

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### Utilización del reibergrama en la neuroinmunología cubana

### The use of Reibergram in Cuban neuroimmunology

Álvaro Pérez-Pérez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello". Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.  
**Correspondencia a:** Álvaro Pérez-Pérez, correo electrónico: alvaroperezperez95@gmail.com.

Recibido: 16 de marzo de 2018

Aprobado: 21 de junio de 2018

#### RESUMEN

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es una fuente de información indispensable para el diagnóstico y evolución de numerosas enfermedades neurológicas. Los reibergramas son diagramas, en los que básicamente se analiza de forma integrada la funcionalidad de la barrera sangre-LCR y la síntesis intratecal de inmunoglobulinas. Se realizó una revisión bibliográfica empleando los recursos disponibles en la red Infomed, con el objetivo de caracterizar el uso del reibergrama en las investigaciones de neuroinmunología en Cuba, las que incluyen reibergrama para la evaluación de la síntesis intratecal de C3c, lectina de unión a manosa (MBL), inmunoglobulina (Ig) E, IgG3 y la representación de la respuesta neuroinmunológica en la infección por virus dengue. Se evidencia la utilidad de los reibergramas para detectar la síntesis intratecal de algunas sustancias y encontrar patrones típicos de determinadas enfermedades, además de facilitar un manejo más adecuado de pacientes con ciertas enfermedades que afectan el sistema nervioso.

**Palabras clave:** BARRERA HEMATOENCEFÁLICA; LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO; NEUROINMUNOLOGÍA; REIBERGRAMA.

**Descriptor:** BARRERA HEMATOENCEFÁLICA; LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO; SISTEMA NERVIOSO.

#### SUMMARY

Cerebrospinal fluid (CSF) is an indispensable source of information for the diagnosis and progress of numerous neurological diseases. Reibergrams are diagrams in which the functionality of the blood-CSF barrier and the intrathecal synthesis of immunoglobulins are basically analyzed in an integrated way. A bibliographic review was carried out using the resources available in the Infomed network, with the objective of characterizing the use of the reibergram in neuroimmunology research in Cuba, including reibergram for the evaluation of C3c intrathecal synthesis, Mannose-binding lectin (MBL), immunoglobulin (Ig) E, IgG3 and the representation of the neuroimmunological response in Dengue virus infection. The study demonstrates the usefulness of reibergrams to detect the intrathecal synthesis of some substances and to find typical patterns of certain diseases, as well as to facilitate a more adequate management of patients with certain diseases that affect the nervous system.

**Key words:** HEMATOENCEPHALIC BARRIER; CEREBROSPINAL FLUID; NEUROIMMUNOLOGY; REIBERGRAM.

**Descriptors:** BLOOD-BRAIN BARRIER; CEREBROSPINAL FLUID; NERVOUS SYSTEM.

#### INTRODUCCIÓN

Hipócrates (470-400 a.C.) nunca imaginó que el líquido cefalorraquídeo (LCR), denominado por él como "agua" que rodea al cerebro, se convertiría en una fuente de información indispensable para el diagnóstico y evolución de numerosas enfermedades neurológicas. (1) Los primeros estudios del LCR se remontan a la civilización egipcia que describen las

meninges en el 1500 a.C. como se aprecia en el papiro de Ebers. El médico griego Claudio Galeno (130-200), anatomista principal antes de Vesalius (1514-1564), se refirió a este como un "líquido excremento" en los ventrículos del cerebro. (2) En 1692 el anatomista italiano Antonio Valsalva observó un líquido acuoso que rodea la médula espinal de un perro y describió la circulación anatómica de este. En

Citar como: Pérez-Pérez A. Utilización del reibergrama en la neuroinmunología cubana. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2018; 43(5). Disponible en: <http://www.revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1217>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas  
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas  
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

ese momento la decapitación de cadáveres para examinar el cerebro y la médula era una práctica común y al hacerlo salía el LCR. (1)

