

Facultad de Ciencias Médicas «Miguel Enríquez»

Bases moleculares de la Neuroinmunología (II). El reibergrama y su uso en Neuroinmunología

Dr. C. Alberto J. Dorta Contreras,¹ Dra. Elena Noris García,² Dra. Raisa Bu-Coifiú Fanego³ y Lic. Bárbara Padilla Docal⁴

RESUMEN

Entre las fórmulas que estudian la síntesis intratecal de las inmunoglobulinas se ha generalizado la propuesta de Reiber mediante el *reibergrama*, el cual posee ventajas indiscutibles con respecto a las reportadas con anterioridad. El reibergrama puede trabajar en cualquier condición de la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo. Esta fórmula se basa en la teoría de la difusión molecular/flujo del líquido cefalorraquídeo, cuyo principio fundamental expresa que la disminución de la velocidad del flujo está siempre acompañada de un incremento de la difusión molecular de la sangre al líquido. Se evalúan e interpretan los resultados de la disfunción de la barrera y la síntesis intratecal de las inmunoglobulinas, elementos básicos además del uso del índice de anticuerpo, para el estudio de las bases moleculares de esta ciencia.

Palabras clave: Reibergrama, líquido cefalorraquídeo, velocidad de flujo, difusión molecular, barrera sangre/líquido cefalorraquídeo, inmunoglobulinas, índice anticuerpo.

EL REIBERGRAMA

El gráfico de las razones de Reiber o reibergrama¹ incluye:

- Líneas verticales para indicar los rangos de referencia para la razón albúmina según la edad. (Un incremento de la razón albúmina indica la existencia de una disfunción de la barrera sangre-LCR.)
- Una línea hiperbólica discriminatoria que separa el rango de referencia para la fracción de inmunoglobulina derivada de la sangre por debajo de la

línea, de la fracción de IgG sintetizada intratecalmente por encima de esa línea.

Esta función hiperbólica fue introducida primeramente a partir de la observación de varios miles de ploteos de QIgG contra Qalbúmina y luego apoyada por la teoría de difusión molecular/flujo del LCR.

Los rangos de referencia para las razones LCR/suero del reibergrama se apoyan en la línea discriminadora superior (Q límite) dibujada en la Figura con una línea más gruesa y el borde inferior (Q bajo). Esas líneas para la IgG, IgA e IgM siguen funciones hiperbólicas. El reibergrama usa una escala logarítmica que cubre los rangos más frecuentes para las proteínas. Para la Qalbúmina es de $1,5$ a 150×10^{-3} y para las QIgG, QIgA, y QIgM, de $0,3$ a 150×10^{-3} .

