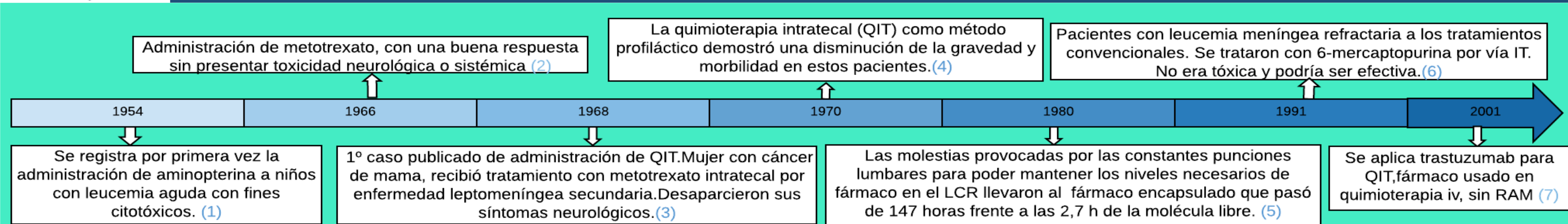




Propiedades físicas del líquido cefalorraquídeo y su dificultad de acceso a través de administración intratecal

Silvia Alejandra Monfort Sánchez



INTRODUCCIÓN

BARRERA HEMATOENCEFALICA

No podemos considerar el sistema nervioso central (SNC) como un espacio único. 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). Si la molécula se encuentra en LCR, puede difundir libremente hasta el espacio intersticial. (8)

Es imprescindible para el correcto funcionamiento del SNC, mantener la homeostasis, estabilidad del medio extracelular del SNC y en la protección frente a los agentes tóxicos y patógenos. (8) (9)

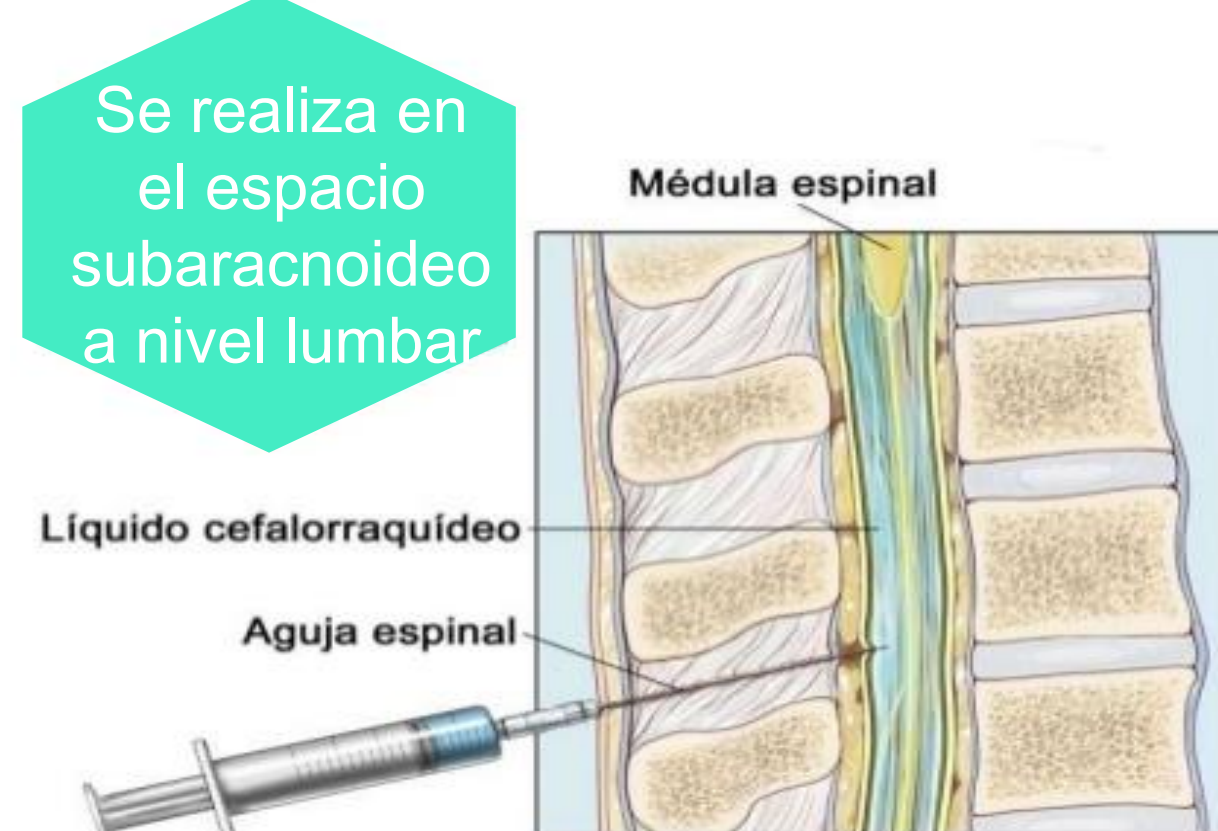


ADMINISTRACIÓN INTRATECAL

La BHE es impermeable al paso de los fármacos quimioterápicos, lo que convierte al SNC en un lugar con difícil acceso y un lugar idóneo para las células neoplásicas.

