

Niveles de inmunoglobulina A secretora (IgAs) en saliva en una población sana del Estado Carabobo (Venezuela)

María de los R. Chacón de Petrola¹, María Elisa Flores Ch.^{1,2} Deisy Rodríguez S³, Leonor Valles R.³, Carlos Petrola Ch.³, Alcira Torres², Mariela Pacheco^{1,2} Liliana Castro^{1,2}

(1)Unidad de Investigaciones en Inmunología Clínica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela. (2) Unidad de Inmunología Clínica, Zona Central. Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera Valencia. Venezuela. (3) Estudiantes de Pre Grado, Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Medicina. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela.

RESUMEN Se cuantificaron los niveles de IgAs salival en 267 individuos sanos de ambos sexos, provenientes de Valencia, Venezuela. Se distribuyeron en 7 grupos etarios: 1: < 30 días (18); 2: 1 – 11 meses (34); 3: 12 – 23 meses (28); 4: 2 – 5 años (51); 5: 6 – 13 años (58); 6: 14 – 20 años (37); 7: 21 – 40 años (41). Criterios de exclusión: Grupos 1 y 2: Antecedentes prenatales de enfermedades crónicas, infecciones virales – bacterianas durante el embarazo, ruptura prematura de membranas, presencia de patologías. Grupos 3 al 7: infecciones crónicas, infecciones virales o bacterianas, alergia, ingesta de medicamentos, infecciones cavidad oral, hábitos tabáquicos positivos. Consentimiento informado por escrito indispensable. Promedio concentración IgAs (Nefelometría ARRAY 360): $8,3 \pm 8,7$ mgr/dL (mediana: 5,53 mg/dL, valores máximo y mínimo: 0 y 48,1 mg/dL). Grupo 1: $3,0 \pm 6,5$; 2: $10,4 \pm 11,6$; 3: $5,3 \pm 6,3$; 4: $6,3 \pm 7,1$; 5: $7,0 \pm 4,7$; 6: $10,6 \pm 11,7$; 7: $12,9 \pm 8,4$ mg/dL. Conclusión: Los niveles de IgAs salival se relacionan con edad y condiciones genético ambientales, siendo importante la utilización de Tablas de Referencia locales.

Palabras clave: IgA secretora, saliva.

ABSTRACT.

Salivary IgA levels in a healthy population of Carabobo' state (Venezuela)

Salivary secretory IgA (IgAs) was quantified in 267 individuals, (both sexes, living in Valencia, Carabobo) distributed into 7 groups: 1: <30 days (18). 2: 1 - 11 months (34). 3: 12 - 23 months (28). 4: 2 - 5 years (51). 5: 6 - 13 years (58).6: 14 - 20 years (37). 7: 21 - 40 years (41). Exclusion criteria: Groups 1 and 2: Maternal prenatal antecedents of chronic illnesses, viral or bacterial infections during pregnancy, premature rupture of membrane, associated pathologies. Groups 3 - 7: chronic illnesses, viral or bacterial infections, allergy, being under medication, oral infections, positive smoking habits. Informed consent was mandatory. The average concentration of IgAs (Array 360 Nephelometry): 8.3 ± 8.7 mg/dL, median: 5.53 mg/dL Group: 1: 3.0 ± 6.5 ; 2: 10.4 ± 11.6 ; 3: 5.3 ± 6.3 ; 4: 6.3 ± 7.1 . 5: 7.0 ± 4.7 ; 6: 10.6 ± 11 ; 7: 12.9 ± 8.4) mg/dL. Conclusion: Concentration of salivary IgAs depends on age and environmental and genetic conditions; it is important that local reference charts be used.

Key Words: Salivary secretory IgA, Saliva.

INTRODUCCIÓN:

La respuesta inmune representa una cadena de acontecimientos perfectamente regulados, desencadenados por la presencia de una sustancia antigénica en un individuo inmunocompetente. En parte esta respuesta depende de un sistema especializado productor de inmunoglobulinas o anticuerpos (respuesta inmunológica humoral o mediada por anticuerpos): de los 5 isotipos de inmunoglobulinas presentes en la sangre. Particularmente la IgA existe también en las secreciones (leche, saliva, lágrimas, secreciones nasales, bronquiales, intestinales, etc.) bajo una forma especial, con propiedades biológicas características que le permiten ejercer sus funciones en el ambiente mucosal y en las secreciones corporales.