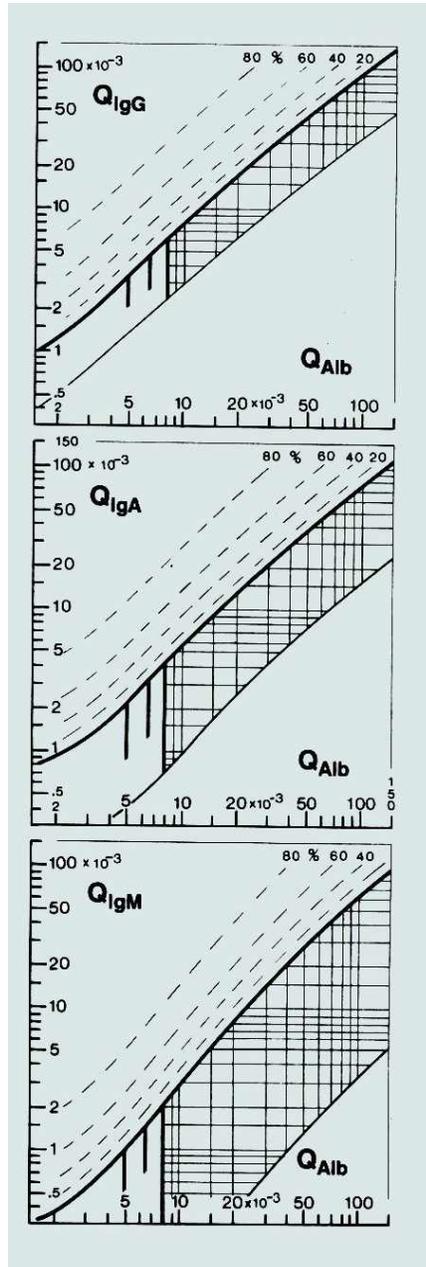


Figura. Reibergrama o gráfica de las razones de Reiber. La línea hiperbólica más fuerte separa hacia abajo la proporción de inmunoglobulina difundida de la sangre al líquido, de la línea superior que es la fracción sintetizada en el sistema nervioso central.

Existen tres líneas verticales más pronunciadas que limitan los valores de Qalbúmina (albúmina LCR/albúmina suero) para los menores de 15 años, menores de 40 años y menores de 60 años, de izquierda a derecha respectivamente.

Las líneas percentiles discontinuas nos dan en porcentaje la fracción de inmunoglobulina sintetizada intratecalmente, con respecto al total del contenido de esta inmunoglobulina en el LCR. Esta gráfica nos permite por tanto observar la situación de la barrera sangre/LCR a través de la razón albúmina y la síntesis intratecal de inmunoglobulinas, si el punto cae por encima de la línea hiperbólica más fuerte que marca el Q límite.

Las líneas de puntos indican la magnitud de la fracción sintetizada intratecalmente (FI = 20,40,60,80 %) y se calcula a partir de $Q_{lim} = 0\%$. Esta gráfica permite la integración de las barras verticales fijas para valores normales de Q albúmina, como lo muestra el reibergrama para las edades de 15, 40 y 60 años.

Las funciones hiperbólicas del rango de referencia son las siguientes:

La función hiperbólica general: $Q_{Ig} = a/b \sqrt{Q_{alb}^2 + b^2} - c$, donde a/b, b^2 y c se han reportado² para Q_{lim} , Q_{media} y Q_{bajo} del rango de referencia para la IgG, IgA e IgM, derivada de la sangre en LCR.

Los valores superiores límites Q_{lim} de los rangos de referencia del reibergrama se describen como:

$$Q_{lim} (IgG) = 0,93 \sqrt{Q_{alb}^2 + 6 \times 10^{-6}} - 1,7 \times 10^3;$$

$$Q_{lim} (IgA) = 0,77 \sqrt{Q_{alb}^2 + 23 \times 10^{-6}} - 3,1 \times 10^3;$$

$$Q_{lim} (IgM) = 0,67 \sqrt{Q_{alb}^2 + 120 \times 10^{-6}} - 7,1 \times 10^3.$$

Los valores de Q_{IgG} , Q_{IgA} y Q_{IgM} por encima de la línea de discriminación hiperbólica, indican una síntesis intratecal. La cantidad de inmunoglobulina sintetizada localmente liberada al LCR puede ser expresada como contribución del LCR a la concentración total encontrada en ese líquido biológico o como fracción intratecal de inmunoglobulina FIIg, refiriendo la Igloc, o sea la cantidad de inmunoglobulina que se sintetiza localmente como porcentaje de la concentración total de inmunoglobulina que se encuentra en el LCR.

La fracción intratecal FIIg se prefiere para el análisis de rutina porque la contribución de inmunoglobulina sintetizada localmente, esto es Igloc en mg/L, depende de la función de la barrera sangre-LCR. En contraste la FIIg referida en porcentaje del total de Ig en LCR es independiente de la velocidad de flujo del LCR y ofrece mejores términos para definir el predominio de síntesis intratecal entre las diferentes clases de inmunoglobulinas.

