

Método de aglutinación en látex para el diagnóstico rápido del síndrome de Guillain-Barré

Cristóbal González-Losada,* Maylin Victoria-García, Alberto Juan Dorta-Contreras

Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. Facultad de Ciencias Médicas “Miguel Enríquez”. Municipio 10 de Octubre, La Habana, Cuba.

email: adorta@infomed.sld.cu

El síndrome de Guillain-Barré es una polirradiculoneuropatía aguda, en la cual está involucrado un componente autoinmunitario, posterior a un proceso infeccioso en pacientes no vacunados o vacunados. A partir de la aparición del virus del dengue y del Zika en el continente americano es de esperar que exista una mayor probabilidad de encontrar pacientes con este síndrome post-infeccioso. Por tanto, poder contar con un método diagnóstico rápido pudiera ser de utilidad en los centros de asistencia que reciben casos de urgencias. Se procede a modificar un método para cuantificar albuminuria por aglutinación con partículas de látex sensibilizados, para la detección de este analito en el líquido cefalorraquídeo de aquellos pacientes con sospecha de esta enfermedad. Se comprueba que el método puede ser utilizado como método de diagnóstico rápido del síndrome de Guillain-Barré.

Palabras clave: Guillain-Barré, aglutinación, líquido cefalorraquídeo, enfermedad autoinmune.

Introducción

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polirradiculoneuropatía aguda, en la cual está involucrado un componente autoinmunitario. De acuerdo a las características electrofisiológicas y anatómopatológicas, actualmente se describen varios subtipos: polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (PIDA), neuropatía axonal sensitivomotora aguda (NASMA), neuropatía axonal motora aguda (NAMA), neuropatía sensitiva aguda, pandisautonomía aguda, síndrome de Miller Fisher y otras variantes más inusuales (1-3).

La incidencia mundial del SGB se estima entre 0,4 y 4 casos por 100000 habitantes al año, con una mortalidad que se mueve entre 4 y 15%; de los sobrevivientes hasta 20% desarrollan secuelas. Su incidencia aumenta con la aparición de brotes de virus que afectan al hombre (1-3). En Cuba tiene una incidencia de 1,9 casos por cada 100000 habitantes (4).

Alrededor de 75% de los casos de SGB son precedidos en una a tres semanas por un proceso infeccioso agudo. Se ha establecido relación con *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, infección reciente por virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), virus de Epstein-Barr, virus H1N1, *Haemophilus influenzae*, citomegalovirus, dengue y Zika (1-6).

Casos de SGB se han reportado también en sujetos vacunados, específicamente en países que utilizan la vacuna antirrábica de primera generación a partir de tejido nervioso, ya por una reacción inmunitaria a la vacuna o por fallo del propio candidato vacunal (1).

Con la llegada del virus del dengue y del Zika a Cuba, es de esperar que puedan reportarse un aumento de casos con GBS como ha ocurrido en otros países del hemisferio (5-6).

Los datos del estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) son peculiares y comprenden un mayor valor de proteína (1 a 10 g/L) sin pleocitosis acompañante. El LCR suele ser normal cuando los síntomas han durado 48 horas o menos (1-6).

Entre los métodos usados en Cuba para el diagnóstico del SGB se encuentran el método clínico, el análisis citoquímico del LCR, neurofisiológico e neuroinmunológico a través del empleo del reibergrama (7). Los métodos de determinación empleados en los estudios neuroinmunológicos son más específicos y con mejor calidad metrológica que los utilizados para la determinación de proteínas totales (8).

La albúmina es una proteína marcadora del paso a través de la barrera sangre/LCR pues cumple con las condiciones siguientes: no se fabrica en el LCR, no se cataboliza en él y tiene un peso molecular conocido (9).

* Doctor en Medicina. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. Facultad de Ciencias Médicas “Miguel Enríquez”.

Sin embargo, existe la limitante para la cuantificación de albúmina en LCR, pues los métodos más precisos no están disponibles en todos los laboratorios.

La prueba de aglutinación de látex se basa en reacciones inmunológicas antígeno-anticuerpo en las cuales las partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos específicos provocan, al contactar con los antígenos correspondientes, una reacción de aglutinación que se evidencia por la formación de malla o grumos visibles macroscópicamente (10-11). Por tanto, el objetivo de esta investigación es evaluar un método basado en la aglutinación por látex para la determinación de albúmina en líquido cefalorraquídeo como herramienta complementaria para el diagnóstico rápido presuntivo del SGB.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio analítico en muestras de pacientes procedentes de la colección de muestras de suero y LCR del Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL) entre los años 2015 y 2017.