La IgA estructuralmente se caracteriza por existir en forma polimérica, dos monómeros unidos por una cadena polipeptídica (Cadena J), a los cuales, en las secreciones y fluidos, se adiciona el denominado Componente Secretor, sintetizado por células epiteliales: el complejo Inmunoglobulina A – Componente Secretor es integrado en el fragmento baso lateral de la superficie de la célula epitelial y es liberado en la porción apical de las células en la superficie epitelial. (1)

A nivel de mucosas y secreciones, la función primordial de la IgA secretora (IgAs) es la defensa contra infecciones en esas áreas, así como también la de impedir la entrada de antígenos hacia la circulación que podrían estimular de manera inapropiada el sistema inmunológico. En ese sentido, la deficiencia selectiva de IgAs se ha asociado con un incremento de manifestaciones atópicas y autoinmunes así como también con una mayor susceptibilidad a infecciones, sobre todo en el tracto respiratorio superior. (2) (3). Debido a la posible relación entre los niveles de IgAs y el riesgo del desarrollo de fenómenos atópicos, autoinmunes o infecciosos, y al hecho de que la variabilidad biológica de estas proteínas puede incidir sobre sus concentraciones, originando patrones diferentes para cada grupo poblacional, se planteó como objetivo del presente trabajo su cuantificación en saliva en una población sana del Estado Carabobo.

METODOLOGÍA:

Se realizó una investigación de tipo no experimental, transversal y prospectiva. La población estuvo constituida por individuos sanos de la ciudad de Valencia, estado Carabobo (Venezuela), con edades comprendidas entre 1 día de vida y 40 años de edad, que acudieron a la Consulta de Niños Sanos de los Ambulatorios Dr. Miguel Franco, Dr. Barreto Lima, y San Blas, las Unidades Educativas: Colegio Cruz Vitale y Simón Bolívar, Escuela Enrique Barrios Sánchez y estudiantes y profesores de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo y Retén de Recién Nacidos Sanos de la Ciudad Hospitalaria

Enrique Tejera. En todos los casos se procedió a obtener el Consentimiento Informado por escrito de cada individuo o de su representante legal, y el protocolo de investigación cumplió con las Normas de las Buenas Prácticas Médicas en Investigación Clínica. La muestra estuvo conformada por 267 individuos de ambos sexos, distribuidos en 7 grupos etarios: Grupo 1: Menores de 30 días de vida. Grupo 2: 1 mes a 11 meses. Grupo 3: 12 a 23 meses. Grupo 4: 2 – 5 años. Grupo 5: 6 – 13 años. Grupo 6: 14 – 20 años. Grupo 7: 21 a 40 años. A todos ellos se les realizó una Historia Clínica completa. Los criterios de exclusión fueron: para los recién nacidos y lactantes: antecedentes prenatales de enfermedades crónicas, infecciones virales o bacterianas maternas, ruptura prematura de membranas, infecciones intrauterinas, embarazo de alto riesgo o cualquier otra patología detectada en el momento del examen físico. Para el resto del grupo los criterios de exclusión fueron: Presencia de enfermedades crónicas, infecciones virales o bacterianas, enfermedades de probable etiología alérgica, ingesta de cualquier medicación, infección aguda o crónica de la cavidad oral y cualquier otra patología detectada en el momento del examen físico. Fue criterio de exclusión la presencia de hábitos tabáquicos. Para la toma de muestra de secreción salival se le suministró a cada individuo un pedazo de algodón que mantuvo en la cavidad oral por un período no menor de tres minutos. Este algodón se introdujo en una jeringa descartable y se exprimió el contenido de saliva con ayuda del émbolo, para depositarlo en un tubo de ensayo, siendo conservada la muestra a -70°C por un período no mayor de un mes. Para la cuantificación de la IgA se empleó un método nefelométrico (ARRAY 360).

Análisis Estadístico: Para establecer las diferencias de las concentraciones de IgAs en saliva según los grupos de edad, se emplearon las pruebas no paramétricas de las medianas y de Kruskal Wallis, dado que los valores no se ajustaron a los de una distribución normal. Para la comparación entre los valores obtenidos según la clasificación de edad en menores de dos años y dos o más años, se emplearon también pruebas no paramétricas: de U Mann Whitney y de la mediana, a fin de establecer si las dos poblaciones comparadas tenían la misma distribución. Para todas las pruebas estadísticas se usó como criterio de significación $p \leq 0.05$.