TEORÍA DE LA DIFUSIÓN MOLECULAR/FLUJO DEL LCR

De acuerdo con esta teoría una reducción de la velocidad de flujo del LCR se reconoce como la explicación cuantitativa suficiente de la dinámica de las proteínas en el LCR incluyendo las derivadas de la sangre² así como las proteínas derivadas del cerebro.^{3,4}

La reducción del volumen de retorno del LCR trae consecuencias relacionadas: la transferencia regular de proteínas de la sangre al LCR inicialmente permite un incremento lineal de la concentración de proteínas en el LCR. Como la concentración proteica del LCR continúa en aumento, el flujo molecular o difusión molecular se incrementa, o sea, más moléculas por unidad de tiempo se difunden de la sangre al LCR por lo que este ciclo de incremento en la concentración del LCR y el aumento de la difusión del flujo molecular actúan como el mecanismo de retroalimentación positivo que se observa en las reacciones químicas. El aspecto biofísico del incremento del gradiente de concentración local en la frontera entre las meninges y el espacio subaracnoideo podría parecer una paradoja para un gradiente de concentración sangre/LCR reducido en general.^{5,6} Pero el incremento de la difusión molecular en el LCR² es, de hecho, la causa de una función no lineal de la velocidad de flujo del LCR en la función de la barrera sangre/LCR. Esta función no supone cambios morfológicos de las estructuras de barrera.

En particular, existe una idea aún muy difundida de «ruptura»⁷ con un incremento del flujo de líquido de la sangre al LCR que se contradice con la dinámica observada.^{2,5} Las técnicas imaginológicas como la espectroscopia por resonancia magnética nuclear, brindan evidencias adicionales de que la velocidad de flujo del LCR cambia en las enfermedades neurológicas.

El cambio en la velocidad de flujo puede ser considerado como el principal modulador de las concentraciones proteicas en LCR en condiciones patológicas caracterizadas por una disfunción de la barrera sangre-LCR.

NEUROINMUNOLOGÍA. RESPUESTA INMUNE EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La síntesis intratecal de anticuerpos en el sistema nervioso central está originada por los infiltrados perivasculares de linfocitos B, que proliferan y maduran localmente. En contraste al bien conocido cambio o *switch* de síntesis de IgM a síntesis de IgG en la sangre de pacientes con una infección, la respuesta inmune en el sistema nervioso central se caracteriza comúnmente por la falta de un *switch* intratecal de IgM a IgG.⁵⁻⁹

Es necesario destacar que estas inmunoglobulinas se encuentran en fase soluble. Si alguna clase de inmunoglobulina no es detectada, no se puede descartar que se encuentren en forma de inmunocomplejo o se encuentren asociados a los detritus celulares catabolizados en el LCR, por efecto de consumo de efectores asociados al inmunógeno.

El patrón inicial de respuesta de clase IgG/IgA/IgM está aparentemente relacionado con la enfermedad en particular y con el correspondiente proceso patológico en general.^{7,8,10} Se conoce que en algunas enfermedades, el patrón de síntesis intratecal se mantiene relativamente constante por espacio de varios meses a pesar de que en los órganos linfoides secundarios se produce el *switch* de IgM a IgG.

La ausencia del mecanismo de cambio de clase en el cerebro podría reflejar el bajo nivel de células reguladoras y la baja concentración total de anticuerpos en el cerebro. Como consecuencia de una baja transferencia de los anticuerpos derivados de la sangre al cerebro y LCR, son los anticuerpos producidos localmente en un proceso inflamatorio del sistema nervioso central, los que contribuyen en una gran proporción a los anticuerpos totales que se encuentran en LCR.

De hecho la fracción de IgG producida intratecalmente puede llegar a más del 90 % del total de IgG encontrada en el LCR. En la sangre, sin embargo, una inflamación aguda podría incrementar la IgG total solamente en pocos puntos porcentuales. Esto significa que la síntesis intratecal de inmunoglobulinas cobra relevancia analítica porque se obtiene la evidencia en el propio órgano diana, en un espacio más restringido y un volumen menor; además de las ventajas de poder estudiar la respuesta inmune local frente a una infección.

Junto con los anticuerpos específicos contra el agente biológico que produce la infección en el sistema nervioso central, puede producirse una gran fracción de inmunoglobulinas (>70 %) con especificidades antigénicas diferentes en LCR no relacionadas con la causa de la enfermedad.

