



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**Propiedades físicas del líquido
cefalorraquídeo y su dificultad de acceso a través
de administración intratecal**

Autor: Silvia Alejandra Monfort Sánchez

Tutor: Concepción Arias García

Convocatoria: Febrero 2019

1 CONTENIDO

1.	Resumen.....	3
2	Abstract	4
3	Introducción y Antecedentes	5
3.1	Reseña historica de la quimioterapia intratecal	5
3.2	La Quimioterapia Intratecal.....	6
3.3	La barrera hematoencefálica	7
3.4	El Líquido cefalorraquídeo.....	8
4	Objetivos	8
5	Metodología.....	8
6	Discusión.....	9
7	Conclusiones.....	16
8	Bibliografía.....	17

1. RESUMEN

La quimioterapia intratecal es utilizada frecuentemente, en la práctica clínica, para el tratamiento de tumores cerebrales y como citostático. A pesar de su uso extendido, existe poca información acerca de aspectos prácticos tales como el volumen de fármaco a administrar o la forma de preparación y administración.

Desde los inicios de la neurocirugía moderna, diversas soluciones y fluidos se han utilizado con el fin de mantener el tejido encefálico humedecido, para evitar el daño producido por la deshidratación del mismo, y también para evitar daño en la administración intratecal. Entre los fluidos utilizados más frecuentemente, se encuentran la solución salina, ringer lactato, solución elliotts B y, más recientemente, el líquido cefalorraquídeo artificial. En referencia a estas soluciones, se han reportado en mayor o menor medida alteraciones morfológicas y funcionales del tejido cerebral con la utilización de las mismas.

Estas soluciones pueden influir en la velocidad de flujo (V_F) del líquido cefalorraquídeo y por lo tanto en la concentración de proteínas en el mismo lo que conlleva a una capacidad de modificar las características adecuadas del líquido cefalorraquídeo (LCR). Es por todo ello que una adecuada utilización de fluidos de irrigación podría mejorar los resultados, al disminuir el daño generado por los cambios homeostáticos en el parénquima encefálico, así como al facilitar la hemostasia.

La disponibilidad actual de tratamientos antineoplásicos más eficaces y los nuevos regímenes terapéuticos permiten aumentar la supervivencia de los pacientes oncológicos.

Sin embargo, la barrera hematoencefálica (BHE) sigue siendo impermeable al paso de los fármacos quimioterápicos, lo que convierte al sistema nervioso central (SNC) en un lugar con difícil acceso y un lugar idílico para las células neoplásicas.

Apenas existen estudios de seguridad sobre la administración intratecal de fármacos antineoplásicos, y no se conocen bien los factores que pueden influir en la aparición de reacciones adversas con este tipo de intervención.

Palabras clave

Quimioterapia, intratecal, administración, preparación, dosificación, velocidad de flujo, líquido cefalorraquídeo (LCR), barrera hematoencefálica.

2 ABSTRACT

Intrathecal chemotherapy is frequently used in clinical practice for the treatment of brain tumors and as a cytostatic agent. Despite its widespread use, there is little information about practical aspects such as the volume of drug to be administered or the manner of preparation and administration.

Since the beginnings of modern neurosurgery, various solutions and fluids have been used to keep the encephalic tissue moistened, to avoid the damage produced by dehydration, and also to avoid damage in intrathecal administration. Among the most frequently used fluids are saline solution, lactate ringer, elliotts B solution and, more recently, artificial cerebrospinal fluid (CSF). In reference to these solutions, morphological and functional alterations of brain tissue have been reported to a greater or lesser extent with the use.

These solutions can influence the flow rate of the cerebrospinal fluid and, therefore, the concentration of proteins in it, which leads to an ability to modify the proper characteristics of the CSF. It is for this reason that an adequate use of irrigation fluids could improve the results, by reducing the damage generated by homeostatic changes in the brain parenchyma, as well as by facilitating hemostasis.

The current availability of more effective antineoplastic treatments and the new therapeutic regimens help increase the survival of oncological patients.

However, the blood-brain barrier remains impermeable to chemotherapeutic drugs, which makes the central nervous system (CNS) a place of difficult access, as well as an idyllic place for neoplastic cells.

There are few safety studies on the intrathecal administration of antineoplastic drugs, and the factors that can influence the occurrence of adverse reactions with this type of intervention are not well known.

Keywords

Chemotherapy, intrathecal, administration, preparation, dosage, flow rate, cerebrospinal fluid (CSF), blood-brain barrier.

3 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

3.1 RESEÑA HISTORICA DE LA QUIMIOTERAPIA INTRATECAL

Los datos encontrados sobre la vía intratecal en la administración de fármacos quimioterápicos son escasos y la mayoría basados en ensayos clínicos o estudios.

Fue en 1954 cuando se registra por primera vez la administración de aminopterina a niños con leucemia aguda con fines citotóxicos.