El encéfalo se encuentra dentro de una bóveda cerrada, el cráneo, que en el adulto no se expande debido al cierre de las suturas del hueso, dentro de esa bóveda existen de 1200 a 1400 ml de volumen de cerebro, un volumen de LCR entre los 70 y 160 ml, además 10 a 20 ml que se encuentran en el espacio aracnoideo, con una producción en promedio de 21 a 22 ml/h, aproximadamente 500 ml/día, además de un volumen de sangre de 150mL. (3) Al LCR se le atribuyen numerosas funciones, entre ellas, disminuir el peso del cerebro, proteger de los traumas de golpe-contragolpe, suministro de micronutrientes, péptidos a las redes neuronales, lípidos, hormonas, colesterol, glucosa y micro ARNs y electrolitos, que cumplen funciones de mantenimiento y generación de los potenciales de membrana. (4)

La barrera hematoencefálica (BHE) es la estructura morfológica constituida por las células del endotelio vascular. Además, otros componentes celulares que apoyan en forma secundaria a la BHE incluyen a los pericitos que se encuentran en la lámina basal abluminal, los astrocitos perivascuales, cuyas prolongaciones forman pies terminales alrededor de los capilares, la lámina basal de la pared capilar y la microglía. El endotelio de los capilares cerebrales que forman la BHE se caracteriza porque cada borde celular está íntimamente unido a la célula adyacente, sella de ese modo la hendidura intercelular, lo que hace impermeable a la pared interna del capilar cerebral. Adicionalmente, el endotelio de los capilares encefálicos que forman la BHE es continuo, a diferencia del endotelio presente en los otros tejidos corporales; en los que el endotelio es fenestrado y, por ende, permeable. (5)

La BHE, como sistema de difusión, restringe el acceso al parénquima nervioso de un sinnúmero de compuestos que circulan en la sangre. En sí, la BHE conforma un mecanismo de intercambio bidireccional de la interfase del componente intravascular y el parénquima cerebral, provee al cerebro con los nutrientes esenciales y se encarga del eflujo de productos de desecho, lo cual permite mantener la homeostasis del microambiente químico del sistema nervioso central (SNC). Otras funciones de la BHE incluyen la protección del SNC para evitar los efectos deletéreos de agentes potencialmente neurotóxicos que comúnmente circulan en la sangre, así como el transporte activo y la difusión de sustancias neuroactivas desde la periferia, o sea, desde los capilares del sistema circulatorio al tejido nervioso y el metabolismo de sustancias del SNC y de la sangre. (6-8)

A pesar del desarrollo y el impacto de la imagenología en el diagnóstico de las enfermedades neurológicas, no puede pensarse que éstas sean capaces hasta el momento de ofrecer la información que logra el análisis del LCR obtenido mediante la punción lumbar. Los avances en el estudio del LCR en los últimos años han permitido incorporar a la

práctica clínica la cuantificación de proteínas y otros metabolitos en muchos países, incluso de manera automatizada y sobre la base de sistemas especializados. (9-11)

Los reibergramas son diagramas donde básicamente se analiza de forma integrada la funcionalidad de la barrera sangre-LCR y la síntesis intratecal de inmunoglobulinas, que de forma aislada no lograrían tener un mayor impacto en el diagnóstico de algunas enfermedades asociadas a determinados patrones. Los analitos que deben cuantificarse para confeccionar un reibergrama son: albúmina, IgA, IgM e IgG, tanto en LCR como en el suero. La razón LCR/suero (Q) es el cociente obtenido de la división entre la concentración del analito en LCR y en suero. (12)

El reibergrama consta de las siguientes partes: líneas verticales para indicar los rangos de referencia según la edad para la razón albúmina, su incremento indica disfunción de la barrera sangre-LCR; y una línea hiperbólica discriminadora que separa el rango de referencia para la fracción de inmunoglobulina derivada de la sangre por debajo de la línea, de la fracción de inmunoglobulinas sintetizadas intratecalmente por encima de esa línea. Permite conocer las condiciones de la barrera sangre-LCR y si hay síntesis de inmunoglobulinas. Para el laboratorio ofrece la ventaja de poder comprobar parte del aseguramiento de la calidad del análisis y puede sugerir al neurólogo o al clínico la posibilidad de un análisis adicional para llegar a un diagnóstico, siempre en comunicación con el neurólogo o clínico. Al especialista clínico, si se le ofrecen otras informaciones adicionales, como los antecedentes y síntomas del enfermo, puede tener la posibilidad de descartar un grupo de enfermedades, saber que estamos en presencia de una infección oportunista, una tuberculosis cerebral o una neuroborreliosis. (13)

El hecho de que en Cuba se hayan desarrollado y aplicado un grupo de las técnicas de la neuroinmunología en diferentes enfermedades motivó la realización de esta revisión, que incluye algunas de las investigaciones llevadas a cabo por importantes científicos cubanos, con el objetivo caracterizar sus resultados y contribuir a resaltar la historia del reibergrama en la neuroinmunología cubana.