Muestreo

Se delimitaron dos grupos considerando el diagnóstico presuntivo, basado en el método clínico y el análisis básico del LCR (citoquímico):

1. **Grupo probable de SGB:** Integrado por 31 pacientes que fueron diagnosticados clínicamente (polirradiculoneuropatía bilateral y ascendente, parálisis flácida arrefléxica aguda, trastorno sensorial variable) y por LCR básico (disociación albúmino/citológica).
2. **Grupo no probable de SGB:** Conformado por 316 pacientes que clínicamente y por el método del LCR básico no fueron sugerentes de SGB (otros diagnósticos presuntivos).

Criterios de inclusión y exclusión de las muestras

Las muestras fueron clasificadas retrospectivamente, quedando la unidad de análisis integrada por 347 muestras en total.

Criterios de inclusión: muestras de LCR existentes en LABCEL desde 2015 hasta 2017, con volumen suficiente para la realización de la técnica.

Criterio de exclusión: muestras con volumen menor 1 mL, datos incompletos en la indicación del estudio, muestras xantocrómicas y hemorrágicas.

Métodos empleados para el diagnóstico del SGB

Clínico: Cuadro que se caracteriza por debilidad de miembros inferiores y dificultad para la marcha, acompañado en algunos casos de dolor en las masas musculares y en el raquis. Manifestaciones iniciales menos frecuentes: parestesia, diplopía, cefalea, parálisis facial periférica o trastornos al deglutir. Examen físico del sistema nervioso: déficit motor como elemento característico de la enfermedad, que va desde una ligera disminución en la fuerza de contracción muscular, hasta una parálisis total del músculo o grupos musculares; hipotonía de mayor o menor intensidad, así como hiporreflexia o arreflexia osteotendinosa. Dolor y parestesias al evaluar la sensibilidad. Parálisis facial periférica. También pueden estar afectados los pares IX y X, lo cual se traduce en una parálisis faringolaríngea. Si la afección se extiende hasta la porción motora visceral del X par craneal, aparecen signos de tipo vegetativo, que caracterizan a las formas graves con taquicardia, arritmia respiratoria, hipoventilación y edema pulmonar, que puede causar la muerte del paciente (1).

LCR básico: a través de un método turbidimétrico (8) se obtienen las concentraciones de proteínas totales y el conteo celular (mayor valor de proteína (1 a 10 g/L) sin pleocitosis acompañante: disociación albumino/citológica) (1).

Neuroinmunológico: se emplea el método de inmunodifusión radial simple para la cuantificación de albúmina y las clases mayores de inmunoglobulinas en suero y LCR.

Se toman en cuenta los valores de Q albúmina. Esta función Q es el cociente entre la concentración de una proteína en LCR y su concentración en suero. Estos valores varían según la edad de acuerdo con la fórmula: $Q \text{ Albúmina} = (4 + \text{edad}/15) \times 10^{-3}$. Para el diagnóstico del SGB es necesario que el valor de Q Albúmina sea mayor que el reportado para la edad del paciente. Además, se introducen en el reibergrama los valores de Q Albúmina y de Q IgG ya que el diagnóstico neuroinmunológico debe exhibir disfunción de barrera, o sea Q Albúmina elevada para la edad y además no poseer síntesis intratecal de IgG, que se observa en el reibergrama cuando el resultado de marcar los valores de Q Albúmina y Q IgG, queda por debajo de la curva más intensa que es el valor de Q límite (7).

Neurofisiológico: electromiografía. En el SGB hay existencia de latencias distales prolongadas, descenso en la velocidad de conducción y dispersión temporal del

potencial de acción compuesto. En los casos de afección axónica primaria el dato principal es el decrecimiento de la amplitud de los potenciales de acción compuestos, sin retraso de conducción ni prolongación de las latencias distales (1).

Métodos para la cuantificación de Albúmina

Inmunodifusión radial simple: la albúmina en suero y LCR se cuantificó por inmunodifusión radial simple con el empleo de placas NOR y LC Partigen® de la firma Siemens (Marburg, Alemania). Se emplea 5 µL de suero y 20 µL de LCR para la cuantificación, de acuerdo a los criterios del juego diagnóstico.

Aglutinación con partículas modificadas de látex: este método está diseñado para la detección de microalbuminuria. Se empleó reactivo látex producido por HELFA (CIE, BioCubaFarma, Habana) para microalbuminuria. La determinación cualitativa y semicuantitativa de albúmina por aglutinación en lámina se basa en una reacción inmunoquímica donde las partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos anti-albúmina humana, reaccionan con la albúmina presente en la muestra, produciendo una aglutinación visible macroscópicamente (10). El test tiene dos reactivos: látex anti-albúmina (suero de carnero anti-albúmina humana) y el control positivo (albúmina humana).

