

etiopatogénica en los casos de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL). Desarrollo. Ante variaciones en el equilibrio ácido-base, los QC actúan sobre las neuronas responsables de la generación central del patrón respiratorio y modulan la tasa ventilatoria para restaurar los niveles normales. Los QC están ampliamente distribuidos a lo largo del tronco del encéfalo; sin embargo, numerosos estudios indican que son las neuronas QC de la superficie ventral del bulbo raquídeo las principales responsables del incremento en la ventilación ante las variaciones de las condiciones ácido-base. Conclusiones. Se ha demostrado que las neuronas QC son sensibles a cambios de pH y CO<sub>2</sub>, tanto in vivo como in vitro, y en su mayoría, inmunopositivas para la serotonina, un neurotransmisor con efectos conocidos sobre el patrón respiratorio. Por otra parte, la alteración de la función quimiorreceptora central se ha asociado con varias patologías, como los síndromes de hipoventilación congénita o SMSL. En exámenes post mortem de los cerebros de estos niños se han hallado anomalías de los receptores serotoninérgicos en áreas integradoras cardiorrespiratorias y en las regiones que contienen neuronas QC. [REV NEUROL 2004; 39: 555-64]

**Palabras clave.** 5-HT. CO<sub>2</sub>. Patrón respiratorio. pH. Quimiorreceptor. Síndrome de muerte súbita del lactante. Transportador de 5-HT.

patogénica nos casos de síndrome de morte súbita do lactente (SMSL). Desenvolvimento. Perante alterações no equilíbrio ácido-base, os QC actuam sobre os neurónios responsáveis pela geração central do padrão respiratório, e modulam a taxa ventilatória para restaurar os níveis normais. Os QC distribuem-se amplamente ao longo do tronco cerebral; contudo, numerosos estudos indicam que são os neurónios QC da superfície ventral do bulbo raquídeo os principais responsáveis pelo incremento da ventilação perante variações nas condições ácido-base. Conclusões. Demonstrou-se que os neurónios QC são sensíveis a alterações de pH e CO<sub>2</sub> tanto in vivo como in vitro, e na sua maioria são imunopositivas para a serotonina, neurotransmissor com efeitos conhecidos sobre o padrão respiratório. Por outro lado, as alterações da função quimiorreceptora central foi associada a várias patologias, como as síndromas de hipoventilação congénita ou SMSL. Em exames post mortem dos cérebros destas crianças acharam-se anomalias dos receptores serotoninérgicos em áreas integradoras cárdio-respiratórias e nas regiões que contêm neurónios QC. [REV NEUROL 2004; 39: 555-64]

**Palavras chave.** 5-HT. CO<sub>2</sub>. Padrão respiratório. pH. Quimiorreceptor. Síndrome de morte súbita do lactente. Transportador de 5-HT.

## Teoría de la difusión molecular/flujo del líquido cefalorraquídeo

A.J. Dorta-Contreras<sup>a</sup>, H. Reiber<sup>b</sup>

### MOLECULAR DIFFUSION/CEREBROSPINAL FLUID FLOW THEORY

**Summary.** Aim. To review the fundamental aspects of the theory of the molecular flow/ cerebrospinal flux described recently and it can explained a group of events in the physiology of the cerebrospinal fluid and the physiopathology of neurological diseases. Development. This theory was based on the postulate that a decrease of the flux rate of the cerebrospinal fluid was accompanied by an increment of the protein concentration in it and in the nervous system tissue. The increment of the protein transport from the blood to the cerebrospinal fluid not require structural changes or an increase of permeability. The reibergram or Reiber's quotient diagram, with the discriminatory hyperbolic function with its theoretical basis and its clinical relevance confirm the acceptance of the present theory. This theory was based on the first and second Fick's diffusion laws The increment of the molecular diffusion is the cause of the non-linear decrease of the cerebrospinal flux rate because of the blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction. Conclusions. This theory explain that an increase of the albumin quotient does not means a morphologic change on the barrier structures. The change in the cerebrospinal flux rate it has been considered the principal modulator of the protein concentration in cerebrospinal fluid in pathological conditions characterized by a blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction. [REV NEUROL 2004; 39: 564-9]

**Key words.** Brain-CSF barrier. Cerebrospinal fluid. Diffusion. Hyperbolic function. Immunoglobulins. Neurological disorders. Permeability. Sensibility.

### INTRODUCCIÓN

Durante muchos años, se ha estudiado la composición del líquido cefalorraquídeo (LCR) y, en particular, las inmunoglobulinas y su participación en la respuesta inmune local. Para ello, era necesario discriminar las inmunoglobulinas que se sintetizaban en el LCR y las que provenían por difusión de la sangre.

Surgieron entonces fórmulas que intentaron calcular la fracción sintetizada en el LCR.

Al principio, esta relación se comparó con la albúmina, que era la proteína marcadora del paso a través de la barrera sangre (BS)-LCR, por ser ésta de síntesis hepática exclusiva. Surgieron fórmulas lineales [1-3], después otras con funciones sigmoidales [4], exponenciales [5], e incluso curvas arbitrarias sin fundamentación [6].

El descubrimiento de la función hiperbólica [7] como la de mejor ajuste se confirmó finalmente como correcta por la derivación biofísica de las leyes de la difusión combinada con el flujo del LCR, que constituye la teoría de la difusión molecular/flujo del LCR [8].