RESULTADOS:

Se cuantificaron los niveles de IgA secretora en saliva en un total de 267 individuos, de ambos sexos, cuyas edades oscilaron entre 1 día y 40 años de edad. El promedio de la concentración del grupo total fue de (media \pm desviación standard) 8.3 ± 8.7 mg/dL, (estos valores son de carácter referencial debido a que la dispersión -desviación Standard- es muy alta), con una mediana de 5,53 y valores mínimos y máximos de 0 y 48,1 mg/dL respectivamente. Los niveles promedio más bajos se presentaron entre los niños menores de 30 días (3.0 ± 6.5 mg/dL), mientras que los de valor medio mas alto entre los mayores de 20 años (12.9 ± 8.4 mg/dL) (Tabla N° 1).

TABLA N° 1. Valores medios y de desviación estándar de IgA secretora en saliva en individuos sanos según grupos de edad.

GRUPOS DE EDAD (Numeral del grupo)	Ig A (mg/dL) X ± DS (F; %)
MENOS DE 30 DÍAS (1)	3,0 ± 6,5 (18; 6.7%)
1 A 11 MESES (2)	10,4 ± 11,6 (34; 12.7%)
1 AÑO (3)	5,3 ± 6,3 (28; 10.5%)
2 – 5 AÑOS (4)	6,3 ± 7,1 (51; 19.1%)
6 - 13 AÑOS (5)	7,0 ± 4,7 (58; 21.7%)
14 – 20 AÑOS (6)	10,6 ± 11,7 (37; 13.9%)
21 - 40 AÑOS (7)	12,9 ± 8,4 (41; 15.4%)
TODOS LOS GRUPOS	8,3 ± 8,7 (267; 100%)

El valor mínimo en seis primeros grupos de edad establecidos, fue de 0,00, mientras que en aquellos con edades entre 21 y 40 años, fue de 2,29 mg/dL. El valor máximo de todos ellos, fue para el grupo de 14 a 20 años con 48,1 mg/dL, mientras que el valor inferior de los máximos fue para el grupo entre 6 y 13 años: 26,5 mg/dL (Tabla N° 2).

El valor de la mediana fue de 5,53, y varió entre 0 (menores de 30 días) y 12,8 mg/dL (Grupo con edades entre 21 y 40 años). Dentro de esta variación, mediante la Prueba de Kruskal – Wallis, se detectó que los valores de IgAs difieren significativamente (χ^2 : 52,917; G.L.= 6; p<0.001), lo que significa que los niveles de IgAs se comportan de distinta manera entre individuos de diferentes grupo etarios; al realizar la prueba de la

TABLA N° 2 Valores de media, desviación estándar, medianas, mínimos y máximos de IgA secretora en saliva en individuos sanos según grupos de edad menores de 2 años y de 2 ó más años

GRUPOS DE EDAD	Ig A			RANGOS PROMEDIOS KRUSKALL WALLIS
	MÍNIMO	MEDIANA	MÁXIMO	
MENOS DE 30 DÍAS	0,00	0,00	27,8	53,33
1 A 11 MESES	0,00	4,55	43,6	131,19
1 AÑO	0,00	3,83	33,4	100,18
2 – 5 AÑOS	0,00	4,25	38,2	118,05
6 - 13 AÑOS	0,00	6,69	26,5	140,27
14 – 20 AÑOS	0,00	5,75	48,1	148,09
21 - 40 AÑOS	2,29	12,8	43,2	193,10
TODOS LOS GRUPOS	0	5,53	48,1	$\chi^2 = 52,917$; gl = 6 p < 0,001

Test de la mediana: $\chi^2 = 46,334$; gl = 6; p < 0,001

mediana para conocer si los grupos de edad difieren en sus tendencias centrales, se determinó una diferencia significativa entre ellas, con un valor de $\chi^2 = 46,334$ para seis grados de libertad y una significación menor del 1 por mil (p<0.001)

Los niños menores de dos años de edad (88; 32.9%) presentaron un valor medio de IgAs de $6,98 \pm 8,96$ mg/dL , mientras que en aquellos mayores de dos años (179; 67.1%) el valor medio fue de $9,08 \pm 8,45$ (Tabla N° 3).

