

# Dinámica del líquido cefalorraquídeo y barrera hematoencefálica

Iván Pérez-Neri<sup>1</sup>, Ana Cristina Aguirre-Espinosa<sup>2</sup>

## RESUMEN

El líquido cefalorraquídeo (LCR) representa 10% del volumen intracraneal. Protege al cerebro y médula espinal; transporta nutrientes y metabolitos, además de favorecer la distribución de fármacos cuyo blanco terapéutico es el sistema nervioso central. El LCR es producido principalmente por plexos coroideos y reabsorbido en las vellosidades aracnoideas. Su secreción está asociada al transporte de iones y agua a nivel de las barreras hematoencefálica y sangre-LCR. Su circulación está relacionada con la frecuencia cardíaca y respiratoria. Del equilibrio entre estos procesos depende la presión intracraneal (PIC), que puede verse alterada en muchas patologías. Los cambios en la dinámica del LCR pueden compensarse fisiológicamente; sin embargo, muchos fármacos (anestésicos) pueden interferir con ella. Estos mecanismos deben ser tomados en cuenta para evitar efectos adversos durante la administración de dichos fármacos, pero también pueden ser considerados para corregir alteraciones en la PIC en diferentes enfermedades.

**Palabras clave:** anestésicos, presión intracraneal, metabolismo cerebral, espacio subaracnoideo.

## Cerebro spinal fluid dynamics and the blood-brain barrier

## ABSTRACT

Cerebrospinal fluid (CSF) accounts for 10% of intracranial volume. It protects the brain and the spinal cord; it also carries nutrients and metabolites and facilitates the distribution of central nervous system acting drugs. CSF is mainly produced by the choroid plexuses and resorbed by the arachnoid villi. Its secretion is associated with the transport of ions and water at the blood-brain and blood-CSF barriers. Its circulation is related to cardiac and respiratory frequencies. Intracranial pressure (ICP) is dependent on those processes and it is affected in several pathologies. The changes in CSF dynamics may be physiologically compensated; however, many drugs (such as anesthetics) may alter those dynamics. Those mechanisms should be taken into account to avoid adverse effects during drug administration, but they may also be considered to manage ICP alterations in several disorders.

**Key words:** anesthetics, intracranial pressure, brain metabolism, subarachnoid space.

**E**l líquido cefalorraquídeo (LCR) es uno de los tres principales elementos que contiene el cráneo y contribuye con 10% del volumen intracraneal. La capacidad total de la cavidad cerebroespinal en el adulto es de 1,600 a 1,700 ml<sup>1,2</sup>. El volumen de LCR varía de 50 a 70 ml en lactantes, hasta 75 a 270 ml en el adulto<sup>3,7</sup> dividido entre el sistema ventricular (25%), canal espinal (20 a 50%) y espacio subaracnoideo (25 a 55%)<sup>3,7</sup>. Por su parte, el volumen del fluido en el intersticio cerebral se estima en 100 a 300 ml<sup>3</sup>. El volumen del LCR no es

constante, pero sufre variaciones por diferentes motivos; puede reducirse por cambios fisiológicos en hiperventilación

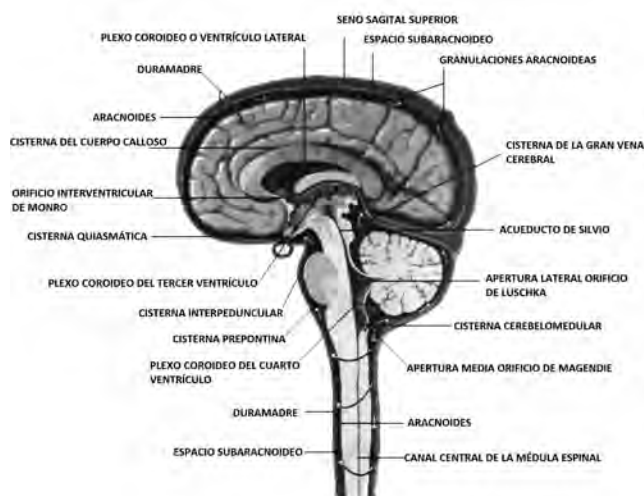
Recibido: 11 de septiembre 2014. Aceptado: 30 de septiembre 2014