La fundamentación teórica de la función discriminativa hiperbólica entre la fracción de proteínas derivadas de la sangre y las producidas en el LCR contribuyó a una nueva visión de la función de la BS-LCR: los cambios en la velocidad de flujo (VF) del LCR son suficientes para explicar cuantitativamente la dinámica de las proteínas derivadas de la sangre en el LCR.

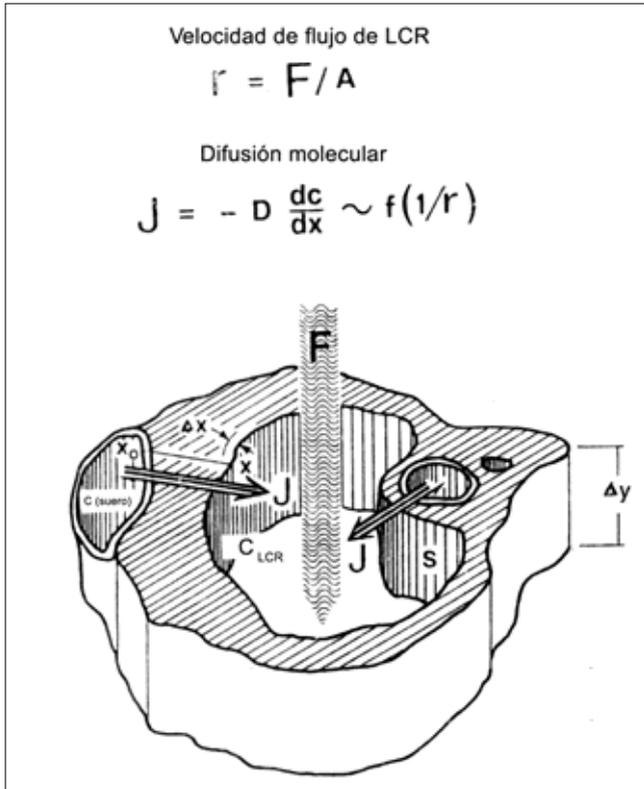
Esta teoría permite descubrir la dinámica normal y patológica

Recibido: 03.03.04. Recibido en versión revisada: 25.06.04. Aceptado: 05.07.04.

<sup>a</sup> Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Miguel Enríquez. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Ciudad Habana, Cuba. <sup>b</sup> Laboratorio de Neuroquímica. Clínica Neurológica de la Universidad de Göttingen. Göttingen, Alemania.

Correspondencia: Dr. Alberto Juan Dorta Contreras. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. Apartado 10.049. CP 11000 Ciudad Habana, Cuba. E-mail: adorta@infomed.sld.cu

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

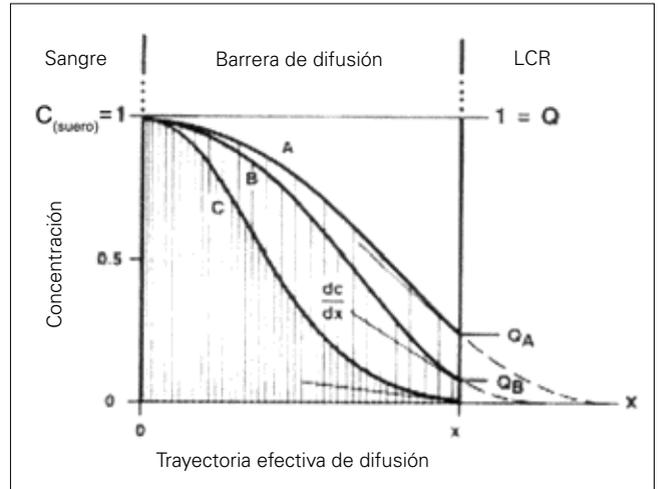


**Figura 1.** Esquema de un corte transversal del espacio subaracnoideo con dos vasos sanguíneos. Las moléculas difunden del suero con una concentración  $C_{\text{suero}}$ , a través del tejido a lo largo de la trayectoria  $x$  hacia el espacio subaracnoideo, con una concentración  $C_{\text{LCR}}$ . La velocidad de transferencia (nmoles/s) de las sustancias que difunden a través de una área unitaria ( $1 \text{ cm}^2$ ) de una sección es proporcional al gradiente normal medido en la sección. La difusión molecular  $J_v$  en el borde del espacio subaracnoideo, es:  $J = -D \text{ dc}/\text{dx}$  (nmol/s  $\times \text{cm}^2$ ).  $D$  es el coeficiente de difusión. El gradiente de difusión  $\text{dc}/\text{dx}$  es negativo, ya que su pendiente es negativa en la dirección del flujo molecular. El volumen de retorno del LCR, que varía con la edad, se indica por  $F$  ( $F = 500 \text{ mL}/\text{día}$  para un ser humano adulto). La concentración en el LCR de una sola molécula derivada de la sangre se incrementa con la disminución del volumen del intercambio; es decir, disminuye  $F$ . La velocidad de flujo de una molécula en el LCR es  $r = F/A$ , donde  $A$  se desconoce y es el espacio variable de una sección transversal de espacio aracnoideo. Reproducido y modificado de Reiber [8], con permiso de Elsevier.