Modificación al test de microalbuminuria: se diluye primeramente la muestra de LCR 1/50 y se le realizan posteriores diluciones seriadas con solución salina fisiológica 0,9%. La razón por la cual se realiza esta dilución vendrá explicada como parte de los resultados de este trabajo.

Método para el análisis comparativo de los métodos diagnósticos: para establecer la comparación entre los distintos métodos diagnósticos en cuanto a exactitud para la identificación del SGB y el propuesto en este trabajo, se usan las curvas ROC.

Esquema de las variables que contempla la curva ROC

Test	Enfermedad				Total
	SI	n	NO	n	
Positivo	Verdadero positivo	a	Falso positivo	c	a + c
Negativo	Falso negativo	b	Verdadero negativo	d	b + d
Total		a + b		c + d	

Sensibilidad: es la probabilidad que un resultado de un test pueda ser positivo cuando la enfermedad está presente (índice verdadero positivo, expresado como porcentaje).

$$\text{Sensibilidad} = a / a + b$$

Especificidad: es la probabilidad que un resultado de un test pueda ser negativo cuando la enfermedad no está presente (índice verdadero negativo, expresado como porcentaje).

$$\text{Especificidad} = d / c + d$$

Punto de corte: Una de los valores prácticos de la curva ROC es que propone el punto de corte que es el valor donde se alcanza una mayor discriminación de estos y mejor sensibilidad y especificidad. Cada método analítico posee un valor de corte óptimo.

Cuando se comparan varias curvas ROC de acuerdo a los diferentes métodos para el diagnóstico del SGB, aquellas curvas con un área mayor debajo de esta constituyen el mejor método. También permite comparar las áreas bajo la curva de varios métodos entre sí, para saber si existen diferencias significativas en cuanto a especificidad y sensibilidad.

Análisis estadístico

Se aplicó la prueba de hipótesis chi cuadrado de homogeneidad, para identificar si la distribución de la edad es homogénea o diferente (cualitativamente) en cada grupo (diagnóstico probable y no probable de SGB). Se consideró significativo un valor probabilístico menor que 0,05. Se evalúa además el intervalo de confianza para la edad.

Se usó la correlación de Spearman entre concentración de albúmina en LCR y Q albúmina específica por grupos (probable y no probable de SGB). Además, se empleó la prueba exacta de Fisher para identificar asociación entre la función de barrera y el diagnóstico presuntivo. Se trabajó con un nivel de significación $p < 0,05$.

Se distribuyó la edad por grupos dependientes de la variación de Q Albúmina y se utilizó curva ROC para determinar punto de corte, sensibilidad y especificidad.

Para conocer si la disfunción o no de barrera, está relacionada con la titulación del LCR, se compararon ambas mediante curva ROC en los pacientes con diagnóstico de SGB. Se compararon mediante curvas ROC la variable de título de albúmina en LCR con las otras variables empleadas.

Debido a que el diagnóstico del SGB está dado por los valores de albúmina, se tomaron en cuenta los valores que poseían los pacientes diagnosticados por los otros métodos que no incluían esta variable. Se tuvo en cuenta el factor edad para el caso de los valores de Q Albúmina. Con los valores obtenidos por los diferentes métodos para el diagnóstico de esta enfermedad se creó una base de datos en Excel e importó al programa estadístico MedCalc 13.01 producido por MedCalc Software (Mariakerke, Bélgica).

Resultados

Cuando se trata de modificar un método que se utiliza para un determinado líquido biológico para poder ser empleado en otro tipo de muestra, resulta imprescindible tener en cuenta la concentración de la sustancia a ser cuantificada en la nueva propuesta. El método original fue desarrollado para el diagnóstico rápido de la albúmina en orina por lo que fue necesario hacer las adecuaciones correspondientes para el LCR.

Modificaciones al método de microalbuminuria por aglutinación por látex para su adecuación al diagnóstico del SGB

Para la normalización del empleo del LCR para su uso como material biológico en sustitución de la orina, en el método de microalbuminuria, teniendo en cuenta la máxima dilución de albúmina en el LCR, se realizan diluciones seriadas de las muestras hasta la desaparición de la aglutinación (1/3200), determinando de esta forma la sensibilidad del método.