De acuerdo con la prueba de U Mann – Whitney se determinó que los dos grupos etarios se comportan en forma diferente puesto que la distribución de los valores obtenidos para la concentración de IgAs en saliva no fué similar, con una significación menor del uno por mil (p<0.001). Las medianas para los dos grupos (menores y mayores de dos años) fueron respectivamente 3,56 y 6,34, con un valor de (χ^2 igual a 18,092 (con corrección de Yates), con p<0.001. Los valores mínimos para los dos grupos fueron de 0,00 y los máximos de 43,6 para los de dos o menos años y de 48,1 para los mayores de dos años.

TABLA No. 3 Valores de media, desviación estándar, medianas, mínimos y máximos de inmunoglobulina ig a secretora en saliva en individuos sanos según grupos de edad menores de 2 años y de 2 0 más años,

ESTADÍSTICOS	GRUPO DE EDADES (AÑOS)		SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA U Mann – Whitney
	MENORES DE DOS (n = 88; 32,9%)	DOS O MÁS (n = 179; 67,1%)	
X ± S	6,98 ± 8,96	9,08 ± 8,45	U = 5100,0 Z = ± 4,683 p < 0,001 (BILATERAL)
MEDIANA	3,56	6,34	
RANGO MEDIOS	102,45	149,51	
MÍNIMO	0,00	0,00	
MÁXIMO	43,6	48,1	

Test de la mediana: $\chi^2 = 18,092$; gl = 1; p < 0,001

En la Tabla Nº 4 se comparan los resultados del presente trabajo y los obtenidos en una investigación similar desarrollada en Caracas, en el Hospital J.M de los Ríos, por Conde y col. (2), haciendo la salvedad de que ese trabajo las determinaciones de la concentración de IgAs en saliva se realizaron por Inmunodifusión Radial Simple y en el presente se utilizaron técnicas nefelometría.

TABLA Nº 4 Valores de medianas y percentiles según la clasificación de edad del trabajo de conde et al (2001) y del presente trabajo de las cifras IgA secretora en saliva en individuos sanos.

GRUPOS DE EDAD	Ig A			
	<i>Conde et al (2)</i>		<i>Chacón et al</i>	
	MEDIANA	P _{2,5} – P _{97,5}	MEDIANA	P _{2,5} – P _{97,5}
6 - 23 MESES	8,33	0 – 27,37	3,83	0,16 – 27,40
2 - 4 AÑOS	6,58	1,96 – 20,3	4,23	1,54 – 14,07
5 – 7 AÑOS	7,42	1,96 – 27,37	6,04	1,29 – 38,20
8 – 10 AÑOS	10,99	5,81 – 48,44	6,78	2,61 – 20,20
11 - 13 AÑOS	11,97	4,2 – 48,44	4,82	0,50 – 13,34
14 – 16 AÑOS	11,97	1,96 – 36,68	4,62	0,62 - 31,2
TODOS LOS GRUPOS	8,33	0 – 48,44	4,82	0,39 - 29,92

Se determinó que todos los valores de las medianas obtenidos para la población de Valencia, según las edades que les corresponden, estuvieron por debajo de las reportadas en el citado trabajo; por otra parte, para los rangos de variación comprendidos entre los percentiles de 2,5 y 97,5, sólo se encontraron diferencias en cuanto al percentil 2,5 en los grupos de 8 a 10 años y de 11 a 13 años, siendo para el trabajo de Conde y col. de 5,81 y 4,2 y para el nuestro de 2,61 y 0,50 mg/dL; mientras que para el percentil 97.5 se encontraron diferencias entre los grupos de 2 a 4 años (20,3 y 14,07), de 5 a 7 años (27,37 y 38,20), de 8 a 10 y de 11 a 13 años con iguales valores de 48,44 que les corresponden 20,20 y 13,34; entre los 14 y 16 años de edad (36,68 y 31,2).

Para la serie en general las diferencias no son tan grandes, a excepción del percentil 97.5, que en Conde y col. es de 48,44 y en el presente trabajo de 29,92.

DISCUSIÓN

La Inmunoglobulina A secretora juega un papel fundamental dentro de los mecanismos de defensa local al actuar como la primera línea de defensa en contra de la invasión microbiana. Investigaciones recientes sugieren que sus niveles pueden variar dentro de un rango de concentraciones debido a la presencia de variables que pueden incidir sobre las mismas, como por ejemplo dieta, etnia, edad, actividad física, etc. (4).