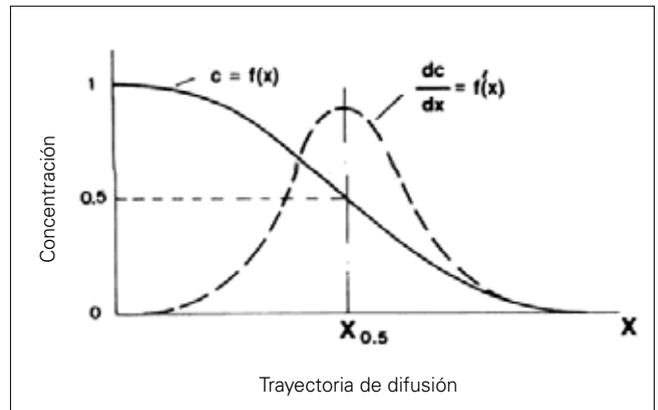
de las proteínas en el LCR y brinda una nueva interpretación de las observaciones fisiológicas acerca de las funciones de la barrera hematoencefálica (BHE) y la BS-LCR.

La reducción del volumen de LCR que se reabsorbe debido a la disminución de la VF de éste tiene consecuencias relacionadas: la constante transferencia de proteínas de la sangre al LCR, inicialmente permite un incremento lineal en la concentración de proteínas de la sangre al LCR. Como la concentración de proteína del LCR continúa incrementándose, el flujo molecular aumenta; es decir, más moléculas por unidad de tiempo difunden de la sangre al LCR, y este flujo molecular incrementado se comporta como un mecanismo de retroalimentación positivo.

El incremento de la difusión molecular es la causa de la disminución no lineal de la VF del LCR, dada por la función de BS-LCR. Esta función no significa un cambio morfológico en las estructuras de barrera. Las técnicas de imagen, como la espectroscopia por resonancia magnética (RM), brindan evidencias adicionales sobre los cambios en la VF del LCR que se dan en las enfermedades neurológicas. Este cambio en la VF



**Figura 2.** Gradiente de concentración proteica ideal ente la sangre y el LCR. La disfunción controlada de la transferencia proteica entre la sangre y el LCR se describe mediante una barrera de difusión ideal (homogénea y única en lugar de una trayectoria no homogénea y multistructural). El cambio de concentración  $C_i$  (en sangre  $C_{\text{suero}}$ ) normalizada para  $C_{\text{suero}} = 1$  y en LCR como  $Q = C_{\text{LCR}}/C_{\text{suero}}$  a lo largo del trayecto efectivo de difusión,  $x$  ( $x_0$ , el valor al borde del espacio subaracnoideo para una persona dada), demuestran una curva sigmoidea, derivada de la segunda ley de Fick. Estas curvas representan estados de equilibrio para tres especies proteicas de diferente tamaño molecular, como la albúmina (A), la IgG (B) y la IgM (C). La molécula más pequeña (A) tiene una mayor 'profundidad de penetración', es decir, una mayor concentración media en el tejido, más que la molécula mayor B, con un gradiente local con más pendiente correspondiente a una concentración en el LCR de  $Q_A$ . Reproducido y modificado de Reiber [12], con permiso de IOS Press.



**Figura 3.** Curvas para la difusión dependiente de la distribución de concentración  $C_{x,t}$  y su primera derivada  $\text{dc}/\text{dx} = f'(x)$ . La derivada representa una curva gaussiana. La máxima pendiente de la curva se obtiene para la  $Q = c/c_0 = 0,5$  para  $x_{0,5}$ . La posición  $x_{0,5}$  se caracteriza por el desplazamiento molecular medio  $x_i = \sqrt{2D}t$ . Reproducido y modificado de Reiber [8], con permiso de Elsevier.

puede considerarse como el principal modulador de la concentración de proteínas en el LCR en enfermedades caracterizadas por una disfunción de la BS-LCR.

### 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 [9-11].

En las figuras 1 y 2, los gradientes de concentración de proteínas entre la sangre ( $x = 0$ ) y al LCR ( $x = xp$ ) se describen de forma esquemática para condiciones ideales.

La función no lineal entre la concentración y la longitud de la trayectoria de difusión es descrita por las leyes de la difusión de Fick. Las condiciones de estado uniforme de la difusión molecular  $J_i$  las describe la primera ley de la difusión de Fick:

$$J_i = -D \, dc_i / dx_i$$

El gradiente de concentración  $dc/dx$  depende de la distancia  $xp$  de la sangre y de la concentración actual en el LCR (razón), influidos por la VF del LCR (Fig. 1).

El  $dc/dx$  se da por ser una función de  $x$  que es la trayectoria efectiva de difusión y sigue una curva de error gaussiana con un máximo de  $C_{\text{siero}}/2 = C_o/2$ , o  $Q = C_{\text{LCR}}/C_{\text{siero}} = 0,5$  (Fig. 3).

Un primer caso en la figura 2 demuestra que el gradiente de difusión es diferente para moléculas de diferentes tamaños, debido a los coeficientes de difusión  $D_i$  diferentes. La molécula mayor, la IgG (curva B en la figura 2), tiene un gradiente local  $dc/dx$  menor que la albúmina, que posee un tamaño molecular menor (curva A en la figura 2) a la distancia  $x_p$  de la sangre. Si el flujo de LCR disminuye, con el consiguiente incremento de  $Q$ , el valor de  $Dc/dx$  cambia con el tiempo:

$$dc / dt = -dJ / dx = D \, d^2c / dx^2$$

Esto se explica como un segundo caso en la figura 1, donde la IgG en el tiempo  $t_o$  (curva B) cambia a la concentración de IgG en el tiempo  $t_1$  (curva A).