Este fenómeno de heterogeneidad de la respuesta inmune² se explica por la teoría moderna de la red inmune,¹¹ la cual sostiene que cada reacción inmune inducida por un simple inmunógeno, involucra toda la red.¹² Además de los anticuerpos específicos contra el agente causal existe también una producción incrementada de anticuerpos y autoanticuerpos con diferentes especificidades, lo cual ha sido denominado respuesta inmune poliespecífica. En el sistema nervioso central esta respuesta puede persistir aún en ausencia de su correspondiente inmunógeno, como ocurre con los autoanticuerpos poliespecíficos y la síntesis de anticuerpos en sangre en los pacientes con poliradiculitis del tipo Guillain Barré.¹³ El síndrome de la Tormenta del Desierto que afectó a muchos norteamericanos que combatieron en la Guerra del Golfo podría explicarse como consecuencia de tal respuesta inmune poliespecífica concomitante después de una inmunización que recibieron estos soldados antes de ir al escenario de los combates.¹²

Otra característica particular de la respuesta inmune intratecal es la posibilidad de observar una lenta caída de los anticuerpos después de la fase aguda, como ocurre con los anticuerpos de clase IgG intratecal contra el *Treponema pallidum*, que pueden observarse aún después de transcurridos 20 años de la recuperación.¹⁴

La respuesta inmune intratecal no es solamente indicativa de la actividad de una enfermedad en desarrollo sino que puede reflejar tres procesos diferentes:

- Una enfermedad aguda inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que debe estar acompañada de un incremento de la celularidad en el LCR y un incremento de la razón albúmina.
- Una síntesis intratecal de inmunoglobulinas residual de una infección pasada con irrelevantes síntomas clínicos actuales y caracterizada por ausencia de la disfunción de la barrera sangre-LCR y baja concentración de IgM en sangre.
- Un proceso inflamatorio crónico de tipo autoinmune sugerido por una reacción intratecal poliespecífica contra sarampión, rubeola y herpes zoster.

EVALUACIÓN E INTERPRETACIÓN DEL ESTUDIO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Disfunción de la barrera sangre/LCR

La razón albúmina ($Q_{alb} = \text{albúmina LCR} / \text{albúmina suero}$) tiene mayor sensibilidad para detectar disfunción de la barrera que los valores absolutos de albúmina en LCR. En particular, si el LCR y el suero se analizan en la misma corrida analítica, la precisión de las razones es mayor y los valores son independientes del método.

Los métodos para cuantificar la concentración total de proteínas en LCR muestran cerca de tres veces más grandes variaciones que la Q_{alb} en la mayoría de los rangos.^{5,6,7,15} Por otra parte, hay que tomar en cuenta que la Q_{alb} varía con la edad. La concentración de albúmina en el LCR al igual que todas las proteínas derivadas de la sangre disminuyen con el volumen de LCR extraído, debido al gradiente de concentración ventricular-lumbar. El reibergrama elimina esas dificultades.

Un incremento patológico de Q_{alb} tiene limitado poder para un diagnóstico diferencial¹⁵ pero es, en general, un signo confiable de un proceso agudo activo. La relevancia clínica del aumento de Q_{alb} debe ser interpretada en el contexto de otros signos patológicos.

Evaluación de la fracción intratecal de inmunoglobulinas

El reibergrama, como habíamos señalado, puede ayudar a evaluar la síntesis intratecal, la barrera sangre-LCR y el patrón de respuesta de síntesis intratecal para las enfermedades neurológicas.

La fórmula de Reiber tiene una expresión gráfica llamada *gráfica de las razones de Reiber* o reibergrama. El reibergrama, por razones prácticas, se expresa en escala logarítmica y es válido para cualquier rango de razón albúmina hasta $Q_{alb} = 150 \times 10^{-3}$, porque el

gráfico llega hasta ese valor. Si la $Q_{alb} > 150 \times 10^{-3}$ no se usa el reibergrama y hay que hacer los cálculos a partir de la fórmula de Reiber directamente.