La concentración promedio de albúmina en el LCR se encuentra entre 110 mg/L y 350 mg/L que equivale a 0,11 g/L hasta 0,35 g/L y el reactivo para la detección de microalbuminuria empleado tiene sensibilidad de 0,002 g/L. Se dividió la menor concentración de albúmina en

el LCR entre la sensibilidad. El cálculo quedó expresado: $0,11/0,002=0,55$ (~50) que significa el número de veces que el reactivo es capaz de detectar la albúmina.

La edad de los pacientes cuyas muestras fueron estudiadas (Tabla 1) se distribuyeron entre 0,0712 años (26 días) y 79 años, con media general de 30,9 años y un 95% de confiabilidad entre los 28,7 y 33,1 años. Por debajo de seis meses la frecuencia fue muy pequeña ($n=8$), concentrándose por encima de los seis meses.

Las edades de los pacientes con probable SGB se concentró mayormente en los mayores de 6 meses hasta 20 años (54,8 %), siendo la edad media de estos de 26,1 años (entre 17,8 y 34,4 mientras que en los no probables fue 31,1 años.

Las muestras con un diagnóstico probable y no probable del SGB fueron analizadas por edad y se demostró que está distribuida homogéneamente en ambos grupos ($p=0,1823$); es decir, la edad está igualmente representada y los grupos con y sin sospecha de SGB. La edad promedio en esta investigación correspondió a la etapa de vida de adultos jóvenes.

La correlación de Spearman de Q Albúmina y concentración de albúmina el LCR en pacientes con sospecha de SGB resultó igual a 0,1354 ($p=0,4678$), lo cual puede interpretarse que la no correspondencia entre estos valores lleva implícito la idea de un aumento de la albúmina en LCR mayor que el esperado.

Sin embargo, cuando se aplica esta misma correlación para los pacientes cuya impresión diagnóstica no es sugestiva de SGB resultó significativo con una $p=0,003$ y una correlación de 0,638. Esto podría explicar que el comportamiento de los pacientes afectados con la enfermedad estudiada es diferente. Por lo que se puede usar la Q Albúmina como un elemento diferencial para los pacientes con otros criterios diagnósticos.

Tabla 1. Rangos de edades correspondientes a la variación de Q Albúmina de la muestra estudiada.

Intervalos de edades	n	%	Media ± DE (Años)	IC (95 %)
< 1 mes	5	1,4	0,2 ± 0,2	-0,0 – 0,4
1 a 6 meses	3	0,9	0,6 ± 0,1	0,5 – 0,7
> 6 meses a 20 años	132	38,0	9,6 ± 5,1	8,7 – 10,5
> 20 a 40 años	71	20,5	31,9 ± 6,2	30,4 – 33,3
> 40 años	136	39,2	52,7 ± 9,3	51,1 – 54,3
Total	347	100,0	30,9 ± 20,8	28,7 – 33,1

DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza (95 %).

En los 31 pacientes con probable SGB la media de Q Albúmina para la edad estuvo en el rango de valores patológicos (7,7). De ellos, 10 que representan el 32,3%, tuvieron disfunción de barrera. Lo típico a encontrar en un paciente con SGB es poseer un valor de Q Albúmina elevado para su edad, indicativo de una disfunción de la barrera sangre-LCR.

En cambio los no probables de SGB tuvieron, en promedio, Q Albúmina normal (5,5). Sin embargo, una pequeña parte de este grupo, el 9,5% del total, presentaron inicialmente un valor elevado de Q Albúmina. Se identificó asociación significativa entre la disfunción de barrera y la sospecha de SGB ($p=0,001$). Cabe destacar que, aunque este estudio no contempla un análisis de la etiología desencadenante del SGB en la muestra, todos los pacientes con diagnóstico de certeza de SGB tuvieron antecedentes de cuadros catarrales y gastroentéricos.

La disfunción de barrera no se observó en las muestras de niños menores de un mes, la Q Albúmina conforme a

la edad se mantuvo en la normalidad. En el grupo de 1 a 6 meses se reportó un niño con diagnóstico no probable de SGB con disfunción y Q Albúmina en 9,5; mientras que en los probables de SGB, 70% tenían más de 6 meses hasta 20 años. Se puede decir que la disfunción grave se evidenció claramente en las muestras de pacientes mayores de 6 meses.

En ambos grupos estudiados la dilución mínima donde se observó aglutinación en LCR fue 1/50 y dilución máxima hasta 1/3200. El método propuesto evidenció un punto de corte de 1/100, con una sensibilidad de 73,3% y una especificidad de 69,6% (Fig. 1).

Se hallaron los puntos de corte para cada grupo de edad, así como la sensibilidad y especificidad. Como se puede observar en la Tabla 2, para los grupos de edades extremos el punto de corte es la dilución mayor a 100.