<sup>1</sup>Departamento de Neuroquímica. <sup>2</sup>Servicio de Neuroanestesiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Iván Pérez-Neri. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877. Col La Fama. 14269 México, D.F. E-mail: ivanperezneri@hotmail.com

o compresión abdominal, en 10 y 28%, respectivamente<sup>6</sup>. Por otro lado, el volumen de sangre dentro de la cavidad craneal se estima en 75 a 150 ml<sup>3,5</sup>, volumen que puede ser igual o menor al LCR.

Respecto a sus funciones, el LCR ejerce efecto protector tanto al cerebro como a la médula espinal, ya que mantiene a la masa encefálica en suspensión para disminuir su peso de 1,400 en el aire a 50 g cuando está suspendida<sup>2,4,7</sup>. Además, realiza funciones de nutrición y transporte de sustancias del metabolismo cerebral<sup>2,3</sup>.

El LCR envuelve al tejido nervioso, se mantiene en movimiento alrededor de él. La circulación de este fluido se lleva a cabo a través de cisternas y su absorción a nivel de senos venosos<sup>4</sup>. En 1875, los suecos Ernst Key y Magnus Retzius mostraron que el LCR se forma en los plexos coroideos (PC), circula a través del sistema ventricular y se reabsorbe en las granulaciones aracnoideas<sup>8</sup> (figura 1).



**Figura 1.** Circulación del LCR.

El flujo del LCR ocurre de los ventrículos laterales al tercero por el foramen de Monro, y al cuarto por el acueducto de Silvio; de aquí, puede salir por el agujero de Magendie (medial) o foramen de Lushka (lateral) hacia la cisterna magna<sup>3,6</sup> (figura 1). Este movimiento ocurre de manera pulsátil impulsado por sístole cardíaca, inhalación respiratoria y, en menor proporción, por el movimiento de los cilios de células endoceliales. La intensidad de estos pulsos de LCR forma un gradiente rostro-caudal: en promedio 60% menor a nivel lumbar respecto a los ventrículos, lo que facilita el desplazamiento del fluido<sup>5</sup>. Por estas diferencias en el flujo del LCR, su velocidad no es uniforme, de modo que son más altas del fluido, se alcanzan en la parte baja del cuarto ventrículo<sup>3</sup>.

Además de estos compartimentos, el LCR puede fluir en otros sitios anatómicos como oído interno<sup>6</sup>. Uno de los factores que determina el movimiento del LCR es su producción en un punto específico del sistema nervioso central (SNC), lo que desplaza al resto de fluido en una sola dirección.

*Producción del LCR*

El LCR es producido principalmente por los PC, el 10 y 30% del fluido proviene del líquido intersticial cerebral<sup>3,7</sup>. La secreción del LCR resulta de un bombeo constante de Na<sup>+</sup>; para intercambio de iones, hay muchos transportadores en la superficie adluminal y luminal de las células endoceliales que secretan Na<sup>+</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y Cl<sup>-</sup>. La bomba de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> en la membrana apical de las células coroideas regula la concentración intracelular de Na<sup>+</sup>, y de forma secundaria aumenta el transporte activo de este ion para permitir el intercambio de Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> y cotransporte de Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>. La función principal del antiporte Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> y la bomba Cl<sup>-</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> es regular el pH intracelular. El HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> intracelular, por su parte, es generado en la hidratación del CO<sub>2</sub> por la anhidrasa carbónica.

**Tabla 1.** Influencia de algunos anestésicos sobre secreción y reabsorción del LCR. Vf: velocidad de formación; Ra: resistencia a la absorción.