En el presente trabajo a partir de los dos años de edad, los niveles promedio en saliva fueron aumentando paulatinamente hasta alcanzar un máximo en el grupo entre 20 y 40 años. (Tabla 1). Trabajos realizados en USA y Europa han señalado que la completa maduración de los niveles de IgAs en saliva se obtiene entre los 6 y 8 años de edad (5)(6); en el presente estudio, es importante hacer notar que a partir de los dos años el ascenso en los niveles es gradual y constante en relación con las edades y aunque para Conde y col este ascenso es partir de los cinco años de edad, en el grupo evaluado en la presente investigación, se observa a partir de los dos años. (2).

En este sentido vale la pena recordar que los niveles de esta inmunoglobulina en saliva dependen tanto de factores ambientales como genéticos, por lo que no es de extrañar las diferencias observadas, y aunque ha quedado establecido que la concentración de IgAs en saliva aumenta con la edad (7), es probable que la madurez de los mismos varíe entre las diferentes localidades, con un margen que oscila entre los dos y 10 años de edad.

Al analizar los hallazgos de la presente investigación es importante observar que para los 18 niños menores de 30 días el promedio de IgAs fue de 3,0 mg/dL, el menor dentro de todos los grupos estudiados, y que durante el primer año de vida estos niveles se incrementan considerablemente, para culminar con una concentración promedio de 10,4 mg/dL al finalizar el mismo: es probable que este aumento considerable de

los niveles esté relacionado con la estimulación antigénica producto del inicio de la ingestión de alimentos y su variabilidad, unido a que la aparición de los primeros dientes induce un incremento de los niveles de IgA en saliva (8); entre los 12 y 24 meses de vida (Grupo 3) los niveles de IgA descienden en secreción salival para a partir de los dos años comenzar a elevarse: en el presente estudio se encontró una diferencia significativa entre las medianas de las concentraciones del grupo de niños menores de dos años y el resto de la muestra (Tabla 2):

Por lo tanto, aunque algunos autores han afirmado que no existe relación entre la edad del individuo y la concentración de IgA en saliva (9) (10), en el presente trabajo se confirma su ascenso progresivo a partir de los dos años, y aunque se debe recordar que las propiedades funcionales de los anticuerpos son tan importantes como su concentración, su relación con la edad es un parámetro a tener en cuenta en el análisis de las pruebas.

El mayor número de individuos con ausencia de IgA en saliva (0,00) se detectó en el grupo de menos de 30 días de edad (10 de 18), siguiendo entre los de 1 a 11 meses donde 3 de los 34 casos estudiados no presentaron niveles detectables. Estos resultados son similares a los reportados en la literatura mundial (11) y podrían explicarse por la deficiencia transitoria de IgA que se observa en los primeros 12 meses de vida. La ausencia de IgAs en individuos por encima de los 5 años de edad debe ser estudiada, pues aunque algunos autores señalan que la maduración del sistema inmune puede prolongarse hasta los 5 años de edad y incluso hasta la adolescencia, la ausencia de IgA secretora debe ser investigada para descartar una deficiencia selectiva de la misma.

Cuando analizamos los resultados obtenidos en el presente trabajo, con los publicados por otros autores (Tabla 4), llama la atención que para los mismos grupos etarios los valores de mediana de IgAs son inferiores a los reportados por Conde y col en una investigación realizada en el Hospital J M de los Ríos en la ciudad de Caracas, (2), a los de Manzke y col (17,85 mg/dL entre los niños de 5 a 13 años) (12), y los encontrados por otros investigadores en Latinoamérica (13)(14) y superiores a la mediana encontrada por Hofstotter y col en Austria (3,6 mg/dL en 230 niños menores de 15 años) (9).

Estas discrepancias pueden atribuirse a diferencias en la metodología empleada, como específicamente en el caso de Conde y col. Sin embargo, en el presente trabajo, se confirma la variabilidad de los niveles de IgAs en saliva, la cual se ha relacionado con un gran número de factores, dentro de los que se pueden citar la raza, los hábitos alimenticios, el nivel socioeconómico, aspectos psicosociales, la edad, el sexo, la respuesta a antígenos presentes en cada comunidad en particular, entre muchos otros que deben ser investigados (15); por lo tanto, en futuros estudios se debe tratar de explorar cuales son las variables que contribuyen a las diferencias que se encuentran tanto en subgrupos etarios como en grupos de diferentes comunidades; es por tanto fundamental contar con valores de referencia locales.