## DESARROLLO

### Reibergrama para la evaluación de la síntesis intratecal de C3c

La fracción C3c es un producto de la degradación del factor C3 del sistema de complemento y su síntesis en el LCR es una muestra de la acción biológica del complemento frente a inmunógenos exógenos, como pueden ser los distintos agentes biológicos o autoinmunógenos por los mecanismos de hipersensibilidad de tipo II citotóxica. (14)

El reibergrama para C3c pueda resultar útil para las enfermedades que cursan con elevados valores de C3 y que afectan el SNC, como las enfermedades

infecciosas, las autoinmunes desmielinizantes, enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, en la enfermedad de Alzheimer y en enfermedades autoinmunes, como la miastenia gravis, entre otras. (14)

### **Estudio neuroinmunológico en el lupus eritematoso sistémico**

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico (LES) en ocasiones son de difícil diagnóstico, cuando no se encuentran presentes otros elementos clínicos de esta entidad, y se pueden interpretar como enfermedades psiquiátricas, desmielinizantes, mielopáticas, entre otras, pasando por alto el LES, como causa principal de ellas, lo que hace necesario realizar diferentes pruebas diagnósticas, si la causa del deterioro clínico del paciente no se encuentra bien determinada. (15)

Se estudió un paciente que presentó un cuadro neurológico caracterizado por cefalea constante y pertinaz resistente a la dipirona y paracetamol, periodos alternos de obnubilación y lucidez, alteraciones cognitivas, disturbios en la conducta y un cuadro de convulsiones tónico-clónicas generalizado. (15)

Se mostró síntesis intratecal de las tres clases de inmunoglobulinas mayores (IgA, IgG, IgM), como patrón de síntesis y disfunción de la barrera sangre/LCR. El mayor porcentaje de fracción intratecal fue el de la IgA con más del 80 %. (15)

### **Reibergrama para evaluar la síntesis intratecal de lectina de unión a manosa**

El sistema de complemento puede ser activado por tres vías: por la vía clásica, que es iniciada por complejos antígeno-anticuerpo; por la vía alterna, que se inicia por la presencia de ciertas estructuras en la superficie de los microorganismos y por otra vía anticuerpo-independiente, la vía de las lectinas. Esta vía es iniciada por la unión de la lectina de unión a manosa (MBL, del inglés mannan binding lectin) a carbohidratos, que pueden estar presentes en la superficie de algunos microorganismos. La MBL es considerada una colectina, análoga estructural del C1q, que juega un rol importante en la inmunidad innata. (26) El sistema inmune innato reconoce, por ejemplo, bacterias y levaduras por reconocimiento y unión a manosa y/o residuos de N-acetilglucosamina, presentes en las paredes celulares de los microorganismos. La MBL sérica humana es Ca<sup>2+</sup> dependiente y se une a carbohidratos con especificidad por estructuras que contienen manosa o N-acetilglucosamina. (27) Bajo cualquier condición de barrera sangre-LCR, el reibergrama puede identificar la ocurrencia de síntesis intratecal de MBL. Es posible cuantificar la fracción de MBL localmente producida en el SNC y diferenciarla de la fracción de MBL que puede haber pasado al LCR procedente de la sangre. (16)

### **Neuroinmunología de la meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans***

La criptococosis es una infección sistémica fúngica, que con frecuencia afecta a los adultos,

especialmente a aquellos que presentan alteración en la inmunidad celular, sin embargo, en la literatura se han descrito menos de mil casos de esta enfermedad en niños. La meningitis/meningoencefalitis criptococócica es una forma infrecuente de infección del SNC producida por *Cryptococcus neoformans*. La criptococosis es una micosis sistémica aguda, subaguda o crónica, inicialmente pulmonar, causada principalmente por *Cryptococcus neoformans*, única forma patógena (vars. *neoformans* y *grubii*), y *Cryptococcus gattii*. En el humano puede producir un cuadro que varía desde la infección asintomática hasta la meningitis o la funguemia, con invasión de otros parénquimas. (17)