En 1958, cuatro años más tarde se publicó en el Memorial Sloan-Kettering Institute for Cancer Research de Nueva York el uso de ametopterina (metotrexato) intratecal en niños diagnosticados de leucemia y linfoma. ⁽¹⁾

En 1966, el grupo de Hyman de Los Ángeles publicó la administración de metotrexato en la serie más larga hasta ese momento. Los autores concluyeron que el metotrexato intratecal había proporcionado una buena respuesta sin presentar ninguno de ellos toxicidad neurológica o sistémica. ⁽²⁾

Hasta 1968 no encontramos el primer caso publicado de administración de QIT. Basado en una mujer con cáncer de mama, que recibió tratamiento con metotrexato intratecal por enfermedad leptomeníngea secundaria. Tras el procedimiento de QIT desaparecieron sus síntomas neurológicos. ⁽³⁾

En 1969 se llevó a cabo el primer ensayo clínico controlado en donde se combinaron distintas dosis de radioterapia con dosis de quimioterapia intratecal (QIT). Se estudiaron las reacciones adversas atribuidas al metotrexato. ⁽⁴⁾

En 1970, se plantea la administración de metotrexato intratecal en pacientes con leucemia que no habían presentado invasión del sistema nervioso, como profilaxis. La quimioterapia intratecal (QIT) como método profiláctico demostró una disminución de la gravedad y morbilidad en estos pacientes. ⁽⁵⁾

En 1971, se introdujo un nuevo fármaco, el arabinósido de citosina en pacientes con linfoma. ⁽⁶⁾

Sullivan planteó la combinación de varios agentes citotóxicos por vía intratecal como una consecuencia lógica de la demostración de la eficacia del uso combinado a nivel sistémico. Así, en 1971 se publicó un estudio en el cual se asociaron distintos fármacos: metotrexato, hidrocortisona y arabinósido de citosina. En 1977 el Southwest Oncology Group publicó un estudio aleatorizado que comparaba el uso de dos fármacos, metotrexato e hidrocortisona, frente a tres, metotrexato, hidrocortisona y arabinósido de citosina. Con este estudio se demostró que había menor toxicidad con el uso combinado de varios agentes que con el metotrexato aislado. ⁽⁷⁾

En los años 80 se probó la administración intratecal de liposomas multivesiculares con un contenido de arabinofuranosilcitosina en un modelo experimental ya que eran numerosas las molestias provocadas por las constantes punciones lumbares para poder mantener los niveles necesarios de fármaco en el LCR. La vida media del fármaco encapsulado era de 147 horas frente a las 2,7 h de la molécula libre. ⁽⁸⁾

En 1989, se ensaya la administración intratecal de una nitrosourea hidrosoluble (ACNU) en pacientes con enfermedad leptomeníngea, concluyendo que el fármaco era seguro. ⁽⁹⁾

En 1991 nueve pacientes con leucemia meníngea refractaria a los tratamientos convencionales, que ya habían presentado múltiples recaídas, fueron tratados con 6-mercaptopurina por vía intratecal. Se llevó a cabo un ensayo fase I/II, y se determinó que la administración no era tóxica y que podría ser efectiva. ⁽¹⁰⁾

En 1994 se aplicó la terapia génica intratecal para el tratamiento de la enfermedad leptomeníngea sobre un modelo animal. Se pudo comprobar que la supervivencia de las ratas afectadas se prolongaba significativamente. Con esto se animó a iniciar nuevas investigaciones en humanos. ⁽¹¹⁾

En 1999 se publicó un estudio experimental sobre el uso de temozolamida intratecal, presentando los principios para un estudio fase I en humanos. ⁽¹²⁾

En el año 2001 se comunicó por primera vez la aplicación de trastuzumab para la QIT, fármaco ampliamente utilizado en quimioterapia intravenosa, sin aparición de reacciones adversas. ⁽¹³⁾

En 2003 se publicó un ensayo fase I utilizando el topotecán intratecal en pacientes con meningitis neoplásica de tumores sólidos. Este estudio estableció que el fármaco era seguro y que era eficaz, retrasando la progresión del cuadro neurológico. ⁽¹⁴⁾

3.2 LA QUIMIOTERAPIA INTRATECAL

“Tratamiento mediante el que se inyectan medicamentos contra el cáncer en el espacio lleno de líquido que está entre las capas delgadas de tejido que cubren el cerebro y la médula espinal.” ^{(15) (16)}

La administración de quimioterapia intratecal (QIT), para el tratamiento y prevención de la infiltración neoplásica en el sistema nervioso central (SNC), es una práctica ampliamente extendida que ha demostrado ser eficaz en distintas patologías. ⁽¹⁷⁾

La quimioterapia vía IT ha desplazado progresivamente a la radioterapia en esta indicación, dada su eficacia similar con un perfil de efectos adversos más favorable. Los fármacos tradicionalmente usados han sido metotrexato y citarabina, solos o en combinación con glucocorticoides, en la denominada terapia triple intratecal (TIT). ⁽¹⁸⁾

La administración intratecal consiste en la inyección directa del fármaco en el SNC.