Como habíamos señalado anteriormente, la FIIg puede ser leída directamente del reibergrama mediante las líneas porcentuales para 20 %, 40 %, 60 % y 80 % de síntesis intratecal con la línea hiperbólica más fuerte (Q_{lim}) como 0 % de síntesis. La síntesis intratecal puede considerarse elevada si la FIIg es mayor del 10 %. Valores negativos de FIIg calculados para las razones por debajo de Q_{lim} se reportan como cero (mg/L ó %) debido a que una síntesis intratecal negativa no tiene sentido biológico.

La relación entre las fracciones intratecales, o sea la respuesta de una, dos o tres clases de inmunoglobulinas o el predominio de una de esas clases entre una respuesta de dos o tres clases constituye el patrón de síntesis intratecal típico de algunas enfermedades neurológicas como la meningoencefalitis herpética,⁷ tuberculosis cerebral,^{5,6} meningoencefalitis por *Neisseria meningitidis*,⁷ enfermedades oportunistas vinculadas al VIH,⁷ entre otras muchas.

Los LCR ventricular y cisternal pueden también ser evaluados en el reibergrama para detectar síntesis intratecal de IgG, IgA o IgM. La función hiperbólica es válida sin ninguna corrección para el LCR extraído en diferentes lugares pero la interpretación de la barrera sangre-LCR requiere diferentes valores normales de referencia.

Respuesta inmune poliespecífica en el sistema nervioso central e índice de anticuerpo

El índice de anticuerpo (IA) se calcula para detectar la fracción de anticuerpo específico derivado del cerebro en LCR. El índice de anticuerpo es el cociente entre las razones LCR/suero de un anticuerpo específico frente a un agente biológico dado (Q_{espec}) y la razón LCR/suero total, siendo entonces: $IA = Q_{espec}/Q_{IgG}$.¹⁶

Si la $Q_{IgG} > Q_{lim}$, entonces para evitar resultados negativos se sustituye Q_{IgG} por el valor de Q_{lim} .

Teóricamente el valor normal en ausencia de síntesis intratecal específica contra ese agente biológico $IA = 1,0$.

En dependencia de la exactitud metodológica, el rango de referencia de IA es de 0,7-1,3 y los valores patológicos clínicamente relevantes son los de $IA > 1,4$.¹⁴ El índice de anticuerpo es un valor relativo referido a un cociente de razones de concentración y la razón IgG y no indica la cantidad de anticuerpo específico en suero o LCR como lo hace un método inmunoenzimático. Por ejemplo, el IA VHS y el IA VHZ pueden ser similares pero la cantidad de anticuerpos contra los virus herpes simplex y herpes zoster podrían ser muy diferentes.

La concentración mayor podría reflejar el agente causal predominante. La cantidad absoluta (en este caso en unidades o concentraciones) puede a veces ayudar a determinar si un valor

elevado de IA toxoplasma representa una coestimulación (en el caso de esclerosis múltiple) o del agente causal (enfermedad oportunista).

En principio, el IA puede ser calculado a partir del cociente de los títulos de anticuerpos en LCR y suero. Sin embargo, la naturaleza discontinua de los resultados de la titulación podría dar imprecisión. Para la detección de la reacción SRZ en enfermedades crónicas esta imprecisión es inaceptable y debe ser reemplazada por técnicas de ELISA cuantitativas, que brindan valores continuos y permiten un análisis más eficiente y preciso.¹⁶

OTRAS PARTICULARIDADES DE LA RESPUESTA INMUNE EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN NIÑOS

Se conoce que la respuesta inmune en los niños es peculiar, que los niveles de inmunoglobulinas séricas varían con la edad y que en el periodo neonatal los niveles de IgG están determinados fundamentalmente por la transferencia placentaria.¹⁷

No existe un patrón único para todos los agentes virales, como se reportaba en libros de texto, ya que este varía para cada agente biológico en particular.¹⁸⁻²⁴ Incluso, para un mismo virus, puede haber cambios en el patrón de síntesis intratecal de inmunoglobulinas en las meningoencefalitis virales, cuando se estudian en condiciones de epidemia o fuera de ellas.²⁵

Entre las particularidades observadas en los niños está la detección de síntesis intratecal de inmunoglobulinas en la primera punción lumbar diagnóstica. Sin embargo, en la literatura se reporta, en general, que esta no se produce en los adultos hasta después de los primeros días de la enfermedad y que se requiere una segunda punción entre los 3 y 7 días después de realizada la primera punción diagnóstica.