En una paciente de 17 años con antecedentes de meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* se constató en el examen físico neurológico hipertensión endocraneana y ausencia de signos meníngeos. En el fondo de ojo se evidenció la presencia de papiledema. En el reibergrama se evidencia síntesis intratecal de, por lo menos, dos de las tres clases de inmunoglobulinas mayores. No existió disfunción de la barrera sangre-LCR a partir de la cuantificación de albúmina en ambos líquidos biológicos, tanto suero como LCR. Resulta esencial determinar la ocurrencia de síntesis intratecal de inmunoglobulinas y el estado de la barrera sangre-LCR, los cuales constituyen elementos claves para el diagnóstico de la neuroinflamación. (17)

### **Reibergrama para la evaluación de la síntesis intratecal de IgE**

La IgE tiene un papel importante en los mecanismos de hipersensibilidad tipo 1 anafiláctico y se encuentra en el LCR en los pacientes con enfermedades neurológicas infecciosas y parasitarias acompañadas de eosinofilia. (28, 29) El reibergrama para la IgE puede usarse en combinación con los reibergramas de las inmunoglobulinas mayores, y las subclases de IgG, y conserva las ventajas que este método tiene, ya que permite evaluar la síntesis intratecal, conocer la funcionalidad de la barrera sangre-LCR y encontrar patrones de síntesis intratecal, típicos para una enfermedad dada y relacionarla con otras enfermedades de un solo vistazo. (18)

### **Reibergrama para la evaluación de la síntesis intratecal de IgG<sub>3</sub>**

El reibergrama, propuesto para la IgG<sub>3</sub>, puede usarse en combinación con los reibergramas tradicionales para IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub> y conserva las ventajas de este método, que realiza principalmente estas funciones: ayuda a evaluar la síntesis intratecal y la disfunción de la barrera sangre-LCR y muestra de un vistazo los patrones de respuesta de síntesis intratecal típicos y relacionados con diversas enfermedades. No depende del volumen de LCR extraído y las razones que se calculan no dependen del método analítico empleado en la cuantificación de la albúmina y las inmunoglobulinas, siempre que se cuantifiquen simultáneamente y por el mismo método. Tiene cinco zonas para la interpretación de la síntesis intratecal de inmunoglobulinas y la funcionalidad de

la barrera sangre-LCR, como se conoce, trabaja en todo el rango biológico hasta las más grandes razones albúmina. (19)

### Proceso neuroinflamatorio en el virus del dengue

El virus del dengue es un virus ARN y miembro de la familia *Flaviviridae*. Existen cinco serotipos antigénicamente diferentes: VDEN1 a VDEN5. La infección proporciona inmunidad para un mismo serotipo, pero no para los otros cuatro. (30) En diversas enfermedades neurológicas inflamatorias se han encontrado patrones de síntesis intratecal de inmunoglobulinas que ayudan a caracterizar el diagnóstico, como sucede en la esclerosis múltiple y en meningoencefalitis víricas, bacterianas y parasitarias a partir de análisis neuroinmunológicos, que estudian simultáneamente el suero y el LCR de los pacientes. De acuerdo con la frecuencia, con que tiene lugar la síntesis de una o más clases de inmunoglobulinas, se define el patrón de síntesis de una enfermedad neurológica determinada. El conocimiento del proceso neuroinflamatorio asociado al virus del dengue resulta de importancia para el manejo de los pacientes con manifestaciones neurológicas cada vez más frecuentes en Cuba. Resulta esencial para el mejor tratamiento y evolución de estos pacientes determinar si existe síntesis intratecal de inmunoglobulinas, elemento clave para el diagnóstico de la neuroinflamación y, además, conocer el funcionamiento de la barrera hematoencefálica para comprobar el síndrome de Guillain-Barré. (20)

### Respuesta neuroinmunológica neurobehcet

El neurobehcet (NB) constituye el producto de la afectación primaria de la enfermedad de Behcet en el SNC, complicaciones neurológicas de manifestaciones sistémicas, o puede ser secundario al tratamiento. (21) Los estudios inmunológicos del LCR en esta entidad se han circunscrito a la cuantificación de algunas inmunoglobulinas. (22) El reibergrama analiza de forma integrada la funcionalidad de la barrera sangre-LCR y la síntesis

intratecal de inmunoglobulinas a partir de suero y LCR pareados.