Esta forma de administración es necesaria, en ocasiones, para alcanzar concentraciones terapéuticas en el SNC, el cual se encuentra protegido por la barrera hematoencefálica (BHE). ⁽¹⁹⁾

3.3 LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

Desde el punto de vista farmacodinámico, no podemos considerar el SNC como un espacio único. Desde un punto de vista teórico, debemos diferenciar el LCR del espacio intra y extracelular del cerebro y la médula espinal. El medio interno del SNC se encuentra aislado con respecto a la circulación sanguínea por una estructura única en el organismo: la denominada barrera hematoencefálica (BHE). Una vez que la molécula se encuentra en LCR, puede difundir libremente hasta el espacio intersticial. ^{(20) (21)}

La BHE puede definirse como una propiedad funcional de los vasos sanguíneos del SNC, por la que se impide el intercambio libre de iones y moléculas orgánicas entre el plasma sanguíneo y el tejido nervioso. ⁽²²⁾

Esta barrera se hace presente cuando queremos tratar una patología que afecta al SNC y, tras administrar un tratamiento farmacológico por vía intravascular (IV), nos encontramos con una ausencia de efecto terapéutico, ya que el fármaco no puede traspasar dicha barrera. La mayoría de los citostáticos son de nula utilidad en la lucha contra los tumores primarios del SNC por la misma razón. ⁽²¹⁾

Es necesario un proceso de filtración para la producción de líquido cefalorraquídeo (LCR), el cual también se ve limitado y controlado por la barrera hematoencefálica. ⁽²³⁾

Como podemos ver es imprescindible para el correcto funcionamiento del SNC, también es necesario para mantener la homeostasis y por lo tanto estabilidad del medio extracelular del SNC y en la protección frente a los agentes tóxicos y patógenos. ^{(21) (14)}

Si no existiese la BHE, los cambios de composición del medio sanguíneo se equilibrarían en cada momento con los del medio extracelular cerebral, y enmascararían los cambios de concentración iónica generados por la actividad neuronal en dicho medio, así como el acúmulo transitorio de neurotransmisores (NT) asociado a los potenciales de acción. Si el medio extracelular del SNC se aísla de la sangre mediante la interposición de una barrera, las células gliales (forman parte de un sistema de soporte y son esenciales para el adecuado funcionamiento del tejido del sistema nervioso) son capaces de detectar la actividad neuronal. ⁽²¹⁾

Además, dentro del concepto anatomofuncional, podemos diferenciar dos estructuras más además de la barrera hematoencefálica (BHE):

- La barrera hematoliquoral, presente en los plexos coroideos, constituida por vasos fenestrados tapizados por un epitelio periendothelial para evitar el paso directo de moléculas desde los plexos al líquido cefalorraquídeo (LCR). ^{(20) (24)}
- Subaracnoidea, es la existente entre la pared de los grandes vasos duros y subaracnoideos y el LCR del espacio subaracnoideo, y la constituyen células planas aracnoideas adheridas a la pared de los vasos de la duramadre. ⁽²⁴⁾

3.4 EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El LCR es un líquido claro e incoloro que baña las superficies externas del encéfalo y la médula espinal protegiéndolos y actuando como amortiguador. Además, realiza funciones de nutrición y transporte de sustancias del metabolismo cerebral. Es decir, proporciona el medio más adecuado para la supervivencia y correcto funcionamiento central. ^{(25) (26)}

El LCR se forma en mayor medida en los plexos coroideos de los ventrículos, pero también se forma en el espacio subaracnoideo. Los sitios de resorción son principalmente las granulaciones aracnoideas (en el seno sagital superior), vasos leptomeníngeos, vainas perineurales de nervios craneales y raquídeos, y por último el epéndimo de los ventrículos. En condiciones normales, el LCR se reabsorbe tan rápido como se forma en los plexos coroideos, lo cual hace que la presión se mantenga constante. La homeostasis del sistema nervioso central se mantiene a través del LCR y el intercambio de líquido intersticial, lo que facilita los procesos como el ajuste del volumen cerebroespinal, el transporte de nutrientes y fármacos, la transducción de señales, la eliminación de metabolitos y la disipación del calor generado por la actividad neural. ⁽²⁷⁾

4 OBJETIVOS

Evaluar las propiedades fisico-químicas del LCR y la administración de QIT para la profilaxis o el tratamiento de pacientes onco-hematológicos, así como su posible relación con la vía de administración y el tipo de propiedades y composición que debe poseer el medicamento empleado.

5 METODOLOGÍA.

Revisión de fuentes bibliográficas primarias, secundarias y terciarias (PubMed, science direct, Medline, British Journal of Cancer, Journal of clinical oncology, Journal of Pharmacology, Trip database, dialnet, google académico, Nature Reviews, OMS, CIMA, AECC...) utilizando los términos “chemotherapy”, “intrathecal” así como revisiones de ensayos clínicos, análisis directo de los EC llevados a cabo en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

De los 67 textos encontrados, se han seleccionado 44 para la realización de este trabajo. Para el descarte, los criterios que se han utilizado han sido no tener una relación directa con el tema y no poseer un libre acceso al texto completo.

6 DISCUSIÓN

La administración de fármacos antineoplásicos por vía intratecal es un procedimiento altamente especializado. La toxicidad derivada del uso de estos fármacos supone un riesgo alto tanto para el paciente como para los profesionales que son expuestos en el ámbito laboral, sin embargo, la idoneidad terapéutica, el estándar utilizado, los fármacos y las dosis que se administrarán en la terapia intratecal no se aplican de manera uniforme entre los países y/o grupos de trabajo, o incluso entre los diferentes hospitales.