Fármaco	Efecto sobre la Vf	Efecto sobre la Ra
Desflurano	Aumenta	No reportado
Enflurano	Aumenta	Aumenta
Etomidato	Disminuye	Disminuye
Flumazenil	Sin cambios	Aumenta
Halotano	Disminuye	Aumenta
Isoflurano	Sin cambios	Disminuye
Ketamina	Sin cambios	Aumenta
Midazolam	Disminuye	Aumenta
Óxido nitroso	Sin cambios	Sin cambios
Pentobarbital	Sin cambios	Sin cambios
Propofol	Sin cambios	Sin cambios
Sevoflurano	Disminuye	No reportado
Tiopental	Disminuye	Disminuye o aumenta

Dos terceras partes del volumen del LCR se producen mediante secreción activa en PC situados en ventrículos, principalmente en los laterales. La capa endimaria de ventrículos secreta cantidades adicionales de LCR; una cantidad pequeña proviene del cerebro desde los espacios perivascuales, de los cuales pasa a la cisterna magna y de allí al espacio subaracnoideo.

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<sup>4,6,7</sup>. Esta velocidad permite reponer el volumen total de LCR 4 veces al día<sup>7</sup>, su recambio total ocurre en 5 a 7 hs<sup>2,4</sup>. Los PC pueden producir LCR a una tasa de 0.21 ml/min/g tejido, la que es mayor a la de cualquier otro epitelio secretor<sup>3</sup>.

La secreción del LCR varía en forma circádica, siendo las primeras horas de la mañana en las que se produce la mayor cantidad del fluido<sup>6</sup>. Puede ser inhibida por esteroides, acetazolamida, diuréticos y temperaturas bajas<sup>3</sup>; también es inhibida por inervación simpática a través de la activación de receptores adrenérgicos  $\beta 2^7$ , por lo que es posible que los bloqueadores de dichos receptores aumenten la secreción del LCR.

Adicionalmente, el aumento de la presión intracraneal (PIC) puede reducir la secreción del LCR al disminuir el flujo sanguíneo a nivel de los PC<sup>3</sup>, aunque la formación del fluido se mantiene relativamente constante en un rango de 0 a 200 mmH<sub>2</sub>O<sup>7</sup>.

La producción de LCR puede aumentar en caso de papilomas de los PC, o en caso de alcalosis metabólica o respiratoria; así como por hipotermia<sup>4</sup>. A pesar de todo lo anterior, la producción del LCR no se ve alterada en muchas condiciones patológicas<sup>6</sup> que con más frecuencia resultan de cambios en la circulación o reabsorción del fluido.

#### Reabsorción del LCR

El LCR se reabsorbe principalmente a nivel de los senos venosos y vellosidades aracnoideas. Su tasa máxima de reabsorción es 1.5 ml/min; a nivel del canal espinal, la reabsorción puede ocurrir a 0.11-0.23 ml/min, la que aumenta con el ejercicio.

En los senos venosos, sobre todo el superior, su reabsorción ocurre en forma pasiva, dependiente del gradiente de presión del espacio subaracnoideo y de los mismos senos (diferencial de presión de 5-7 mmHg), además del drenaje linfático y endolinfa, requiere un mínimo de 20 mmH<sub>2</sub>O para ocurrir. El LCR también puede reabsorberse en los PC<sup>7</sup>, aproximadamente el 25%, a nivel espinal<sup>3,7</sup>.

La presión del LCR está regulada, casi por completo, mediante su absorción a través de vellosidades aracnoideas; éstas actúan como válvulas, lo que permite

que el LCR pase hacia el torrente sanguíneo cuando su presión es mayor a 1.5 mmHg respecto a la sangre en los senos venosos<sup>3,7</sup>; su tasa de reabsorción no depende de la composición del fluido<sup>7</sup>.

En sujetos sanos, la velocidad de reabsorción del LCR se encuentra ajustada a su tasa de síntesis, para mantener constante la PIC<sup>7</sup>.