En los últimos años se describió por primera vez el patrón de síntesis intratecal de inmunoglobulinas producida por un parásito, el *Angiostrongylus cantonensis*, lo que abrió el espectro de posibilidades para el diagnóstico de otras enfermedades parasitarias que afectan el sistema nervioso central de millones de personas en otras latitudes.²⁶⁻²⁸

A pesar del impulso y generalización que ha tenido el reibergrama como consecuencia del impacto científico de muchas publicaciones donde éste es utilizado y de su adopción en los reportes automatizados de los equipos de tecnología de punta producidos por las grandes transnacionales, así como en los libros de texto más modernos, existe una laguna en el conocimiento acerca de la síntesis intratecal de subclases de IgG en estas enfermedades cuando se emplea el reibergrama.

Para darle solución a este problema y para poder describir con certeza los patrones de síntesis de la IgG₃, fue necesario adecuar esta fórmula y gráfico a las características moleculares esa subclase de IgG.^{29,30}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dorta Contreras A. Reibergramas: elemento esencial en el análisis inmunológico del líquido cefalorraquídeo. *Rev Neurol.* 1999; 28: 996-8.
2. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF): a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci.* 1994; 122:189-203.
3. Reiber H. CSF flow Its influence on CSF concentration of brain-derived and blood-derived proteins. In: Teelken A, Korf J. editors, *Neurochemistry.* New York: Plenum; 1977. pp. 51-72.
4. Reiber H. Dynamics of brain proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta.* 2001; 310:173-86.
5. Zettl UK, Lehmitz R, Mix E. editors. *Klinische liquor diagnostik,* Berlin: Walter de Gruyter; 2003. pp. 1-437.
6. Reiber H, Sindic CJM, Thompson EJ. Cerebrospinal fluid-clinical neurochemistry of neurological diseases. Heidelberg: Springer, 2004. pp. 1-356.
7. Felgenhauer K. Laboratory diagnosis of neurological diseases. En: Thomas L (editor). *Clinical Laboratory Diagnostics.* Frankfurt/Main: TH Books; 1998. pp. 1308-26.
8. Reiber H. Dynamics of brain proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta.* 2001; 310:173-86 .
9. Reiber H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood: barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Restor Neurol Neurosci.* 2003; 21:79-96.
10. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci.* 2001;184:101-22.
11. Varela FJ, Coutinho A. Second generation immune networks. *Immunol Today.* 1991; 12:159-66.
12. Reiber H, Davey B. Dessert-Storm-Syndrome and immunization. *Arch Intern Med.* 1996; 156:217.
13. Terryberry JM, Scheonfeld Y, Gilburd B. Myelin and microbe-specific antibodies in Guillain-Barré Syndrome. *J Clin Lab Anal.* 1995; 9:308-19.
14. Felgenhauer K, Reiber H. The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. *Clin Invest.* 1992; 70:28-37.
15. Reiber H. Evaluation of blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction in neurological diseases. En: Suckling AJ, Rumsby MG, Bradbury MWB (editors). *The blood-brain barrier in health and disease,* Chinchester UK: Ellis Horwood; 1986. pp. 147-57.
16. Reiber H, Lange P. Quantification of virus specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in Brain. *Clin Chem.* 1991; 37: 1152-60 .
17. Dorta-Contreras AJ, Reiber H. Teoría de la difusión molecular/flujo del líquido cefalorraquídeo. *Rev Neurol.* 2004; 39:564-9 40.