En España, la administración combinada de metotrexato, citarabina e hidrocortisona, conocida como quimioterapia triple intratecal (TIT), se utiliza en la mayoría de los casos. ⁽²⁸⁾

La fisiología del SNC requiere un control preciso sobre el movimiento de sustancias hacia dentro y fuera del mismo. Estas barreras cumplen tres funciones principales:

- Regular el equilibrio iónico.
- Facilitar el transporte de nutrientes al SNC.
- Evitar la entrada de moléculas potencialmente tóxicas. ⁽²⁵⁾

Con la finalidad de superar algunos problemas relacionados con la escasa concentración de medicamento que alcanza el sistema nervioso central (SNC), se han desarrollado técnicas de administración específicas. Es el caso de la administración intratecal, cuyo objetivo es hacer llegar al sistema nervioso central (SNC) fármacos que atraviesan mal la barrera hematoencefálica (BHE), o bien conseguir concentraciones particularmente elevadas de fármaco en zonas determinadas. ⁽²⁹⁾

Un número no despreciable de fármacos que actúan en el sistema nervioso se pueden administrar por vía intratecal. La administración, consiste en la introducción de sustancias terapéuticas al líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante su inyección en el espacio subaracnoideo. La principal ventaja en el uso de esta vía es que evita el paso de la barrera hematoencefálica (BHE) a aquellos fármacos que presentan un reducido paso al sistema nervioso central (SNC) desde el torrente sanguíneo. ⁽³⁰⁾

Aproximadamente el 70% del LCR se producen por los plexos coroideos como un ultrafiltrado del plasma; el 30% restante se origina en el espacio intersticial del encéfalo y de la médula, pero se establece un flujo continuo entre ambos espacios que tenderán a igualar composición. Por lo tanto, a la hora de estudiar farmacológicamente la concentración de un fármaco en tejido nervioso, se considera que su concentración en el LCR está estrechamente relacionada con la que alcanza en líquido intersticial del parénquima cerebral, al no existir una barrera limitante entre ambas. ⁽²⁰⁾

El LCR es un líquido que se encuentra rodeando al cerebro y a la médula espinal, en íntimo contacto, por lo que se altera en muchos procesos patológicos que afectan a estos. ⁽³¹⁾

El LCR tiene un volumen total de unos 140 mL. Sus principales funciones son proteger al encéfalo y la médula, además de controlar el entorno químico del SNC. El

LCR se distribuye entre los cuatro ventrículos (20 mL), el espacio subaracnoideo espinal (30 mL) y el espacio subaracnoideo craneal (90 mL).⁽³²⁾

Por lo tanto, la práctica común es preparar la quimioterapia intratecal (QIT) con un diluyente sin conservantes y limitar el volumen de la solución final. Una práctica común es extraer volúmenes equivalentes de LCR (generalmente de 15 a 20 mL) antes de instilar la QIT. Aproximadamente 10 mL de este LCR son para desechar, mientras que los 5-10 mL restantes se mezclarían con la QIT. Las complicaciones graves (por ejemplo: dolor de cabeza, náuseas y vómitos...) pueden desarrollarse agudamente si el volumen total de LCR aumenta significativamente porque los pacientes pueden estar al borde de la curva de cumplimiento ventricular (presión y volumen) del LCR.^{(33) (30)}

En muchas ocasiones, las propiedades fisicoquímicas intrínsecas del fármaco, liposolubilidad y estado de ionización, limitan su acceso a ciertas regiones del organismo.⁽²⁹⁾

El SNC está rodeado por capas lipídicas. La lipofiliidad de un compuesto aumenta su capacidad para penetrar estas membranas.

Para los compuestos que pueden estar presentes en forma ionizada o no ionizada, la penetración en los compartimentos nerviosos centrales depende del pH: penetran más fácilmente a través de las membranas lipídicas en su forma no ionizada que en su forma ionizada.⁽³⁴⁾

La unión a proteínas plasmáticas también influye fuertemente en la entrada de fármacos en los compartimentos nerviosos centrales. En general, se cree que en presencia de una barrera intacta, solo las fracciones plasmáticas no ligadas pueden penetrar fácilmente, ya que las proteínas de unión (en particular la albúmina y las globulinas) pasan la barrera sangre-cerebro / sangre-LCR solo en un pequeño grado.

La concentración en el LCR depende no solo de sus propiedades físico-químicas sino también de su afinidad diferencial con los sistemas de transporte.^{(30) (34)}

Los fármacos destinados a la administración por vía cerebroespinal deben reunir una serie de requisitos en cuanto a su formulación y preparación, muy acordes con las características del líquido cefalorraquídeo (LCR) debido a que el tejido nervioso es especialmente sensible a cualquier agresión física y química.⁽²⁹⁾

En términos generales, las soluciones deberán ser:

- a) Estériles y apirógenas, por lo que se deben elaborar en cabinas de flujo laminar horizontal o vertical, en función del tipo de preparado.
- b) Libres de partículas sólidas, por lo que se recomienda una filtración a través de filtros esterilizantes de 0,22 micras.
- c) Isoosmóticas con el LCR, por lo que el preparado debe tener una osmolaridad semejante al LCR (281 mOsm/L).
- d) Con un pH próximo al del LCR, por lo que se debe ajustar el pH de forma que sea lo más cercano posible a este (pH 7,32).