#### 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<sup>5</sup>.

La presión del LCR varía de acuerdo a la posición en la que se encuentre el sujeto. En posición de desendente, se acepta en el adulto una presión de apertura de 18 a 20 cm LCR y 25 como límite superior<sup>5</sup>. También varía por la edad: su valor normal es de 1.5 a 8 cm LCR en recién nacidos y de 4 a 8 cm; LCR en menores de 6 años. En un adulto, la presión del LCR en la cisterna magna es de 0 a 12 cm LCR (incluso puede presentar valores negativos) y de -5 a 8 cm; LCR en los ventrículos. En posición de decúbito lateral, la presión normal es de 6 a 18 cm; LCR. En algunos estados patológicos (tumor cerebral, hemorragia subaracnoidea e hidrocefalia), la circulación del LCR se obstruye produciendo aumento de la presión del LCR y consecuentemente de la PIC<sup>4,9</sup>.

La circulación del LCR puede modificarse para compensar cambios en la PIC. Inicialmente, puede desplazarse del compartimiento intracraneal al espacio subaracnoideo<sup>5,7</sup>; además, 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<sup>5</sup>.

La presión del LCR está regulada por respiración; baja durante la inhalación y sube en la exhalación, lo que se acentúa si la respiración es profunda, quizás al modificar el diámetro de las arterias y, con éste, el volumen sanguíneo cerebral<sup>5</sup>.

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.

#### Alteraciones farmacológicas en la dinámica del LCR

*Efecto de los anestésicos:* velocidad de formación (Vf) del LCR disminuye con halotano (1 CAM), aunque no tiene efecto a 0.8%, por lo que la persistencia de PIC elevada tras cesar su administración se atribuye a la dis-

minución de su absorción. Otros anestésicos que pueden reducir la Vf son sevoflurano, etomidato (2.58 a 3.44 mg/kg/h), tiopental (18 a 24 mg/kg/h) y midazolam (2 mg/kg/h). Contrario a ellos, algunos fármacos aumentan la Vf del LCR, como desflurano y enflurano<sup>2,4,10</sup>. El isoflurano, óxido nitroso (66%), ketamina (40 mg/kg/h), etomidato (0.86 mg/kg seguido por 0.86 a 1.72 mg/kg/h), tiopental (6 a 12 mg/kg/h), pentobarbital, propofol (12 a 48 mg/kg/h), midazolam (0.5 a 1.5 mg/kg/h) y el flumazenil, no tienen efecto sobre la secreción del LCR<sup>2,4,10,11</sup>.

La resistencia a la absorción (Ra) del LCR también puede ser alterada por algunos fármacos, como halotano (1 CAM) y sevoflurano. El isoflurano (1 CAM), etomidato (2.58 a 3.44 mg/kg/h) y tiopental (18 a 24 mg/kg/h), disminuyen la Ra. Los anestésicos que aumentan la Ra son enflurano, ketamina (40 mg/kg/h), tiopental (6 a 12 mg/kg/h), midazolam (0.5 a 2 mg/kg/h) y flumazenil (2.5 µg/kg). El óxido nitroso (66%), etomidato (0.86 a 1.72 mg/kg/h), pentobarbital, propofol (12-48 mg/kg/h) y flumazenil (160 µg/kg), no tienen efecto sobre la absorción del LCR<sup>2,4,10,11</sup>.

Más allá del efecto de los anestésicos, la dinámica del LCR puede verse afectada por otros fármacos comunes en la práctica clínica.

#### *Efecto de otros fármacos*

Algunos fármacos de diferentes tipos, pueden alterar la secreción o reabsorción del LCR. La Vf del fluido puede verse reducida en más del 50% por efecto de la metazolamida. De forma similar, la acetazolamida disminuye la secreción del LCR hasta un 50% al causar constricción arterial en los PC y disminuir el flujo sanguíneo de éstos. Algunas combinaciones de estos fármacos pueden ser más potentes; se ha reportado que la administración de acetazolamida y ouabaina reduce la Vf en 95%<sup>4,11</sup>.