Los estudios del LCR en pacientes con NB han reportado el aumento de las citocinas proinflamatorias, especialmente la interleucina-6, característica de la fase activa de la enfermedad, jugando un importante papel en los procesos de daño neuronal y neuroapoptosis. Secundario a los procesos autoinmunitarios, en la enfermedad de Behcet se encuentra el depósito de inmunoglobulinas, demostrado mediante inmunofluorescencia; entre ellos, los anticuerpos anticélulas endoteliales, antiendotelina, antinucleares son los que juegan un papel esencial en la fisiopatología de esta vasculitis, siendo una de las causas del daño a los tejidos. (23, 24)

En el curso de la enfermedad se muestra un patrón de síntesis intratecal de las tres clases de inmunoglobulinas; sin embargo, no cursa con disfunción de la barrera sangre-LCR. Se plantea al respecto, que esta barrera es de gran importancia, ya que no solo limita el acceso de moléculas en la circulación hacia el cerebro, sino que, además, limita el acceso hacia el cerebro de antígenos del sistema inmune sistémico. (25)

### CONCLUSIONES

En Cuba se han desarrollado importantes investigaciones que resaltan la utilidad del reibergrama. El reibergrama para C3c puede resultar útil para las enfermedades que cursan con elevados valores de C3 y que afectan al sistema nervioso central, como las enfermedades infecciosas. Bajo cualquier condición de barrera sangre-LCR, puede identificar la ocurrencia de síntesis intratecal de lectina de unión a manosa. El reibergrama para la IgE permite evaluar la síntesis intratecal, conocer la funcionalidad de la barrera sangre-LCR y encontrar patrones de síntesis intratecal, típicos para una enfermedad dada. Además, el conocimiento del proceso neuroinflamatorio asociado al virus del dengue resulta de importancia para el manejo de los pacientes con manifestaciones neurológicas.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Gonzalez-Argote J, García-Rivero AA, Dorta-Contreras AJ. El padre de la Neuroinmunología. *Neurolarg* [revista en internet]. 2016 [citado 7 de octubre 2017]; 8(4): 296-303. Disponible en: <https://www.science-direct.com/science/article/pii/S1853002816300362>.
2. Hajdu SI. A note from history: discovery of the cerebrospinal fluid. *Ann Clin Lab Sci* [revista en internet]. 2003 [citado 7 de octubre 2017]; 33(3): 334-6. Disponible en: <http://www.annclinlabsci.org/content/33/3/334.short>.
3. Matamoros Ruiz, M. Líquido cefalorraquídeo: función en la salud y la enfermedad. *Rev. Cienc. Salud* [revista en internet]. 2012 [citado 7 de octubre 2017]; 2. Disponible en: <http://unibe.ac.cr/rm04b/volumenes/vol2/revisiones.pdf>.
4. Johanson C, Duncan J, Klinger P, Brinker T, Stopa E, Silverberg G. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *BioMed Central Ltd* [revista en internet]. 2008 [citado 7 de octubre 2017]; 5(1): 1-32. Disponible en: <https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-8454-5-10>.