Se observa un marcado aumento en la sensibilidad y la especificidad en el rango de edad 20 a 40 años correspondiéndose esto con un aumento de la titulación.

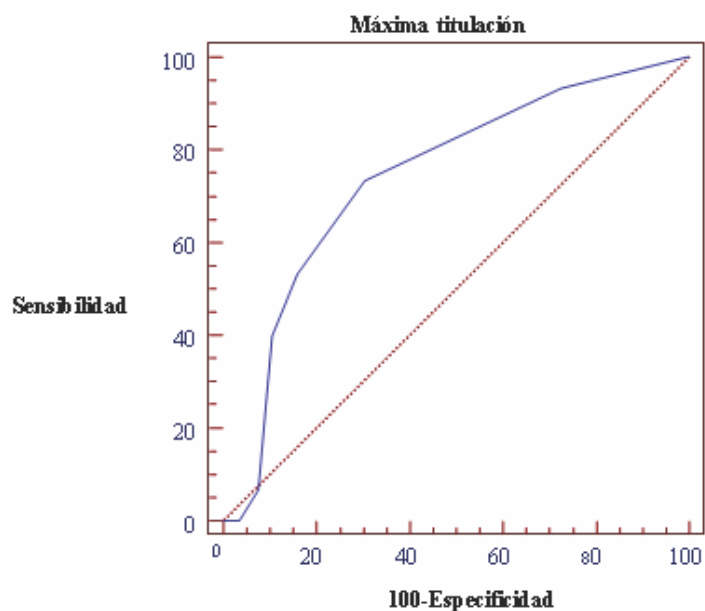


Fig. 1. Curva ROC del método de aglutinación por látex (sensibilidad=73,3%, especificidad= 69,6%).

Tabla 2. Método de aglutinación en látex para albúmina en LCR por rango de edades.

Método de aglutinación en látex	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
6 meses- 20 años	>100	77,8	76,2
20-40 años	>400	100	91,3
> 40 años	>100	66,7	64,1

También se muestra que con título inferior a 1/100 es poco probable que el paciente padezca la enfermedad, independientemente de su edad. Los valores medios de la titulación no tienen diferencias significativas para los distintos grupos de edades, tanto en la sospecha de SGB posteriormente descartado, como en los otros diagnósticos. Sin embargo, para los casos confirmados de SGB existen diferencias significativas. Solo se pudo comprobar entre los grupos de 6 meses a 20 años, y más de 40 años. Los valores medios de titulación para el grupo de 6 meses a 20 años fue de 1/1200 (o sea, entre las diluciones de 1/800 y 1/1600) y para el grupo de mayor de 40 años el valor medio de titulación fue de 1/400.

La Figura 2 muestra la curva ROC entre la disfunción de la barrera y la máxima titulación alcanzada, observándose una diferencia entre las áreas muy pequeña (Diferencia entre áreas = 0,046; Error estándar = 0,087; Intervalo de

confianza 95% = -0,123 a 0,216; $p = 0,592$). Aunque la diferencia entre las áreas es pequeña puede observarse muy bien que la curva ROC que ofrece el diagnóstico a partir de la disfunción de barrera, es mejor que la que se infiere a partir del aumento en la máxima titulación.

En la Tabla 3 se muestra la relación existente entre los 4 métodos diagnósticos usados, dos presuntivos (método clínico y examen básico del LCR) y dos de certeza (estudio inmunológico del LCR y estudios electrofisiológicos) respecto al método de aglutinación por látex, poniéndose de manifiesto los valores numéricos de esa representación. Llama nuevamente la atención la fidelidad de la prueba inmunológica con la determinación positiva de esta entidad, alcanzando un área máxima bajo la curva (1,000).

Le siguen a continuación en número decreciente el método clínico (0,977) y el examen básico de LCR (0,985), este

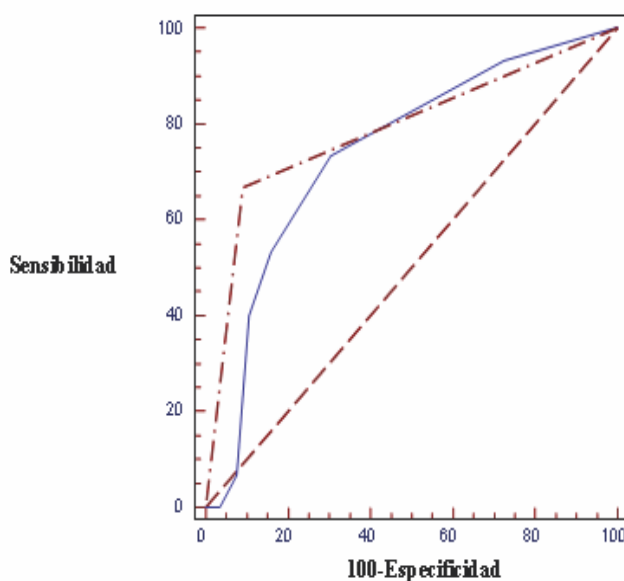


Fig. 2. Comparación entre la disfunción de la barrera sangre/líquido cefalorraquídeo y la máxima titulación alcanzada. Máxima titulación (_____) Disfunción de la barrera (- - - - -)