Por otro lado, algunos fármacos alteran la secreción del LCR al interferir con el intercambio iónico. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica reducen la Vf al disminuir la síntesis de  $\text{HCO}_3^-$  y, a partir de eso, la secreción del fluido. Por su parte, los diuréticos como el ácido etacrínico disminuyen la Vf quizás por inhibición en el intercambio de  $\text{Na}^+$  por  $\text{K}^+$  o  $\text{H}^+$  en el extremo abluminal de la célula. En el caso de espirolactona y amilorida, disminuyen la Vf quizás al impedir la entrada de  $\text{Na}^+$  a la célula, mientras que la furosemida lo hace por reducción del transporte de cloruro<sup>4,11</sup>.

Los glucocorticoides sintéticos también tienen efecto a este nivel; la dexametasona disminuye en 50% la Vf, presumiblemente por inhibición de ATPasa de  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ , mientras que la metilprednisolona reduce la Ra.

La teofilina incrementa la Vf quizás por inhibición de fosfodiesterasa, provocando elevación del AMPc y estimulación de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ; los inhibidores de esta bomba, como la ouabaina, tienen el efecto contrario<sup>4,11</sup>.

Los iones, por sí mismos, también modifican la dinámica del LCR. El NaCl 3% (100 mg/kg seguido por 34 mg/kg/h) disminuye la Vf en 30% e incrementa la Ra. La dosis de 300 mg/kg seguida de 70 mg/kg/h también disminuye la Vf en la misma proporción, pero no altera la Ra<sup>4,11</sup>.

Los fármacos que tienen efecto osmótico también pueden alterar la dinámica del LCR. El manitol disminuye la Vf por reducción de la secreción del fluido en los PC y en el flujo del líquido intersticial al compartimento del LCR; sin embargo, estos efectos son dependientes de la dosis del fármaco: 0.75 g/kg incrementan la Ra sin alterar la Vf, mientras que 2.0 g/kg disminuyen la Vf (cerca de 50%) sin alterar la Ra<sup>11</sup>. Por último, la vasopresina disminuye la Vf por constricción de vasos coroidales, mientras que succinilcolina y vecuronio no alteran la Vf o la Ra<sup>4,11</sup>.

Debido a que la dinámica del LCR está relacionada estrechamente con el transporte de agua y solutos hacia dentro y fuera del SNC, la barrera hematoencefálica (BHE) y la de sangre-LCR (BSL) también tienen un papel crucial en la regulación de estos procesos.

#### *Barrera hematoencefálica*

La fisiología del SNC requiere un control preciso sobre el movimiento de sustancias hacia dentro y fuera del mismo. Esto se logra a través de la compartimentalización generada por la existencia de barreras biológicas; las dos principales son las que separan a la sangre del líquido intersticial cerebral (BHE) y la que se encuentra entre la sangre y LCR (BSL)<sup>3</sup>. Estas barreras cumplen tres funciones principales; regular el equilibrio iónico, facilitar el transporte de nutrientes al SNC y evitar la entrada de moléculas potencialmente tóxicas<sup>12</sup>. En un adulto, la BHE representa una superficie estimada en 20 metros cuadrados<sup>3</sup>.

Parte de la BHE está formada por una de las meninges, la aracnoides, la cual presenta una capa de células estrechamente empaquetadas con muchas uniones estrechas. A nivel de la pía hay pocas de estas uniones, por lo que no contribuye mucho a formar la BHE<sup>3</sup>.

Esta barrera realiza una función crucial para el control del volumen intracraneal a través del transporte de iones y agua. Esto ocurre por dos mecanismos principales; por un lado, dado que todos los iones se encuentran solvatados en una solución (como cualquier molécula cargada eléctricamente), su desplazamiento involucra



necesariamente el transporte simultáneo de moléculas de agua; por otro lado, la BHE presenta canales para moléculas de agua, acuaporinas, que facilitan su redistribución entre compartimentos, independientemente del transporte de iones<sup>12</sup>.