- e) Sin conservantes, debido a la toxicidad que pueden provocar estas sustancias en el SNC. ⁽²⁹⁾

La neurotoxicidad de la QIT se ha atribuido a los conservantes, el volumen, la osmolaridad y el pH de las preparaciones. ^{(33) (30)}

El LCR tiene una composición y capacidad tampón (tabla I), diferente al plasma sanguíneo, lo que hace necesario que a la hora de formular un medicamento, para administrar en LCR, debamos tener en cuenta diferentes aspectos como la osmolaridad, pH o excipientes.

Tabla I. Características del LCR

CARACTERISTICAS DEL LCR	
Contenido	Concentración
Osmolaridad	281 mOsm/L
Densidad	1,0005-1,0007 g/mL
pH	7,27-7,37
Celularidad	< de 3-5 células/mL
Proteínas	20-40 mg/100mL (básicamente albúmina)
Electrolitos	
K ⁺	2,3-4,6 mEq/mL (40% menos que en plasma)
Cl ⁻	113/127 mEq/L (15% más que en plasma)
Na ⁺	117-137 mEq/L (aprox. igual que en plasma)
Glucosa	30% menos que el plasma

Las soluciones más utilizadas como diluyente (tabla II), para la administración intratecal de metotrexato sódico y citarabina, comparable al líquido cefalorraquídeo en pH, composición de electrolitos, contenido de glucosa y osmolaridad son:^{(35) (36) (37)}

Tabla II: Soluciones más utilizadas como diluyente.

Solución	Na ⁺ mEq/L	K ⁺ mEq/L	Ca ⁺⁺ mEq/L	Mg ⁺⁺ mEq/L	HCO ₃ ⁻ mEq/L	Cl ⁻ mEq/L	pH mEq/L	Phosphorus mEq/L	Glucose mEq/L	Osmolalidad mosm/L
LCR	117-137	2,3-4,6	2,2	2,2	22,9	113-127	7,31	1,2-2,1	45-80	289,0
ELLIOTTS B	149	4,0	2,7	2,4	22,6	132	6,0-7,5	2,3	80	288
SOLUCIÓN SALINA	154	-	-	-	-	154	6,4	-	-	308,0
LCRA	145,4	2,8	2,3	2,2	23,1	128,5	7,3	1,1	61	289,0
RL	130,0	4,0	3,0	-	-	109,0	6,7	-	-	272,5

LCR: líquido cefalorraquídeo **LCRA:** líquido cefalorraquídeo artificial **RL:** ringer lactato.^{(35) (36) (37)}

DIFUSIÓN DE PROTEÍNAS AL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

No existe controversia alguna en afirmar que la difusión de las proteínas del suero al LCR es un proceso de difusión controlado y dependiente del tamaño molecular y los volúmenes hidrodinámicos.⁽²³⁾

Las condiciones de estado uniforme de la difusión molecular (J_i) las describe la primera ley de la difusión de Fick:⁽³⁸⁾

$$J_i = - D \frac{dc_i}{dx_i}$$

La primera ley de Fick plantea que la difusión de una proteína a través de una barrera o membrana depende del coeficiente de difusión de la proteína en cuestión y del gradiente de concentración de esta molécula a difundir entre los dos compartimentos a ambos lados de la barrera; el coeficiente de difusión a su vez depende del peso molecular de la proteína.

La segunda ley de Fick trata de la trayectoria y el tiempo de la difusión en una concentración dada de la proteína a difundir (Q) y toma en cuenta también sus características moleculares.

La teoría de la difusión molecular/velocidad de flujo (V_F) del LCR explica que la difusión de las proteínas a través de la barrera sangre (BS)/LCR sigue una función

hiperbólica y esta es capaz de explicar muchos eventos fisiológicos y fisiopatológicos en el sistema nervioso central (SNC). ⁽³⁹⁾

El gradiente de concentración dc/dx depende de la distancia de BS/LCR y de la concentración actual en el LCR, influido a su vez por la velocidad de flujo (V_F) del LCR.

Si el flujo de LCR disminuye, con el consiguiente incremento de Q , el valor de dc/dx cambia con el tiempo: ⁽³⁸⁾

$$\frac{dc}{dt} = -\frac{dJ}{dx} = D \cdot \frac{d^2c}{dx^2}$$

Producción del LCR

El LCR es producido principalmente por los plexos coroideos (PC), el 10 y 30% del fluido proviene del líquido intersticial cerebral.

La tasa de formación del LCR es de 0,35 a 0,40 mL/min, que equivale a 20 mL/h o 500 a 650 mL/día. Esta velocidad permite reponer el volumen total de LCR cuatro veces al día, su recambio total ocurre en 5 a 7 horas. Los PC pueden producir LCR a una tasa de 0,21 mL/min/g tejido, la cual es mayor a la de cualquier otro epitelio secretor.