Inicialmente,  $dc/dx$  se incrementa –a pesar de una diferencia de concentración decreciente entre la sangre y el LCR–, pero sólo hasta un valor de  $Q = 0,5$ . Por encima de este valor,  $dc/dx$  disminuye con el tiempo hasta un nuevo estado de uniformidad o de equilibrio –en su mayoría no alcanzado en las enfermedades neurológicas debido a la terapia u otras intervenciones–.

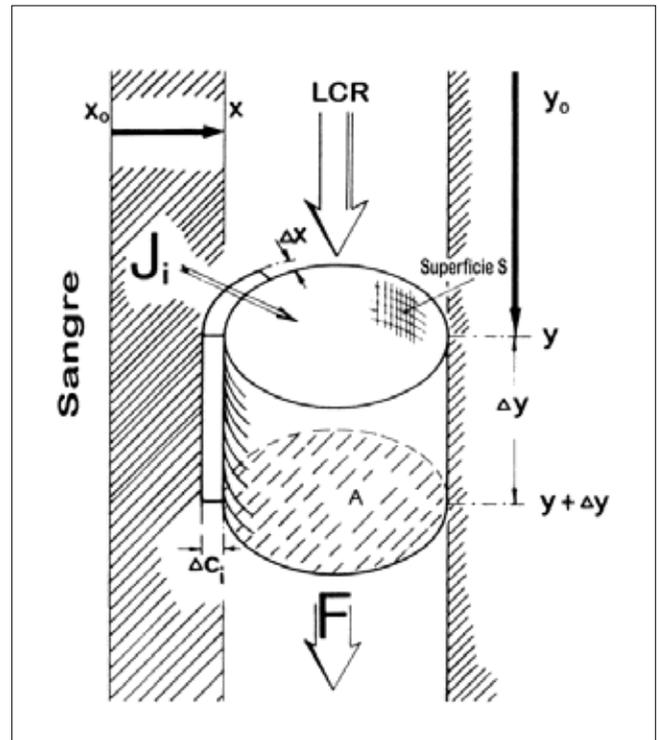
Este cambio de  $(dc/dx)_{x,t}$  dependiente del tiempo se da por la segunda ley de la difusión de Fick, desde la cual podemos calcular la influencia de la trayectoria de la difusión y el tiempo de difusión en una concentración dada  $C_{x,t}$  de una sola molécula influenciada por la difusión molecular  $dJ_i/dx$  a la superficie del espacio subaracnoideo.

**VELOCIDAD DE FLUJO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO**

El estado de equilibrio entre el flujo o difusión molecular hacia el LCR ( $J_i$ ) y la VF ( $r$ ) determina la concentración de una proteína dada. 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  $J_i$  (Fig. 4).

Lo expresado hasta aquí concuerda con lo comunicado con anterioridad por otros autores [10].

Se introduce un nuevo concepto [8], que es la afirmación de que la difusión molecular proporcional a  $dc/dx$  se incrementa con el aumento de la concentración de proteínas en el LCR, así como que un incremento de la concentración de proteínas en el LCR debe llevar a un aumento de la concentración proteica en



**Figura 4.** Modelo de flujo de volumen del LCR a través del espacio subaracnoideo (dirección Y) y la difusión molecular ( $J_i$ ) hacia el LCR (dirección X). Se esquematiza una sección transversal de área  $A$  con una superficie  $S$  del intervalo  $\Delta y$  en el espacio subaracnoideo ideal.  $\Delta C_i/\Delta x$  representa el gradiente de concentración de una molécula  $i$  en la superficie  $S$ . El volumen de flujo total  $F = \Delta v/\Delta t$  (dimensión mL/s) caracteriza el volumen  $\Delta v = A \Delta y$  que pasa a través de una sección de corte transversal de área  $A$  en el intervalo de tiempo  $\Delta t$ . La velocidad de difusión de una molécula en el volumen de LCR es  $r = \Delta y/\Delta t$  (dimensión cm/s) o  $r = F/A$ . Reproducido y modificado de Reiber [8], con permiso de Elsevier.

el tejido; ello, de acuerdo con el postulado razonable de que bajo condiciones de equilibrio, la concentración ( $C_{x,t}$ ) local en el tejido en la frontera con el espacio subaracnoideo es igual o mayor que la concentración del LCR:

$$C_{x,t} > C_{\text{LCR}} \text{ o } C_{x,t} = C_{\text{LCR}}$$

Y se aplica  $dc/dt = -dJ/dx = D \, d^2c/dx^2$ , en lugar de  $J = -D \, dc/dx$ .

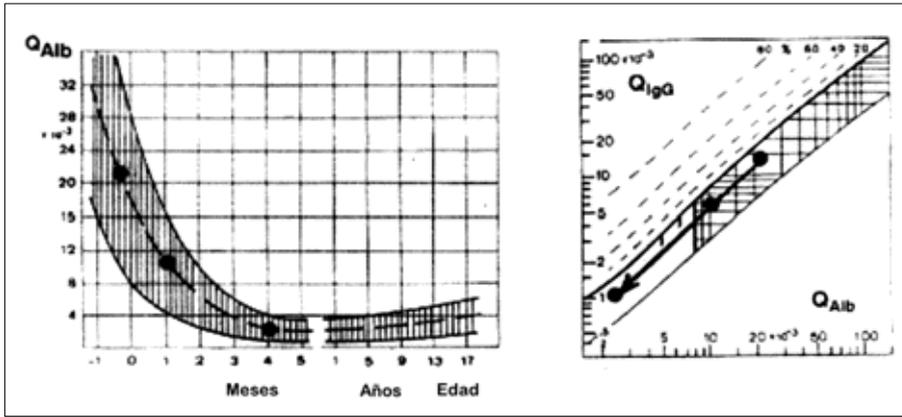
Es decir, se aplica la segunda ley de Fick en lugar de la primera. Este postulado concuerda con el efecto de disminución de la VF del LCR sobre las concentraciones de soluto en el espacio extracelular [11]. Con el incremento de la  $C_{\text{LCR}}$  y el subsiguiente aumento  $C_{x,t}$  se obtiene un gradiente incrementado  $dc/dx$  ( $C_{\text{LCR}} < C_{\text{siero}}/2$ ).