El espacio entre células epiteliales de los PC se encuentra sellado por uniones intercelulares; estas uniones forman la BSL, la cuál es 10 veces más permeable que la BHE<sup>3</sup>. Esta barrera se localiza a nivel de los PC y meninges, mientras que la BHE se localiza en el epitelio vascular de todo el SNC, excepto por órganos circunventriculares (eminencia media, neurohipófisis, glándula pineal, *organum vasculosum* de lámina terminalis, órgano subfornical, área postrema y PC)<sup>6,12</sup>.

La BSL cuenta con maquinaria bioquímica (peptidasas) que limita el paso de proteínas. Asimismo, existen a nivel del plexo coroideo sistemas de transporte específicos para ciertas moléculas; algunos de ellos utilizan ATP para movilizar iones como sodio, cloruro y bicarbonato<sup>3,12</sup>. A través de estos mecanismos, la dinámica del LCR también está regulada a nivel de la BHE y la BSL.

### CONCLUSIONES

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; sin embargo, la mayor parte de las patologías afectan a las dos últimas. Adicionalmente, otros factores importantes en este sentido son el volumen sanguíneo intracraneal, función de la BHE y BSL, por la participación que tienen en la formación del fluido.

Muchos fármacos pueden interferir en la dinámica del LCR, modificando su formación o reabsorción del flui-

do. Estos efectos pueden ayudar a controlar la PIC en algunas patologías, pero también, en el caso de los anestésicos, pueden interferir en el manejo quirúrgico de los pacientes.

Por todas estas razones, es prioridad para el neuroanestesiólogo conocer el funcionamiento de estos procesos para poder mantener su control, o restaurarlo cuando se haya perdido.

### REFERENCIAS

1. Rangel-Castillo L, Robertson CS. Management of intracranial hypertension. *Crit Care Clin* 2006; 22:713-32.
2. Torres-Morera LM. *Tratado de anestesia y reanimación*. Madrid: Arán Ediciones, 2001.
3. Brodbelt A, Stoodley M. An anatomical and physiological basis for CSF pathway disorders. En Malluci C y Sgouros S, editores. *Cerebrospinal fluid disorders*. Atenas: Informa Healthcare, 2010.
4. Cottrell J. *Anestesia y neurocirugía*. Madrid: Elsevier España, 2002.
5. Gomes JA, Bhardwaj A. Normal intracranial pressure physiology. En Irani DN, editor. *Cerebrospinal fluid in clinical practice*. Filadelfia: Elsevier, 2009.
6. Hartman AL. Normal anatomy of the cerebrospinal fluid compartment. En Irani DN, editor. *Cerebrospinal fluid in clinical practice*. Filadelfia: Elsevier, 2009.
7. Morrison BM. Physiology of cerebrospinal fluid secretion, recirculation, and resorption. En Irani DN, editor. *Cerebrospinal fluid in clinical practice*. Filadelfia: Elsevier, 2009.
8. Greenberg BM. Historical perspective. En Irani DN, editor. *Cerebrospinal fluid in clinical practice*. Filadelfia: Elsevier, 2009.
9. Whiteley W, Al-Shahi R, Warlow CP, Zeidler M, Lueck CJ. CSF opening pressure: reference interval and the effect of body mass index. *Neurol* 2006;67:1690-1.
10. Cold GE, Dahl BL. *Neuroanestesia y cuidados neurointensivos*. Barcelona: Elsevier, 2003.
11. Artru AA. Cerebrospinal fluid dynamics. En Cucchiara RF, Michenfelder JD editores. *Clin Neuroanesth*. Londres: Churchill-Livingstone, 1998.
12. Cortese I. The blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. En Irani DN, editor. *Cerebrospinal fluid in clinical practice*. Filadelfia: Elsevier, 2009.

---

ARTÍCULO SIN CONFLICTO  
DE INTERÉS

---