5. Escobar A, Gómez-González B. Barrera hematoencefálica. Neurobiología, implicaciones clínicas y efectos del estrés sobre su desarrollo. Rev. Mex. NeuroCienc [revista en internet]. 2008 [citado 7 de octubre 2017]; 9(5): 395-405. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2008/rmn085f.pdf>.
6. Bohlen HO, von Dermietzel R. Neurotransmitters and Neuromodulators. Handbook of Receptors and Biological Effects. Weinheim, Germany: Wiley VCH Verlag; 2006. p. 16-8.
7. Fishman RA. Blood-brain barrier. En: Fishman RA. Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Central Nervous System. Philadelphia: Saunders; 1990. p. 43-62.
8. Sharma HS. Blood-brain and spinal cord barriers in stress. En: Sharma HS, Westman J. Blood-spinal cord and brain barriers in health and disease. San Diego: Elsevier; 2014. p.231-98.
9. Dorta Contreras AJ, García Fernández L, Gil Chaviano M. Neuroimmunolab: sistema para la evaluación de la respuesta inmune en el sistema nervioso central. Rev. Cubana Investig. Biomed [revista en internet]. 1991 [citado 7 de octubre 2017]; 10: 155.
10. García-Fernández L, Gil Chaviano M, Dorta Contreras AJ. Desarrollo de un sistema computarizado de aplicación en la esfera de la inmunoglobulina. Revista CID [revista en internet]. 1993 [citado 7 de octubre 2017]; 1: 40-1.
11. Trendelenburg Chr. Labormedizinische Spezialbefundung und ärztliche Verantwortung. Lab. Med. [revista en internet]. 1994 [citado 7 de octubre 2017]; 18(12): 545-51. Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/j/labm.1994.18.issue-12/labm.1994.18.12.545/labm.1994.18.12.545.xml>.
12. Dorta-Contreras AJ. Reibergramas: elemento esencial en el análisis inmunológico del líquido cefalorraquídeo. Rev. Neurol [revista en internet]. 1999 [citado 7 de octubre 2017]; 28(10): 996-998. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Alberto\\_Dorta-Contreras/publication/12883736\\_Reiber\\_grams\\_Essential\\_element\\_in\\_cerebrospinal\\_fluid\\_immunological\\_analysis/links/57659eb508aedbc345f38262.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Alberto_Dorta-Contreras/publication/12883736_Reiber_grams_Essential_element_in_cerebrospinal_fluid_immunological_analysis/links/57659eb508aedbc345f38262.pdf).
13. Dorta-Contreras AJ. Neuroinmunología Básica. 1a Ed. La Habana: Editorial Academia; 2007.
14. Dorta-Contreras AJ, Noris-García E, Padilla-Docal B, Rodríguez-Rey A, Bu-Coifui-Fanego R, Magraner-Tarrau ME, et al. Reibergrama para la evaluación de la síntesis intratecal de C3c. Arq Nueropsiquiatr [revista en internet]. 2006 [citado 7 de octubre 2017]; 64(3-A): 585-588. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/anp/v64n3a/a10v643a.pdf>.
15. Martínez Larrate JP, Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ, Fernández Zamora O. Estudio neuroinmunológico en un paciente con manifestaciones neuropsiquiátricas en el lupus eritematoso sistémico. Rev Cub Reumatología [revista en internet]. 2014 [citado 7 de octubre 2017]; 16(3): 385-390. Disponible en: <http://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/371>.
16. Padilla-Docal B, Ramírez Agüera PJ, Reiber H, Jensenius JC, Dorta-Contreras AJ. Reibergrama para evaluar la síntesis intratecal de Lectina de unión a Manosa. Rev Cub Inv Biomed [revista en internet]. 2014 [citado 7 de octubre 2017]; 33(2): 168-176. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=56220>.
17. Padilla-Docal B, Iglesias-González M, Dorta-Contreras AJ. Neuroinmunología de la meningoencefalitis por Cryptococcus neoformans. Presentación de un caso. Rev Hab Cienc Med [revista en internet]. 2016 [citado 7 de octubre 2017]; 15(5): 744-751. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=69559>.
18. Dorta-Contreras AJ, Noris-García E, Reiber H. Reibergrama para la evaluación de la síntesis intratecal de inmunoglobulina E. Rev Neurol [revista en internet]. 2004 [citado 7 de octubre 2017]; 39(8): 794-795. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1025134>.
19. Dorta-Contreras AJ. Nuevo reibergrama para la evaluación de la síntesis intratecal de IgG3. Rev Neurol [revista en internet]. 2001 [citado 7 de octubre 2017]; 33(7): 694-696. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2001069>.
20. Padilla-Docal B, Iglesias-González IM, Martínez-Larrarte JP, González-Losada C, Dorta-Contreras AJ. Proceso neuroinflamatorio en pacientes con el virus del dengue. Rev Neurol [revista en internet]. 2017 [citado 7 de octubre 2017]; 64(4): 188-190. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5848276>.
21. Castillo González W, González-Argote J, Hernández Estévez J. Enfermedad de Behcet. Rev Cuba Reumatol [revista en internet]. 2014 [citado 7 de octubre 2017]; 16(3): 309-21. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=54142>.
22. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behc, et's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol. [revista en internet]. 2014 [citado 7 de octubre 2017]; 28(3): 338-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12107>.