Esto se describió como el caso 2 de la figura 2. El estado de equilibrio del gradiente de concentración de IgG (curva B) cambia a la curva A, que ahora representa a la IgG bajo condiciones patológicas (VF del LCR reducido).

Como consecuencia de ambas influencias de la VF del LCR, la concentración proteica del LCR en un momento dado depende no linealmente de la VF del LCR.

Esta relación no lineal entre la VF del LCR y la concentración proteica del LCR describe cuantitativamente el incremento del contenido proteico del LCR.

Se obtiene una relación  $\Delta C_{\text{LCR}} \sim 1/r^2$  si la  $C_{\text{LCR}} < C_o/2$ . Si reordenamos esta función y la insertamos para  $C_{\text{LCR}}$  en la



**Figura 5.** Variación de la razón albúmina ( $Q_{alb}$ ) con la edad en la infancia. El diagrama de la izquierda demuestra que, inicialmente, los valores de la razón albúmina están elevadas en el momento del nacimiento, con una marcada disminución en los primeros cuatro meses de vida, cuando se alcanza el valor menor. Luego se observa un lento incremento con la edad. En el diagrama de la derecha se observa la razón de IgG ( $Q_{IgG}$ ) contra  $Q_{alb}$  y se aprecia que la selectividad de la función de barrera es casi la misma para los adultos. La razón o cociente de la  $Q_{IgG}/Q_{alb}$  de acuerdo con la edad cambia con la variación de la velocidad de flujo (VF) del LCR y sigue un intervalo de referencia hiperbólico para la fracción derivada de la sangre en el LCR. La  $Q_{alb}$  elevada en el momento del nacimiento es una consecuencia de la VF del LCR reducida debido a la inmadurez de las vellosidades aracnoideas. Después de la madurez (cuarto mes), la VF es máxima, por lo que se obtiene la más baja concentración de proteínas en el LCR. Luego, en la vida del adulto maduro, se observa una disminución de la producción de LCR relacionado con la edad en los plexos coroides y se reduce la VF del LCR; por consiguiente, la  $Q_{alb}$  aumenta. Reproducido y modificado de Reiber [12], con permiso de IOS Press.

forma de gradiente de concentración, se obtiene un cambio de la VF del LCR aproximadamente de:

$$\Delta r \sim 1 / (Q_{\text{albúmina}})^{1/2}$$

Esta función se ha aplicado exitosamente para explicar la disfunción de la BS-LCR desde el punto de vista clínico [12].

**PERMEABILIDAD Y SELECTIVIDAD**

El coeficiente de permeabilidad, generalmente definido como  $P_i = D_i/x$  para la transferencia proteica a través de una membrana, permanece constante a lo largo de  $x$ , como trayectoria efectiva de difusión (Fig. 1) y porque  $D_i$  es el coeficiente de difusión que permanece constante. El incremento no lineal observado en el flujo molecular neto en el LCR se explica de forma cuantitativa por un incremento de la concentración proteica en el tejido cerebral (caso 2 de la figura 2), sin cambio en el coeficiente de permeabilidad.

El transporte proteico de la sangre al LCR no necesita cambios estructurales o un incremento de la permeabilidad. Este incremento de la concentración proteica del tejido cerebral puede describirse como un desplazamiento promedio molecular incrementado  $x_{\text{medio}} = (2D_i t)^{1/2}$ .

Si la selectividad se define como la transferencia proteica de la sangre al LCR que depende del tamaño molecular, no hay razón para postular un cambio en la selectividad, ya que depende del coeficiente de difusión constante de una molécula.

La concentración, en un momento dado, de moléculas de diferente tamaño en el LCR está en función del estado de equilibrio de la concentración en el tejido, que varía de acuerdo con la VF del LCR. Por tanto, la selectividad no cambia a pesar de que las razones LCR/suero promedio se aproximen entre sí con el incremento de la concentración en el LCR.

Se resalta que estas situaciones se deben exclusivamente a la

etapa de la transferencia de moléculas de la sangre al LCR.

Hay cambios morfológicos de la BHE concomitantes con las enfermedades neurológicas [13]; pero, obviamente, estos cambios de la BHE no afectan a la velocidad del paso de la difusión proteica de la sangre al LCR a lo largo de la BS-LCR. Se ha comprobado en lesiones graves de la BHE en esclerosis múltiple (EM) encontradas por RM que no se correlaciona con las concentraciones casi inalterables del contenido proteico en el LCR [14].