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

Esta forma de administración es necesaria, para alcanzar concentraciones terapéuticas en el SNC. (10)



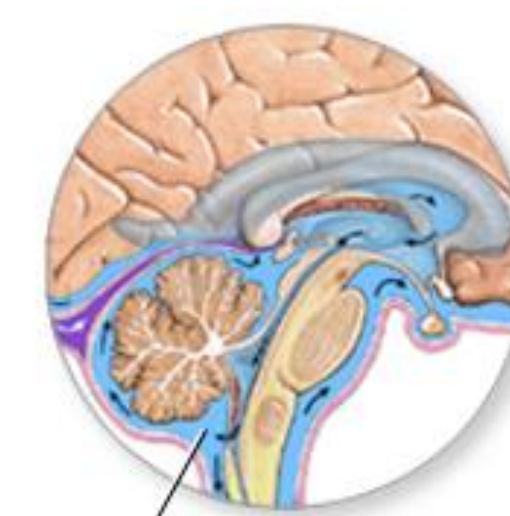
LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El líquido cefalorraquídeo (LCR) incoloro que baña las superficies externas del encéfalo y la médula espinal protegiéndolos y actuando como amortiguador. Realiza funciones de nutrición y transporte de sustancias del metabolismo cerebral.

Proporciona el medio más adecuado para la supervivencia y correcto funcionamiento central. (11)

Las soluciones que accedan al LCR pueden influir en su velocidad de flujo (V_F) y por lo tanto en la concentración de proteínas en el mismo lo que conlleva a una capacidad de modificar las características adecuadas del LCR.

La concentración de un fármaco en el LCR está estrechamente relacionada con la que alcanza en líquido intersticial del parénquima cerebral, al no existir una barrera limitante entre ambas. (8)



DISCUSIÓN

En términos generales, las soluciones deberán ser: (12)

- Estéres y apirógenas.
- Libres de partículas sólidas.
- Isoosmóticas con el LCR.
- Con un pH próximo al del LCR.
- Sin conservantes.

Tabla 1: 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
ELLIOTT 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

DIFUSIÓN DE PROTEÍNAS AL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

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.