Tabla 3. Métodos usados para el diagnóstico del SGB y la aglutinación por látex.

Método	Área bajo la curva	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
Clínico	0,977	0,027	0,956 – 0,990
LCR básico	0,985	0,022	0,966 – 0,995
Inmunodifusión radial simple	1,000	0,000	0,989 – 1
Neurofisiológico	0,764	0,073	0,715 – 0,807
Agglutinación por látex	0,742	0,075	0,692 – 0,787

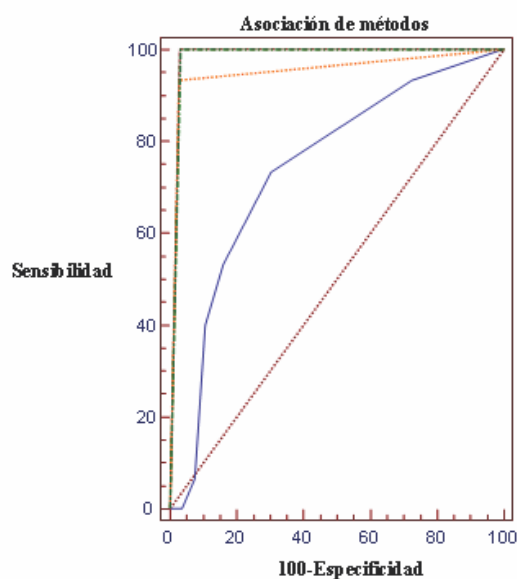


Fig. 3. Comparación de las curvas ROC de la suma (asociación) de varias pruebas ya establecidas en relación con el método de aglutinación por látex. AC=área bajo la curva.

Máxima titulación (_____) Suma de los métodos LCR básico y método neuroinmunológico (AC=0,903) (-----)

Suma de los métodos LCR básico y neurofisiológico (AC=0,871) (.....)

Suma de los métodos LCR básico, método neuroinmunológico y neurofisiológico (AC=0,919) (-.-.-.-.)

último realizado de urgencia en Salas de Emergencia y Unidades de Cuidados Intensivos principalmente.

Aunque el neurofisiológico fue el de menor positividad esto no significa que sea el más impreciso, sino que no se realizó en todos los pacientes debido a limitaciones de recursos por lo que la comparación solamente pudo ser realizada en este subgrupo entre los pacientes con electromiografía y las otras pruebas involucradas en el estudio.

La Figura 3 muestra la comparación de las curvas ROC de la suma o asociación de varias pruebas ya establecidas en relación con el método de aglutinación por látex. Obsérvese que si se hacen todas ellas aumenta el área bajo la curva (0,919) lo cual indica que aumenta tanto la especificidad como la sensibilidad en un diagnóstico positivo de SGB.

Discusión

Como se comentó anteriormente, el SGB puede aparecer posterior a una infección aguda viral o bacteriana, como complicación post-vacunal, ciertos tipos de linfoma, entre otras muchas causas y en pacientes que no han sido vacunados por distintos motivos o por deficiencia en el

proceso de elaboración de las vacunas o en la cadena de frío para su conservación (1-3).

Ciertamente, aunque está descrita la aparición del SGB posterior a la inmunización con ciertos tipos de vacunas, cabe destacar que la incidencia en poblaciones vacunadas es menor (1), por lo que pudiera ser la correcta vacunación una medida profiláctica contra la ocurrencia de este síndrome.

En Cuba existe un amplio programa de vacunación, dentro del cual se incluye la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b, el cual se ha reportado como causa desencadenante del SGB (1-3).

Aunque no fue parte de los objetivos de este estudio establecer una relación entre agente causal y la ocurrencia del SGB, se advirtió que todos los pacientes con diagnóstico de certeza de SGB tuvieron antecedentes de cuadros catarrales y gastroentéricos.