**FUNCIÓN HIPERBÓLICA Y APLICACIÓN CLÍNICA**

La discriminación entre la fracción proteica derivada del cerebro y la derivada de la sangre tiene relevancia clínica para la detección de la síntesis intratecal de inmunoglobulinas o la síntesis de anticuerpos específicos [14].

Los diagramas de las razones LCR/suero de las inmunoglobulinas con referencia a las razones de la albúmina están bien establecidas [7,15], así como las diferentes fórmulas para detectar la síntesis intratecal de inmunoglobulinas [1-7].

La introducción de la línea de discriminación hiperbólica [7,15] encuentra confirmación teórica con la teoría de la difusión molecular/VF del LCR.

El cociente entre dos razones, por ejemplo,  $Q_{IgG}/Q_{\text{albúmina}}$ , varía de acuerdo a una función hiperbólica, y se ha demostrado matemáticamente a través de las leyes de la difusión. Este aporte es independiente de las relaciones que se establecen acerca del flujo del LCR.

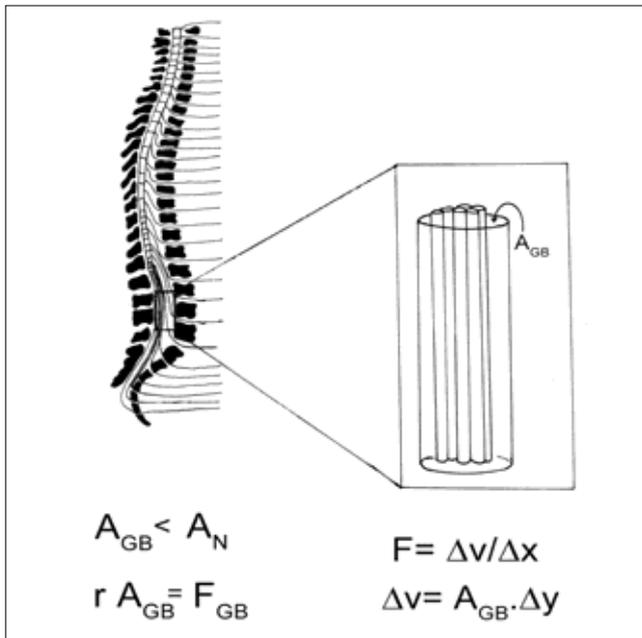
El reibergrama o gráfica de las razones de Reiber, con la función hiperbólica discriminadora, su fundamentación teórica y su relevancia clínica [15], se ha aceptado ampliamente por su base correcta desde el punto de vista fisiológico y su evaluación numérica para las proteínas séricas en el LCR [16-18].

**INTERPRETACIONES FISIOLÓGICAS**

Muchos hechos inexplicables sobre la fisiología del LCR y la patofisiología de las enfermedades neurológicas pueden explicarse a la luz de la teoría que se presenta.

En el hombre, el recién nacido tiene concentraciones altas de proteínas en el LCR, con valores  $Q_{\text{albúmina}}$  superiores a  $30 \times 10^{-3}$  [19]. Las primeras interpretaciones que se hicieron para explicar esto sugerían que existía una BS-LCR inmadura, con pobre selectividad y alta permeabilidad. Sin embargo, no hay dudas de que desde períodos tempranos de la vida fetal las estructuras de las barreras están presentes [20].

En el reibergrama no hay diferencias en la selectividad; esto significa que la capacidad discriminativa que posee la función de BS-LCR para las proteínas en el neonato no tienen diferencias con la de los adultos maduros con su correspondiente  $Q_{\text{albúmina}}$  y sólo dependen del tamaño molecular de las proteínas [21,22].



**Figura 6.** El proceso inflamatorio de las raíces raquídeas en la región de la cola de caballo produce en el síndrome de Guillain Barré una reducción del volumen del espacio del LCR, con el consiguiente decrecimiento del flujo del LCR,  $F = \Delta v/\Delta t$  hacia las venas asociadas a las raíces espinales por una reducción del área efectiva  $A$ .

Con el inicio de la circulación del LCR prenatal, se reduce la concentración de proteínas gradualmente en el LCR, en la misma medida que se incrementa la VF del LCR [20]. Esta situación podría darse en sus inicios por los cambios estructurales de las vellosidades y las granulaciones aracnoideas en el período neonatal [23], que llega a su máximo a los cuatro meses del nacimiento, cuando se registra la menor  $Q_{\text{albúmina}}$  (Fig. 5).

Luego, en el ser humano se observa un incremento continuo de la concentración proteica en el LCR. Este incremento dependiente de la edad podría explicarse [24] por la disminución de la VF del LCR, de 0,4 mL/min en los jóvenes hasta 0,19 mL/min en ancianos voluntarios.

En los pacientes con leucemia con afectación en el sistema nervioso central (SNC), que es una enfermedad primariamente aracnoidea, con cambios en esas estructuras, se ha sugerido una disminución de la VF en los estudios histopatológicos [25].

Las meningitis bacterianas purulentas se acompañan de un incremento en la viscosidad del LCR y de adhesiones meníngeas. Se han detectado inmunocomplejos en las vellosidades aracnoideas en material *post mortem* [26]. Esto, de nuevo, podría ser un factor en la disminución de la VF del LCR.

La polirradiculitis del tipo de Guillain Barré puede acompañarse de inflamación en la región de las raíces raquídeas (cola de caballo), lo cual, probablemente, haga reducir el flujo del LCR de las vellosidades aracnoideas hacia las venas asociadas a las raíces nerviosas raquídeas [23] (Fig. 6).