El aumento de la presión intracraneal (PIC) puede reducir la secreción del LCR al disminuir el flujo sanguíneo a nivel de los PC, aunque la formación del fluido se mantiene relativamente constante en un rango de 0 a 200 mmH₂O. ⁽²⁵⁾

Reabsorción LCR

En sujetos sanos, la velocidad de reabsorción del LCR se encuentra ajustada a su tasa de síntesis, para mantener constante la PIC. ⁽²⁵⁾

Presión del LCR

La PIC depende directamente del volumen de los principales componentes de la cavidad del cráneo: sangre, LCR y tejido nervioso, pero es independiente de la presión arterial.

La circulación del LCR puede modificarse para compensar cambios en la PIC.

Los volúmenes de sangre y LCR varían inversamente para equilibrar el volumen intracraneal total. La PIC a su vez también regula la reabsorción del LCR, de modo que ésta aumenta al incrementarse la presión del fluido.

Además de los cambios fisiológicos que regulan la circulación del LCR y la presión que genera, muchos fármacos (incluyendo los anestésicos) tienen influencia sobre estos procesos. ⁽²⁵⁾

VELOCIDAD DE FLUJO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El estado de equilibrio entre el flujo o difusión molecular hacia el LCR (J_i) y la V_F (r) determina la concentración de una proteína dada (Q). La disminución del flujo del

LCR con una disminución del volumen de intercambio del LCR debe permitir un incremento en la concentración proteica en el LCR, a pesar de que en primer lugar se observa una difusión molecular inalterable.⁽³⁸⁾

1. Se puede demostrar que cuatro factores influyen en la concentración final de LCR de las proteínas que se originan en el plasma: El radio molecular de la proteína: cuanto mayor sea la molécula, menor será la concentración de LCR debido al efecto de filtración de las barreras.
2. La carga en la molécula: alterar la carga iónica en una proteína, influye en su transferencia porcentual.
3. La concentración plasmática: en general, la concentración de una proteína en el LCR es proporcional a la del plasma.⁽²³⁾
4. El estado funcional de las barreras del LCR en la sangre: si las barreras están dañadas, las proteínas se escapan del plasma al LCR.⁽⁴⁰⁾

De estos factores, 1 y 2 son constantes fisicoquímicas y es poco probable que estén influenciados por la patología. Los factores 3 y 4 están influenciados por cambios fisiológicos y patológicos. La filtración pasiva parece ser el mecanismo dominante que gobierna la transferencia de proteínas a través de las diversas barreras de sangre-LCR.

Todas las proteínas plasmáticas que se miden comúnmente se han identificado en el LCR, lo que demuestra la falta de un límite superior para la exclusión del tamaño molecular por parte de las barreras sanguíneas del LCR.⁽⁴¹⁾

Teoría de la difusión molecular/flujo del líquido cefalorraquídeo

A velocidad de flujo (V_F) reducida del LCR se inducen concentraciones aumentadas de proteínas (el flujo molecular aumenta, es decir, más moléculas por unidad de tiempo difunden de la sangre al LCR) en el LCR y en el tejido del sistema nervioso, debido al intercambio de volumen disminuido y es seguida por un cambio en los gradientes de concentración del LCR en sangre con un flujo molecular inicialmente creciente de proteínas hacia el LCR sin cambios en estructuras relacionadas con la barrera hematoencefálica. Este mecanismo es relevante para las variaciones patológicas de la tasa de flujo del LCR. Si el flujo de LCR disminuye con un aumento subsiguiente de Q , el valor de dc / dx cambia con el tiempo.

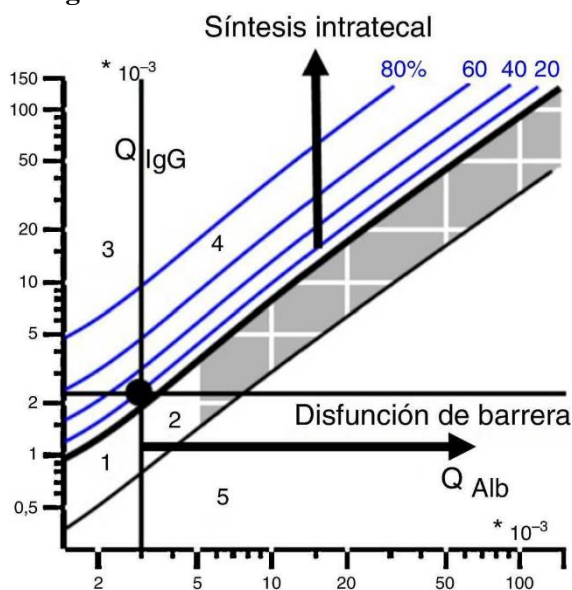
El reibergrama o gráfica de las razones de Reiber, confirma su aceptación sobre la base de esta teoría, basando su fundamento en la primera y segunda ley de la difusión de Fick.⁽³⁸⁾

Representa la mejor manera de caracterizar la función de la barrera hematoencefálica-líquido cefalorraquídeo y la síntesis intratecal de las inmunoglobulinas a partir de suero y LCR pareados (figura 1). Este método es una herramienta útil para el diagnóstico de enfermedades donde se encuentre implicado el SNC.⁽⁴²⁾

Zonas del reibergrama: (figura 1)

- 1: No tiene síntesis intratecal.
- 2: Disfunción de barrera sin síntesis intratecal.
- 3: Síntesis intratecal sin disfunción de barrera hematoencefálica.
- 4: Síntesis intratecal con disfunción de barrera hematoencefálica.
- 5: Sin significación biológica, lo que quiere decir un error analítico.