El SGB es una enfermedad autoinmune que se presenta por igual tanto en mujeres como en hombre y no se hereda (1). En cuanto a la edad de aparición, se han reportado casos de SGB en muchas edades diferentes de la vida, pero su frecuencia de aparición en adultos es mayor que en niños, estos últimos con mejor pronóstico en cuanto a la evolución de la enfermedad (1-3, 12). La incidencia

máxima está entre la quinta y la séptima década de la vida (13), con edad media de 50,1 años (14).

Según los resultados obtenidos en este estudio, se pudo constatar que la edad promedio de la muestra estudiada, tanto de los casos probables con SGB como los no probables, se correspondió a la etapa de vida de adultos jóvenes. La disfunción de la barrera sangre/LCR se traduce en una pérdida de la selectividad y la regulación de la difusión de la albúmina y otras proteínas, de la sangre al LCR (15).

Las alteraciones en la barrera sangre/LCR son características de este síndrome (5, 7, 15), el cual cursa con proteinorraquia elevada hasta dos veces por encima del límite superior normal sin pleocitosis (1-3). En este sentido, se ha podido diagnosticar este síndrome a través del estudio neuroinmunológico, evaluado por las razones de Reiber para la concentración de albúmina en LCR versus suero, siendo considerada la albúmina como el marcador por excelencia del estado de la barrera sangre/LCR en los estudios neuroinmunológicos (7, 15).

Desde la etapa intrauterina las concentraciones de albúmina y de proteínas en general son muy elevadas en LCR porque las vellosidades aracnoideas no están maduras y esto hace que la circulación de este líquido sea muy lenta y la función de sumidero se vea afectada. Esto explica cómo al nacimiento y hasta los seis meses de edad se produce un proceso hacia la normalización de estos niveles, siendo el SGB raro en niños menores de un año (7, 9, 15). Con el aumento de la edad, el aumento de la Q Albúmina depende de otro proceso, que es la disminución de la producción y la velocidad de ésta, lo que trae consigo un aumento de los valores normales de esta razón. Estos elementos son importantes para evaluar correctamente la funcionalidad de la barrera sangre/LCR (7, 9, 15).

Las reacciones inmunológicas se caracterizan por su alto grado de sensibilidad y especificidad al solo poder unirse cada anticuerpo a su antígeno específico. Los epítomos son pequeños sitios o grupos definidos de estructuras químicas en los antígenos que son reconocidos por anticuerpos y por los cuales estos últimos se unen al antígeno (16). Las partículas de látex han sido usadas ampliamente en inmunología con distintos fines (10, 11). Se han evaluado métodos de aglutinación con látex de producción cubana (Centis) para la detección de factor reumatoide en pacientes con artritis reumatoide, con una sensibilidad del 93 % y especificidad 80 % (10). Estas técnicas de aglutinación con partículas de látex tienen un

amplio uso en el diagnóstico de enfermedades infecciosas y autoinmunes (17-19).

Los métodos de aglutinación por látex, basados en que son técnicas rápidas, fiables, tienen un precio asequible, son fácilmente realizables en cualquier tipo de laboratorio de microbiología clínica y se pueden aplicar prácticamente en cualquier tipo de muestra; se han evaluado contra otros métodos, estándares de “oro”, como las pruebas inmunoenzimáticas, con excelentes resultados. Hay que tener en cuenta que las técnicas estándares de “oro” son caras, muchas de ellas con tiempos de ejecución prolongados y no están disponibles en todos los centros de asistencia.

Ante las amenazas actuales de epidemias virales como la del dengue, el Zika y otras que producen brotes epidémicos, contar con este diagnóstico rápido pudiera ser importante para el diagnóstico y futuro tratamiento de los enfermos y su recuperación. Además, este método, al facilitar el diagnóstico rápido de complicaciones neurológicas en enfermedades prevenibles por vacunas, podría ser útil para evaluar la eficacia de estos inmunobiológicos en ensayos clínicos. Se podría diagnosticar de forma rápida la incidencia de complicaciones, aunque luego se realicen estudios confirmatorios del daño neurológico.

Otras ventajas serían: ahorro del costo financiero, racionalización del recurso humano, facilidad en la ejecución de la técnica, análisis de grandes volúmenes de muestras, gran contribución en momentos de crisis, menor uso de espacios en los depósitos o almacenes, fácil eliminación de residuos biológicos y aumento en la velocidad de los análisis y en la entrega de los resultados. El método propuesto para el diagnóstico rápido del SGB evidenció de manera general una sensibilidad y especificidad adecuada para los métodos rápidos.