En el bloqueo espinal o síndrome de Froin, caudalmente al bloqueo se miden valores más altos de proteína sérica en el LCR lumbar, en contraste con valores normales del LCR en las regiones cisternal y ventricular [11]. En contraste con esto, la prealbúmina o transtiretina, que es una proteína derivada del cerebro, tiene una concentración relativamente disminuida con relación a la albúmina caudal hacia el bloqueo espinal [27]. En este caso, de nuevo, no se afecta la discriminación dependiente del tamaño molecular (selectividad) para la transferencia entre la sangre y el LCR.

El ascorbato es una sustancia de bajo peso molecular que aumenta seis veces más en el LCR que en el suero, debido a un transporte activo a través de los plexos coroides. La disminución de las concentraciones de ascorbato en la sangre en los casos de los pacientes con disfunción de la BS-LCR pueden explicarse por la disminución de la VF del LCR [28].

La disminución del ascorbato en la sangre contradice el concepto de 'ruptura de barrera', por el cual, en lugar de la disminución observada, debía haberse producido un aumento del ascorbato en la sangre. Este es un ejemplo fehaciente que ofrece fuertes argumentos en contra de la existencia de cambios estructurales en el caso de la disfunción de la BS-LCR.

Esta teoría de la difusión molecular/VF del LCR podría explicar los índices IgG promedio elevados encontrados [29] en especies de mamíferos pequeños ( $Q_{\text{IgG}}/Q_{\text{albúmina}} = 0,8$ ), en comparación con el índice IgG de 0,43 encontrado en humanos [30].

La explicación que da esta teoría es que en los mamíferos pequeños la trayectoria efectiva de difusión  $x$  (Fig. 1) es menor y, además, puede explicarse por una diferencia en la VF del LCR [23] debido a diferencias en las velocidades de producción del LCR [11]. Otra de las posibles explicaciones a la luz de esta teoría es que hay una reabsorción menor, que es una medida de la disminución de la VF del LCR. En estos casos, no se sugiere necesariamente una diferencia en la selectividad de la barrera funcional.

El contenido incrementado de la concentración proteica del LCR en la encefalopatía alérgica experimental en conejillos de indias [29], considerado como un modelo experimental de EM, podría explicarse por sus lesiones medulares primarias, lo cual difiere del proceso en la EM con sólo cambios menores en el contenido proteico en el LCR [14].

### CONSIDERACIONES FINALES

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 VF 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 VF del LCR.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tourtellotte WW. On cerebrospinal fluid immunoglobulin G (IgG) quotients in multiple sclerosis and other diseases. A review and a new formula to estimate the amount of IgG synthesis per day by the central nervous system. *J Neurol Sci* 1970; 10: 279-304.
2. Link H, Tibbling G. Principles of albumin and IgG disorders. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37: 397-401.
3. Reiber H. The discrimination between different blood-CSF barrier dysfunctions and inflammatory reactions of the CNS by a recent evaluation graph for the protein profile of CSF. *J Neurol* 1980; 224: 89-99.

4. Reiber H. Evaluation of blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction in neurological diseases. In Suckling AJ, Rumsby MG, Bradbury MWB, eds. *The blood-brain barrier in health and disease*. Chichester: Ellis Horwood; 1986. p. 147-57.
5. Ohman S, Ernerud J, Forsberg H, von Schenck H, Vrethem M. Improved formulae for the judgment of the intrathecally produced IgA and IgM in the presence of blood-CSF barrier damage. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 454-62.
6. Laurel CB. On the origin of major CSF proteins. In Thompson ET, ed. *Advances in CSF protein research and diagnosis*. Lancaster, UK: MTP Press; 1987. p. 123-8.
7. Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood-CSF barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987; 163: 319-28.
8. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 1994; 122: 189-203.
9. Felgenhauer K. Protein size and cerebrospinal fluid composition. *Klin Wschr* 1974; 52: 1158-64.
10. Rappoport SI. Passage of proteins from blood to cerebrospinal fluid. In Wood JH, ed. *Neurobiology of cerebrospinal fluid*. Vol 2. New York: Plenum; 1983. p. 233-45.
11. Davson H, Welch K, Segal MB. *Physiology and pathophysiology of the cerebrospinal fluid*. London: Churchill; 1987. p. 53-78.
12. Reiber H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood. Barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21: 79-96.
13. Bradbury M. *The concept of a blood-brain barrier*. Chichester: Wiley & Sons; 1979. p. 1-305.
14. Felgenhauer K, Reiber H. The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpesvirus induced diseases if the nervous system. *Clin Investig* 1992; 70: 28-77.
15. Dorta-Contreras A. Reibergramas: elemento esencial en el análisis inmunológico del líquido cefalorraquídeo. *Rev Neurol* 1999; 28: 996-8.
16. Lejon V, Reiber H, Legros D, Dje N, Magnus E, Wouters I, et al. Intrathecal immune response pattern for improved diagnosis of central nervous system involvement in trypanosomiasis. *Infect Dis* 2003; 187: 1475-83.
17. Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G, Bernardi G, Adam P, Monteiro de Almeida S, et al. Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: international consensus by an Internet-based group discussion. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 331-7.
18. Dorta-Contreras AJ, Reiber H, Magraner-Tarrau ME, Weissbrick B, Interian-Morales MT, Noris-García E, et al. Valor neuroinmunoepidemiológico del reibergrama en la primera epidemia de meningoencefalitis por echovirus 16 en Cuba. *Rev Neurol* 2002; 35: 517-20.
19. Statz A, Felgenhauer K. Development of blood-CSF barrier. *Dev Med Child Neurol* 1983; 25: 152-61.
20. Mollgaard K, Saunders NR. The development of the human blood-brain and blood-CSF barriers. *Neuropath Appl Neurobiol* 1986; 12: 337-58.
21. Rostasy K, Reiber H, Pohl D, Lange P, Ohlenbusch A, Eiffert H, et al. *Chlamydia pneumoniae* in children with MS: frequency and quantity of intrathecal antibodies. *Neurology* 2003; 61: 125-8.
22. Dorta-Contreras AJ. Reibergrama como herramienta epidemiológica: un nuevo enfoque. *Rev Neurol* 2001; 33: 36-40.
23. Upton M, Weller RO. The morphology of cerebrospinal fluid drainage pathway in human arachnoid granulations. *J Neurosurg* 1985; 63: 867-75.
24. May C, Kaye JA, Attack JR, Schapiro MB, Friedland RP, Rapoport SI. Cerebrospinal production is reduced in healthy aging. *Neurology* 1990; 40: 500-3.
25. Price RA, Johnson WW. The central nervous system in childhood leukemia I. The arachnoid. *Cancer* 1973; 31: 520-33.
26. Yamoshima T. Functional ultrastructure of cerebrospinal fluid drainage channels in human arachnoid villi. *J Neurosurg* 1988; 22: 633-41.
27. Hill NC, Goldstein NP, McKanzie BF, McGuchin WF, Sviers HJ. Cerebrospinal fluid proteins glycoproteins and lipoproteins in obstructive lesions of the central nervous system. *Brain* 1959; 82: 581-93.
28. Reiber H, Ruff M, Uhr M. Ascorbate concentration in human cerebrospinal fluid (CSF) and serum. Intrathecal accumulation and CSF flow rate. *Clin Chim Acta* 1993; 217: 163-73.
29. Suckling AJ, Reiber H, Rumsby MG. The blood-CSF barrier in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis. In Suckling AJ, Rumsby MG, Bradbury MWB, eds. *The blood-brain barrier in health and disease*. Chichester: Ellis Horwood; 1986. p. 147-57.
30. Reiber H, Thiele P. Species-dependent variables in blood cerebrospinal fluid barrier function for proteins. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 199-202.