Figura 1. (42)



El incremento de la difusión molecular es la causa de la disminución no lineal de la V_F del LCR dada por la función de barrera sangre (BS)-LCR. (43) (44)

El flujo molecular, también aumenta al aumentar las concentraciones de proteína del LCR: una mayor concentración de proteína del LCR debe llevar a un aumento de la concentración de proteína en el tejido. La segunda ley de difusión de Fick se aplica en lugar de la primera ley de Fick. (44)

Muchas enfermedades neurológicas están acompañadas por un aumento de las concentraciones de proteínas en el líquido cefalorraquídeo.

La transferencia de proteínas de la sangre al LCR es un proceso controlado por difusión, mediante el cual se establecen los gradientes de concentración dependientes del tamaño molecular. (23)

Como consecuencia de ambas influencias de la V_F del LCR, la concentración proteica del LCR en un momento dado depende no linealmente de la V_F del LCR. Esta relación no lineal entre la V_F del LCR y la concentración proteica del LCR describe cuantitativamente el incremento del contenido proteico del LCR.

En el ser humano se observa un incremento continuo de la concentración proteica en el LCR. Este incremento dependiente de la edad podría explicarse por la disminución de la V_F del LCR, de 0,4 mL/min en los jóvenes hasta 0,19 mL/min en ancianos.

En esta teoría, el término 'disfunción de la BS-LCR' funcionalmente incluye el flujo del LCR, por lo que puede reemplazarse por el incremento de la concentración proteica del LCR y como disminución de la V_F del LCR. Una disfunción funcional de la BS-LCR se relaciona con un flujo del LCR que varía y, subsecuentemente, varía el gradiente proteico en el tejido en el SNC, junto a la variación del flujo neto de moléculas para las proteínas. Estos aspectos son comunes a una función de BS-LCR normal y a la disfunción, esta última, caracterizada por una gradual disminución de la V_F del LCR.

Esta teoría explica que un aumento de la razón de albúmina no significa un cambio morfológico en las estructuras de las barreras. El cambio en la V_F puede considerarse como el principal modulador de la concentración de las proteínas en el LCR en enfermedades caracterizadas por una disfunción de la BS-LCR. [\(38\)](#)

7 CONCLUSIONES

La importancia de esta vía de administración y sus usos potenciales no se correlacionan con la escasa bibliografía publicada.

Además no encontramos un protocolo del método de administración intratecal.

La dinámica del LCR es de suma importancia, entre otras razones, por el impacto que tiene sobre la PIC, y ésta a su vez, sobre la evolución y desenlace de muchos pacientes. Esta dinámica depende principalmente de la formación, circulación y reabsorción del LCR, el cual podemos dañar con una mala administración, un mal diluyente o una sustancia que dañe las propiedades del LCR.

La mayor parte de las patologías afectan a la velocidad de flujo y reabsorción y estas pueden ser fácilmente alteradas.

Además, otros factores importantes en este sentido son el volumen sanguíneo intracraneal y función de la BHE, por la participación que tienen en la formación del líquido cefalorraquídeo y por la protección del mismo.

Muchos fármacos pueden interferir en la dinámica del LCR, modificando su formación o reabsorción del fluido. Estos efectos pueden ayudar a controlar la PIC de algunas patologías o pueden agravar e incluso causar estas patologías.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Whiteside JA, Philips FS, Dargeon HW. Intrathecal Amethopterin in Manifestations of Leukemia Neurological.
2. Methotrexate L. Involvement with Intrathecal. 2019;1(1).
3. Mckelvey M. MENINGEAL INVOLVEMENT WITH METASTATIC. :18–22.
4. Mtx IT. (1) 500. 2017;34(3).
5. With I. in Childhood. 2019;1.
6. Ziegler JL. Intrathecal Chemotherapy in Burkitt 's Lymphoma. 1971;(August 1969):508–12.
7. Bennett G, Sullivan P. Combination Intrathecal Leukemia: Two. 2019;50(3).
8. Therapy SI, Kim S, Kim DJ, Geyer MA, Howell SB. Multi vesicular Liposomes Containing 1- ^ -D-Arabinofuranosylcytosine for. 1987;3935–7.
9. Yoshida TK, Beuls E, Shimizu K, Koulousakis A, Sturm V. Intrathecal chemotherapy with ACNU for meningeal gliomatosis. 1992;1004.
10. Adamson PC, Balis FM, Arndt CA, Holcenberg JS, Narang PK, Murphy RF, et al. Intrathecal 6-Mercaptopurine : Pharmacokinetic Study Preclinical Pharmacology , Phase I / II Trial , and. 1991;
11. Oshiro EM, Viola J, Mueller N. Intrathecal Gene Therapy for Malignant Leptomeningeal Neoplasia '. 1994;
12. Sampson JH, Archer GE, Villavicencio AT, Mclendon RE, Friedman AH, Bishop WR, et al. Treatment of Neoplastic Meningitis with Intrathecal Temozolomide 1. 1999;5(May):1183–8.
13. Laufman LR, Forsthoefel KF. Use of Intrathecal Trastuzumab in a Patient with Carcinomatous Meningitis. Clin Breast Cancer 2001;2(3):235. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1526-8209\(11\)70419-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1526-8209(11)70419-0)
14. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID FACULTAD DE MEDICINA Departamento de Medicina. 2013;
15. Jones AR, Shusta E V. Expert Review Blood – Brain Barrier Transport of Therapeutics via Receptor-Mediation. 2007;24(9).
16. Simon MJ, Iliff JJ. Biochimica et Biophysica Acta Regulation of cerebrospinal fluid (CSF) flow in neurodegenerative, neurovascular and neuroinflammatory disease 2016;1862:442–51.
17. Pui CH, Thiel E. Disease in Hematologic Malignancies :YSONC. 2009;36(4):S2–16. Available from:<http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.05.002>