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

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

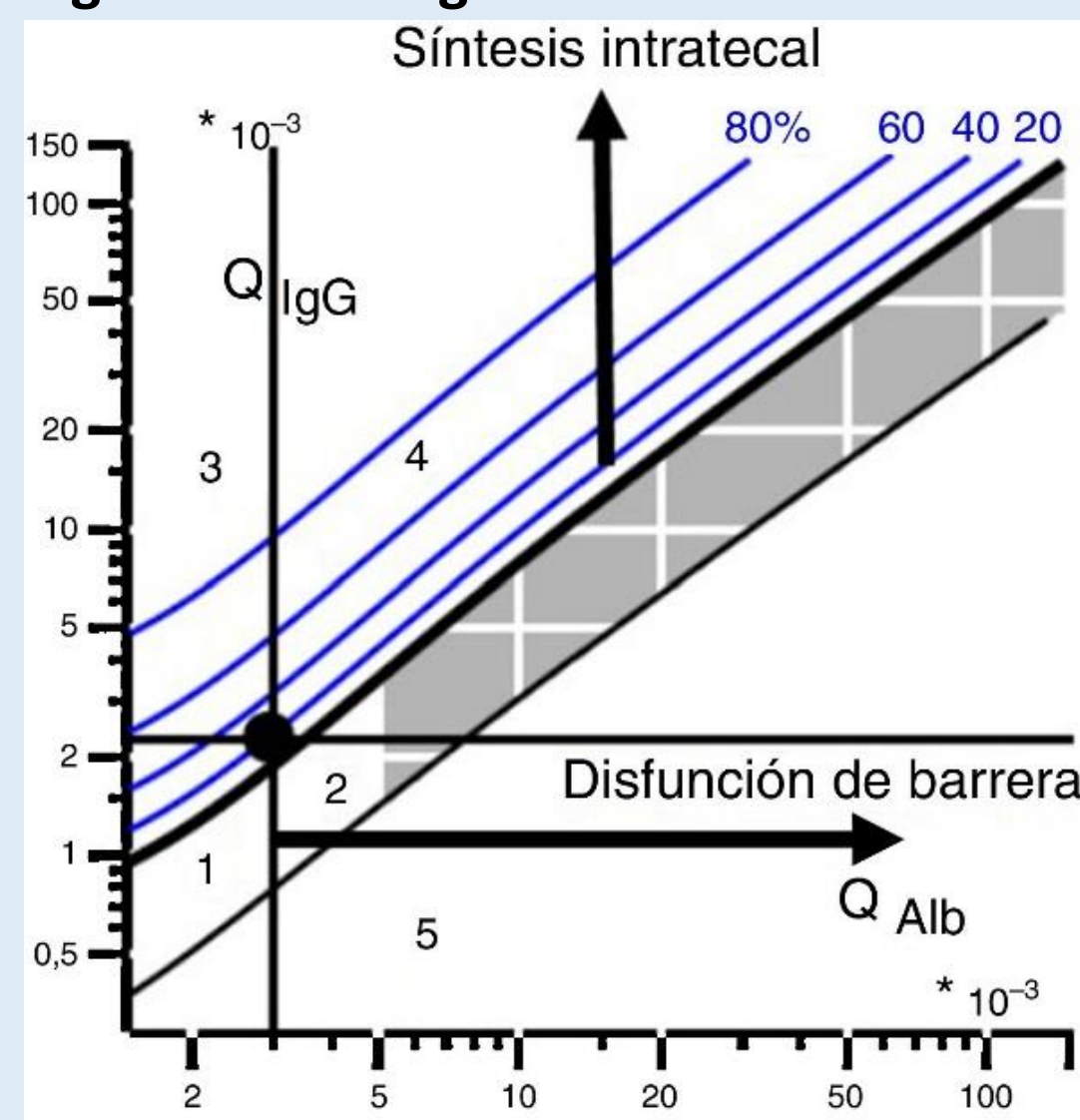
El gradiente de concentración dc/dx depende de la distancia de BS/LCR y de la concentración actual en el LCR, influido a su vez por la velocidad de flujo (V_F) del LCR.

Si el flujo de LCR disminuye, con incremento de Q , el valor de dc/dx cambia con el tiempo: (13)

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

TEORÍA DE LA DIFUSIÓN MOLECULAR/FLUJO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Figura 1: Reibergrama



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. (13)

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. (14)

Zonas del Reibergrama:

- 1: No tiene síntesis intratecal.
- 2: Disfunción de barrera sin síntesis intratecal.
- 3: Síntesis intratecal sin disfunción de barrera.
- 4: Síntesis intratecal con disfunción de barrera.
- 5: Sin significación biológica (error analítico).

CONCLUSIÓN

- La dinámica del líquido cefalorraquídeo (LCR) es de suma importancia, entre otras razones, por el impacto que tiene sobre la presión intracraneal (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.
- 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.
- La administración de fármacos por vía intratecal es un procedimiento altamente especializado. La toxicidad del uso de estos fármacos supone un riesgo alto 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 o incluso entre los diferentes hospitales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mtx IT. (1) 500. 2017;34(3).
2. Methotrexate L. Involvement with Intrathecal. 2019;1(1).
3. Mckelvey M. MENINGEAL INVOLVEMENT WITH METASTATIC. :18-22.
4. With I. in Childhood. 2019;1.
5. Therapy SI, Kim S, Kim DJ, Geyer MA, Howell SB. Multi vesicular Liposomes Containing 1-D-Arabinofuranosylcytosine for. 1987;3935-7.
6. 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.
7. Laufman LR, Forsthoefel KF. Use of Intrathecal Trastuzumab in a Patient with Carcinomatous Meningitis. Clin Breast Cancer 2001;2(3):235.
8. 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.
9. Díaz-carrasco MS. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal. 2017;41(1):105-29.
10. Pérez-Neri I, Aguirre-Espinosa AC. Dinámica del líquido cefalorraquídeo y barrera hematoencefálica. Arch Neurociencia 2015;20(1):60-4.
11. Ruiz MM. Líquido cefalorraquídeo: función en la salud y la enfermedad.
12. Pharmacology C. Elliotts B @ Solution MOLECULAR.
13. Dorta-contreras AJ. Teoría de la difusión molecular/flujo del líquido cefalorraquídeo. 2016;(January 2004).
14. Padilla-docal B, Rey AR-, Bu-coifui-fanego R. La síntesis intratecal de C3c. 2006;64(February):585-8.