CONCLUSIÓN:

Los niveles de IgAs en secreción salival están relacionados con la edad del individuo y varían dependiendo de condiciones genético ambientales características de una población determinada, por lo que es importante obtener tablas de referencia de cada grupo poblacional. Adicionalmente, los valores de concentración de la IgAs no siguen un patrón de distribución normal. Por otra parte, los niveles de esta inmunoglobulina aumentan gradualmente a partir de los dos años de edad, llegando a su madurez antes de los 13 años de edad; durante el primer año de vida la concentración de IgA sufre un importante incremento y sus niveles mas bajos se encuentran entre los niños con menos de 30 días de vida.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Stites D, ETR, Abba; Parslow, Tristam. **Inmunología Básica y Clínica**. Editorial El Manual Moderno, México, D.F. (1998) 225-240.
2. Conde, M.E; Sileo, E; Aldrey, O. Estandarización de niveles de IgAs en saliva de 269 niños anos del Hospital J.M de los Ríos de Caracas. *Alergia, Asma e Inmunología*, 2001: III: 119 – 28
3. Ludviksson, B.R; Eriksson, TH; Ardal, B; Sigfusson, A; Valdmarsson, H. Correlation between serum immunoglobulin A concentrations and allergy manifestations in infants. *J Pediat* 1992; 121: 23 –27
4. Miletic, ID; Schiffman, SS; Miletic, VD; Sattely-Miller, EA. Salivary IgA secretion rate in young and elderly persons. *Physiol Behav* 1996 Jul;60(1):243-8.\
5. Burgio GR; Lanzavecchia A; Plebani A; Jayakar S; Ugazio AG. Ontogeny of Secretory IgA and natural Antibodies in saliva. *Pediatr Res* 1980 Oct;14(10):1111-4.
6. D'Amelio R; Bonomo R; D'Offizi GP; Mezzaroma I; Pontesilli O; Le Moli S; Di Lollo GC; Mei V; Pesce G; Tanturli E y col. Salivary IgA levels in normal children. *Diag Immunol* 1986;4(3):145- 87.
7. Percival RS; Marsh PD; Challacombe SJ. Age – related changes in salivary antibodies to commensal aral and gut biota. *Oral Microbiol Immunol* 1997 Feb; 12(1):57-63.
8. Tappuni AC; Challacombe SJ. A comparison of salivary immunoglobulin A (IgA) and IgA subclass concentrations in predentate and dentate children and adults. *Oral Microbiol Immunol* 994 Jun; 9(3):142-5.
9. Hofstotter H; Riedler J; Huber EG. Immonoglobulin A in saliva of children: age dependance and effect of respiratory tract diseases. *Wien Klin Wochensche* 1996; 108(20):640-2.
10. Seidel BM; Schulze B; Kless W; Vogtmann C; Borte M. Determination of secretory IgA and albumin in saliva of newborn infants. *Biol Neonate* 2000; 78(3):186-90.
11. Seidel BM; Schubert S; Schulze B; Borte M. Secretory IgA, free secretory component and IgD in saliva of newborn infants. *Early Hum Dev* 2001; 62(2):159-64.
12. Manzke H; Groh S; Glienicke C. Secretory immunoglobulin A in saliva of healthy children and children with airway diseases. *Klin Padiatr* 1991 May-Jun; 203(3):149-54.
13. Masjun Del Pino R; Gutierrez A; Seyfarth M. IgA secretora salival en recién nacidos:
14. Comparación con otros grupos de edades. *Revista Cubana de Pediatría*. 1994; 66(1):28-31
15. Moragrega J. Valores de Referencia de Inmunoglobulina A en saliva. *Revista de*
16. Actualizaciones Bioquímicas Clínicas Latinamericanas. 1996; 30(2):141-9.
17. Evans P; Der G; Ford G; Hucklebridge F; Hunt K; Lambert S. Social class, sex and age
18. differences in mucosal immunity in a large community sample. *Brain Behav Immun* 2000; 14(1) 41-8.