23. Lopalco G, Lucherini OM, Vitale A, Talarico R, Lopalco A, Galeazzi M, et al. Putative role of serum amyloid-A and proinflammatory cytokines as biomarkers for Behcet's disease. *Medicine (Baltimore)*. [revista en internet]. 2015 [citado 7 de octubre 2017]; 94(42): e1858, Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000001858>.
24. Lee JS, Park MJ, Park S, Lee ES. Differential expression of T cell immunoglobulin and mucin-domain-containing molecule-3 (TIM-3) according to activity of Behcet's disease. *J Dermatol Sci* [revista en internet]. 2012 [citado 7 de octubre 2017]; 65(3): 220-2. Disponible en: [https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811\(12\)00002-3/abstract](https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811(12)00002-3/abstract)
25. Garcia-Rivero AA, Gonzalez-Argote J, Larrarte JP M, González IM I, Dorta-Contreras AJ. Respuesta neuroinmunológica en neurobehcet. Síntesis [revista en internet]. 2017 [citado 7 de octubre 2017]; 150: 10-3. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Javier\\_Gonzalez-Argote/publication/313853948\\_Respuesta\\_neuroinmologica\\_en\\_Neurobehcet/links/59f9e42f0f7e9b760968800f/Respuesta-neuroinmologica-en-Neurobehcet.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Javier_Gonzalez-Argote/publication/313853948_Respuesta_neuroinmologica_en_Neurobehcet/links/59f9e42f0f7e9b760968800f/Respuesta-neuroinmologica-en-Neurobehcet.pdf).
26. Lanzrein AS, Thiel T, Jensenius JC, Sim RB, Hugh PV, Sim E. Mannan-binding lectin in human serum, cerebrospinal fluid and brain tissue and its role in Alzheimer's disease. *NeuroReport* [revista en internet]. 1998 [citado 7 de octubre 2017]; 9(7): 1491-5. Disponible en: [https://journals.lww.com/neuroreport/Abstract/1998/05110/Mannan\\_binding\\_lectin\\_in\\_human\\_serum,.45.aspx](https://journals.lww.com/neuroreport/Abstract/1998/05110/Mannan_binding_lectin_in_human_serum,.45.aspx).
27. 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* [revista en internet]. 1994 [citado 7 de octubre 2017]; 122(2): 189-203. Disponible en: [https://www.jns-journal.com/article/0022-510X\(94\)90298-4/abstract](https://www.jns-journal.com/article/0022-510X(94)90298-4/abstract).
28. Slom T, Johnson S. Eosinophilic meningitis. *Curr Infect Dis Rep* [revista en internet]. 2003 [citado 7 de octubre 2017]; 5(4): 322-8. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11908-003-0010-1>.
29. Winter NE, Hardt NS, Fuhrman S. Immunoglobulin E: importance in parasitic infections and hypersensitivity responses. *Arch Pathol Lab Med* [revista en internet]. 2000 [citado 7 de octubre 2017]; 124(9): 1382-5. Disponible en: [http://www.archivesofpathology.org/doi/full/10.1043/0003-9985\(2000\)124%3C1382%3AIE%3E2.0.CO%3B2](http://www.archivesofpathology.org/doi/full/10.1043/0003-9985(2000)124%3C1382%3AIE%3E2.0.CO%3B2).
30. Puccioni-Sohler M, Rosadas C, Cabral-Castro MJ. Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr* [revista en internet]. 2013 [citado 7 de octubre 2017]; 71(9B): 667-71. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2013001000667&script=sci\\_arttext&tlng=es](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2013001000667&script=sci_arttext&tlng=es).

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.