18. Vora A, Andreano A, Pui C, Hunger SP, Schrappe M, Moericke A, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. 2019;34(9).
19. Díaz-carrasco MS. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal. 2017;41(1):105–29.
20. Cabrera-Maqueda JM, Fuentes Rumí L, Valero López G, Baidez Guerrero AE, García Molina E, Díaz Pérez J, et al. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central. Antibiot Diffus to Cent Nerv Syst 2018;31(1):1–12. Available from:<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=128300375&lang=es&site=eds-live&scope=site&custid=s4608367>
21. Pascual-garvi JM, González-llanos F, Prieto-arribas R, Cerdán S, Roda JM. La barrera hematoencefálica: desarrollo de una estructura que permite la heterogeneidad funcional del sistema nervioso central. 2004;38(6):565–81.
22. Pardridge WM, Angeles L. BLOOD-BRAIN BARRIER DRUG TARGETING : THE FUTURE OF BRAIN DRUG DEVELOPMENT. 2015;(April 2003).
23. Felgenhauer K. Protein Size and Cerebrospinal Fluid Composition. 1974;1164:1158–64.
24. Manuscript A. NIH Public Access. 2010;(Goldmann 1913):235–58.
25. Pérez-Neri I, Aguirre-Espinosa AC. Dinámica del líquido cefalorraquídeo y barrera hematoencefálica. Arch Neurocienc 2015;20(1):60–4. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2015/ane151g.pdf>
26. Ruiz MM. Líquido cefalorraquídeo: función en la salud y la enfermedad .
27. Atsumae MM, Ato OS, Irayama AH, Ayashi NH, Akizawa KT, Tsumi HA, et al. between Cerebrospinal Fluid and Interstitial Fluid May Contribute to Maintenance of Homeostasis in the Central Nervous System. 2016;
28. Olmos-jiménez R, Díaz-carrasco MS. Original breve. 2017;41.
29. Luján GG, Bautista SC, Arenas MO, Poy MJC, Albert EH. Dosificación de fármacos en administración cerebrospinal. 2005;29:185–90.
30. Lemos ML De, Hamata L, Waterhouse DN, Island V, Authority H. Evaluation of osmolality and pH of various concentrations of methotrexate, cytarabine , and thiotepa prepared in normal saline , sterile water for injection, and lactated Ringer's solution for intrathecal administration. 2008;(October).
31. Lcr E, Lcr E. Administración de quimioterapia intratecal Administración de quimioterapia intratecal. :1–2.
32. Pardridge WM. Drug transport in brain via the cerebrospinal fluid. 2011;i:2–5.

33. Hamata L, Jennings S, Thiessen B, Smith S, Waterhouse D. Evaluation of osmolality and pH of various concentrations of methotrexate , cytarabine , and thiotepa prepared in normal saline , sterile water for injection , and lactated Ringer's solution for intrathecal administration. 2009;45–52.
34. Nau R, So F. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid / Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections *PHYSIOLOGY OF THE EXCHANGE OF DRUGS BETWEEN BLOOD AND THE DIFFERENT*. 2010;23(4):858–83.
35. Pharmacology C. Elliotts B ® Solution *MOLECULAR*.
36. Ficha técnica ringer lactato. Fecha de la primera autorización: 16 de marzo de 1963 Fecha última revalidación: Diciembre de 2008 AEMPS .
37. Ficha técnica cloruro de sodio. Aprobado en Marzo de 2012 AEMPS.
38. Dorta-contreras AJ. Teoría de la difusión molecular/flujo del líquido cefalorraquídeo. 2016;(January 2004).
39. Padilla-docal B, Rey AR-, Bu-coifu-fanego R. *LA SÍNTESIS INTRATECAL DE C3c*. 2006;64(February):585–8.
40. Fishman RA, Ransohoff J, Elliott F. Factors Influencing the Concentration Gradient of Protein in Cerebrospinal Fluid Find the latest version : 1958;37(10):1419–24.
41. Thompson EJ, Keir G. Laboratory investigation of cerebrospinal fluid proteins. 2015;
42. Garcia-rivero AA, Gonzalez-argote J, Pedro J, Larrarte M, Margarita I, González I, et al. Article in press. 2017;2017–20.
43. Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. 1987;163:319–28.
44. Ns J. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) - a concept common to normal blood -CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. 1994;122(1094).