14	22
(HIV)	(9)	(14)
Parasitario	7	11
Fúngico	6	9
TOTAL	65	100

Tabla 4. HEPATOPATIAS EN PACIENTES CON HIPER IgM

PADECIMIENTO	No. PACIENTES	%
Hepatitis C	4	19
Sind. Colestásico	4	19
Hepatomegalia	3	14
Abceso hepático amibiano	3	14
Hepatitis A	3	14
Hepatitis B	2	8
Hepatitis por CMV	1	5
Hepatitis tóxica	1	5
TOTAL	21	100

Tabla 5. DIAGNOSTICOS EN PACIENTES CON HIPER IgM AISLADA

PADECIMIENTO	No. PACIENTES	%
Infecciones	50	63
Hepatopatías	6	7.5
Genopatías	6	7.5
Neumopatías	4	5
Reumatológicas	4	5
Hematológicas	3	4
Gastrointestinales	3	4

TOTAL	79	100
-------	----	-----

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 3a ed. Hong Kong: Mosby,1993:4.1-4.17
- 2.- Stites D, Terr A. Inmunología clínica. 7a ed. México: El Manual Moderno, 199 121-34.
- 3.- Eisen HN. Inmunología: introducción a los principios moleculares y celulares de las respuestas inmunitarias. 3a ed. México: Salvat 1979: 424-5, 437-8, 487, 556-9, 575-6.
- 4.- Barret J. Inmunología médica. 4a ed. México: Interamericana, 1990: 51, 70-1, 77, 415.
- 5.- Sùrensen V, Rasmussen IB, Norderhaug L, Natvig I, Michaelsen TE, Sandlie I. Effect of the IgM and IgA secretory tailpieces on polymerization and secretion of IgM and IgG. J Immunol 1996; 156: 2858-65.
- 6.- Smith RIF, Coloma MJ, Morrison SL. Addition of m-tailpiece to IgG results in polymeric antibodies with enhanced effector functions including complement-mediated cytotoxicity by IgG4. J Immunol 1995; 154: 2226-36.
- 7.- Deckmyn H, Zhang J, Van Houtte E, Vermylen J. Production and nucleotide sequence of an inhibitory human IgM autoantibody directed against platelet glycoprotein Ia/IIa. Blood 1994; 84: 1968-74.

- 8.- Zkan H, Olgun N, Sasmaz E, Abacioglu H, Okuyan M, Cevik N. Nutrition, immunity and infections: T lymphocyte subpoblations in protein energy malnutrition. *J Trop Ped* 1993; 39: 257-60.
- 9.- Brandtzoeg P. Molecular and celular aspects of the secretory immunoglobulyn sistem: *APMIS* 1995; 1:1-19.
- 10.- Haraldsson A, Weemaes C, Kock-Jansen MJ, Van Eck-Arts PB y cols. Immunoglobulyn G,A ang M light chain ratio in children: *An Clin Biochem* 1992, 29: 257-4.
- 11.-Gambiez L, Salame E, Chereau C y cols. Natural IgM pay a mayor role in hyperacute rejection of discordant heart xenografts: *Trasp Proc* 1992; 2:441-2.
- 12.- López LR, Santos ME, Espinoza Lr y col. Clinical significance of immunoglobulins G an M anti-cardiolipin antibodies in patients with sistemyc lupus erythemaosus. Correlation with thrombosis, thombocytopenia and recurrent abortion. *Am J Clin Pathol* 1992; 4: 449-54.
- 13.- Decraene T, Vandewalle C, Pipeleers D y col. Increased concentrations of total IgM at clinical onset of type 1 (insulin-dependent) diabetes: correlation with IgM binding to cells. The belgian diabetes registry: *Clin Chem* 1992; 9:1762-7.
- 14.- Frisk G, Diderhol H. Increased frecuency of Coxaquie B virus IgM in women with spontaneous abortion. *J Inf* 1992; 2:

141- 5.

15.- Thomas H, Morgan-Capner P, Roberts A y cols. Persistent rubeola-specific IgM reactivity in the absence of recent primary rubeola and rubeola reinfection. J Med Virol 1992; 3: 188-92.

16.- Xu H, Robrs, Thompson PJ. Circulating low molecular weight IgM-a disease marker in autoimmune, infective, immunodeficient and B cell lymphoproliferative disorders. Dis Mark 1992;3: 115-41.

17.- McCann EL, Shirey RS, Kickler TS y col. IgM autogglutinins in warm autoimmune hemolytic anemia: a poor prognostic feature. Act Hem 1992;2-3: 120-5.

18.- Jarvis JN, Kaplan J, Finen. Increase in CD5+ B cells in juvenile rheumatoid arthritis. Relationship to IgM rheumatoid factor expression and disease activity. Art Rheumat 1992;2:204-7.

19.- Billheden J, Settergren B, Juto P. Detection of serum IgM antibodies to glomerular basement membrane in two cases of nephropathia epidemica. J Int Med 1992; 1:91-3.

20.- Yamaguchi E, Hayashi T, Kondoh H y col. A case of Walker Warbury Syndrome with uncommon findings. Double cortical layer, temporal cyst and increased serum IgM. Brain Develop 1993; 1: 61-5.

21.- Velásquez JL, Zurita VE, Gómez GM. Instrucciones para autores de escritos médicos: cuarta ed. Bol Méd Hosp Infant Mex 1993; 50: 760-7.