18. Dorta Contreras A, Escobar Pérez X, Ferrá Valdés M, Echevarría JM, Alvarez Carreño JC, Noris García E. Meningoencefalitis epidémica por echo 6. Aspectos neuroinmunológicos en la fase aguda. *Rev Esp Pediatr.* 1998; 54:313-15 .
19. Dorta Contreras AJ, Agüero Valdés E, Escobar Pérez X, Noris García E, Ferrá Valdés M. Respuesta inmune humoral intratecal en pacientes pediátricos con meningoencefalitis por coxsackie B 5. *Rev Neurol.* 1999; 28: 739-41.
20. Dorta Contreras AJ. Intrathecal síntesis of immunoglobulins in Neisseria meningitidis and echovirus 6 meningoencephalitis. *J Mol Neurosci.* 1999;12:81-7 .
21. Dorta Contreras AJ, Reiber H, Lewczuk P, Noris García E, Noris García E, Escobar Pérez X, Bu Coifiú Fanego R, Interian Morales MT. Patrones de síntesis de inmunoglobulinas en pacientes pediátricos con meningoencefalitis por coxsackie A 9 durante la epidemia de neuropatía en Cuba. *Rev Neurol.* 2000; 30:716-18.
22. Dorta Contreras AJ, Reiber H, Magraner Tarrau ME, Wessbrich B, Interián Morales MT, Noris García E, *et al.* Valor neuroinmunoepidemiológico del reibergrama en la primera epidemia de meningoencefalitis a echovirus 16 en Cuba *Rev Neurol.* 2002;35:517-20.
23. Dorta Contreras AJ, Reiber H, Magraner Tarrau ME, Wessbrich B, Interián Morales MT, Noris García E, *et al.* Valor neuroinmunoepidemiológico del reibergrama en la primera epidemia de meningoencefalitis a echovirus 16 en Cuba. *Rev Neurol.* 2002; 35:517-20.
24. Dorta Contreras AJ, Reiber H, Magraner Tarrau ME, Weiddbrich B, Interina Morales MT, Noris García E, *et al.* Patrones de síntesis intratecal de inmunoglobulinas en epidemia de meningoencefalitis a echovirus 9. *Rev Neurol.* 20002;35: 904-7.
25. Dorta Contreras AJ. Reibergrama como herramienta epidemiológica: nuevo enfoque. *Rev Neurol.* 2001;33:36.
26. Dorta Contreras AJ, Reiber H. Intrathecal síntesis of immunoglobulins in eosinophilic meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis*. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1998; 5:452-5.
27. Lejon V, Reiber H, Legros D, Djé N, Magnus E, Woulters I, *et al.* Intrathecal immune response pattern for improved diagnosis of central nervous system involvement in trypanosomiasis. *J Infect Dis.* 2003; 187:1475-83.
28. Bisser S, Lejon V, Proux PH, Bouteille B, Stanghellini A, Jauberteau MO, *et al.* Blood-cerebrospinal fluid barrier and intrathecal immunoglobulin compared to field diagnosis of central nervous system involvement in sleeping sickness. *J Neurol Sci.* 2002; 193:127-35.
29. Dorta Contreras AJ, Noris García E, Escobar Pérez X, Dueñas Flores A, Mena López E. Patrones de síntesis de subclases de IgG en meningoencefalitis por *Angiostrongylus cantonensis*. *Rev Neurol.* 2003; 36:506-9.
30. Dorta Contreras AJ. Nuevo reibergrama para la evaluación de la síntesis intratecal de IgG₃. *Rev Neurol.* 2001; 33:694-6.

Recibido: 11 de junio de 2005. Aprobado: 26 de julio de 2005.

Dr. C. Alberto J. Dorta Contreras. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo

(LABCEL) Apartado 10049 CP 11000 Ciudad de La Habana, Cuba.
Correo electrónico: adorta@infomed.sld.cu

¹Licenciado en Bioquímica. Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar.

²Especialista de II Grado en Inmunología. Investigadora Auxiliar.

³Especialista de I Grado en Pediatría. Aspirante a Investigador.

⁴Licenciada en Biología. Aspirante a Investigador.