Referencias

1. Hauser SL, Amato AA. Guillain-Barré Syndrome and Other Immune-Mediated Neuropathies. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci A, Longo DL, Loscalzo J, editores. *Harrison's, Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Education; 2015. P. 2694-700.
2. Wang YQ, Chen H, Zhuang WP, Li HL. The clinical features of combined central and peripheral demyelination in Chinese patients. *J Neuroimmunol*. 2018;317:32-6.
3. Willinson HJ, Goodfellow JA, editores. *GBS 100. Celebrating a Century of Progress in Guillain-Barré Syndrome*. Glasgow: Peripheral Nerve Society; 2016.
4. Fonseca Muñoz JC, Frómata Guerra A, Fonseca Muñoz TA, Pizarro Ojea JE, Silveira Sánchez D. Síndrome de Guillain-Barré en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Multimed*. 2012;16(1).

- Disponible en: <http://www.multimedgrm.sld.cu/articulos/2012/v16-1/8.html>.
5. Padilla-Docal B, Iglesias-González IM, Martínez-Larrarte JP, González-Losada C, Dorta-Contreras AJ. Proceso neuroinflamatorio en pacientes con virus del dengue. *Rev Neurol*. 2017; 64(4):188-90.
 6. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill*. 2014;19(9). doi: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20720>
 7. Reiber H. Cerebrospinal fluid data compilation and knowledge-based interpretation of bacterial, viral, parasitic, oncological, chronic inflammatory and demyelinating diseases. Diagnostic patterns not to be missed in neurology and psychiatry. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(4):337-50.
 8. Wildemann B, Oschmann P, Reiber H: Laboratory diagnosis in Neurology. Stuttgart: Thieme; 2010.
 9. Dorta Contreras AJ, Hansotto R, García NA, Padilla Docal B, Coifui Fanego R, Pedroso Camajo FL, et al. Barrera sangre-líquido cefalorraquídeo. La Habana: Academia; 2006.
 10. Guerreiro Hernández AM, Villaescusa Blanco R, Morera Barrios LM. Evaluación de un método de aglutinación con látex para la detección de factor reumatoide. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2008;24(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S08640289200800010003.
 11. Dopico JR, Álvarez M, Juvier AI, Trujillo J, Reyes G, Pico MC, et al. Anticuerpos IgY en ensayos de látex-aglutinación. *Vaccimonitor*. 2012;21(2):10-5.
 12. Sarnat HB. Síndrome de Guillain-Barré. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, editores. Nelson. Tratado de Pediatría. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 2219-22.
 13. Montes de Oca SL, Albert Victorero A. Síndrome de Guillain-Barré. *Rev haban cienc méd*. 2014;18(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156131942014000200011&lng=es&nrm=iso.
 14. Soto M. Síndrome de Guillen Barre y su Diagnóstico. *Archivos de Pediatría del Uruguay* 2008;79(1):58-62.
 15. Reiber H. Knowledge-base for interpretation of cerebrospinal fluid data patterns. *Essentials in neurology and psychiatry*. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(6):501-12.
 16. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai, S. Propiedades generales de la respuesta inmunitaria. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai, S, editores. *Inmunología Celular y Molecular*. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 3-17.
 17. Ojeda T, Rodríguez-Pichardo A, Suárez AI, Camacho FM. Detección rápida por dos técnicas de aglutinación de látex de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* y *Enterococcus spp*. directamente de la botella del hemocultivo positivo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(3):232-42.
 18. Sanza JC, Wilhelmi I, Méndeza N, Fenoll A. Evaluación de una técnica de aglutinación por látex para la serotipificación de *Streptococcus pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(8):531-5.
 19. Fundora Hernández H, Puig Peña Y, Chiroles Rubalcaba S, Rodríguez Bertheau AM, Gallardo Díaz J, Milián Samper Y. Métodos inmunológicos utilizados en la identificación rápida de bacterias y protozoarios en aguas. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2013;51(1):84-96.

Latex agglutination method for fast Guillain-Barré syndrome's diagnosis

Abstract

Guillain-Barré Syndrome is an acute poliradiculoneuropathy with an autoimmune component, subsequent to an infectious process in vaccinated or non-vaccinated patients. From the spreading of dengue and Zika infections in the American continent it is expected a greater probability of finding patients with this post-infectious syndrome. Therefore, a rapid diagnostic test could be useful in emergency assistance centers. A quantitative latex agglutination test to detect albuminuria was modified to be used in cerebrospinal fluid of patients with presumptive diagnosis of this disease. It has been proved that the developed test can be used for diagnostic rapid of Guillain-Barré syndrome.

Keywords: Guillain-Barré, agglutination, cerebrospinal fluid, autoimmune disease.