#### TEORÍA DE LA DIFUSIÓN MOLECULAR/FLUJO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

**Resumen.** Objetivo. Revisar los elementos fundamentales de la teoría de la difusión molecular/flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) que se ha descrito recientemente; puede explicar un grupo de eventos en la fisiología de este líquido biológico y la fisiopatología de las enfermedades neurológicas. Desarrollo. Esta teoría se fundamenta en el postulado de que una disminución de la velocidad de flujo (VF) del LCR se acompaña de un incremento de la concentración proteica en éste y en el tejido del sistema nervioso. El aumento del transporte proteico de la sangre al LCR no necesita cambios estructurales o un incremento de la permeabilidad. El reibergrama o gráfica de las razones de Reiber, con la función hiperbólica discriminadora, con su fundamentación teórica y su relevancia clínica, confirma su aceptación sobre la base de esta teoría. Basa su fundamento en la primera y segunda ley de la difusión de Fick. El incremento de la difusión molecular es la causa de la disminución no lineal de la VF del LCR dada por la función de barrera sangre (BS)-LCR. Conclusiones. 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 VF 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. [REV NEUROL 2004; 39: 564-9]

**Palabras clave.** Barrera sangre-líquido cefalorraquídeo. Difusión. Enfermedades neurológicas. Función hiperbólica. Inmunoglobulinas. Líquido cefalorraquídeo. Permeabilidad. Selectividad.

#### TEORIA DA DIFUSÃO MOLECULAR/FLUXO DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

**Resumo.** Objetivo. Rever os elementos fundamentais da teoria da difusão molecular/fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR) descrita recentemente; pode explicar um grupo de eventos na fisiologia deste líquido biológico e a fisiopatologia das doenças neurológicas. Desenvolvimento. Esta teoria fundamenta-se no postulado de que uma diminuição da velocidade de fluxo (VF) do LCR é acompanhada de um incremento da concentração proteica neste e no tecido do sistema nervoso. O aumento do transporte proteico do sangue ao LCR não necessita de alterações estruturais ou de um aumento da permeabilidade. O reibergrama, ou gráfico das razões de Reiber, com a função hiperbólica discriminatória, com a sua fundamentação teórica e a sua relevância clínica, confirma a sua aceitação sobre a base desta teoria. Baseia o seu fundamento na primeira e segunda lei da difusão de Fick. O incremento da difusão molecular é a causa da diminuição não linear da VF do LCR dada pela função da barreira sangue (BS)-LCR. Conclusões. Esta teoria explica que um aumento da razão albumina não significa uma alteração morfológica nas estruturas das barreiras. A alteração na VF pode considerar-se como o principal modulador da concentração de proteínas no LCR em condições patológicas caracterizadas por uma disfunção da BS-LCR. [REV NEUROL 2004; 39: 564-9]

**Palavras chave.** Barreira sangue-líquido cefalorraquidiano. Difusão. Doenças neurológicas. Função hiperbólica. Inmunoglobulinas. Líquido cefalorraquidiano. Permeabilidade. Selectividade.