

## CAPÍTULO III

### PERMEABILIDAD MENÍNGEA

#### LA BARRERA HEMATOLIQUIDIANA

Al estudiar en capítulos precedentes algunos aspectos de la fisiología del l.c.r. dejamos anotados ya, que su composición difiere en varios aspectos de la de la sangre. En efecto, si bien la mayoría de los componentes de la sangre existe en el l.c.r. las proporciones en que se hallan no se ajustan con exactitud a la ley de **DONNAN**. Es decir que, el proceso de integración del l.c.r. difiere de lo que sucede con dos humores separados por una membrana semipermeable y hace sospechar la participación de un factor de otro orden, aún no exactamente dilucidado.

En el capítulo referente a examen químico tendremos ocasión de estudiar en detalle la relación  $\frac{\text{sangre}}{\text{l.c.r.}}$  de los diferentes

componentes, pero con el objeto de aclarar debidamente, lo expresado más arriba, recordaremos aquí el comportamiento de la urea que se encuentra en ambos humores en igual concentración, el del magnesio que predomina en el l.c.r., el del calcio que existe en el l.c.r. sólo en un 50 % del de la sangre, el de la glucosa cuya concentración es el del 60 %, término medio, de la glucemia.

Pero más significativo que estos hechos es el obstáculo que se presenta al pasaje de los anticuerpos y del complemento (ver el capítulo correspondiente). Por otra parte existe también una barrera de magnitud variable para las sustancias extrañas introducidas en la sangre, alguna de las cuales no alcanzan jamás el l.c.r., en tanto que otras, lo hacen en proporciones muy diferentes, mostrando la existencia de un factor protector para el l.c.r. Sobre estos aspectos nos extenderemos en los capítulos correspondientes.

Por último se ha notado que diversas circunstancias experimentales o patológicas alteran esta función protectora.

Todos estos hechos llevaron a admitir la existencia de una barrera colocada entre la sangre y el l.c.r. que ha merecido designaciones diferentes y sobre cuya naturaleza anatómica y me-



en que los plexos coroideos además de ser la fuente productora del l.c.r. regulan la entrada de sustancias extrañas al líquido.

Para **ZILBERLAST - ZAND** (41) el sitio de la barrera corresponde a los histiocitos de la piamadre. Esta autora considera que esas células permanecen indiferentes ante los cuerpos "autorizados" a penetrar en el l.c.r., mientras que se cargan de las sustancias extrañas que no deben alcanzar el líquido. Sus experiencias han sido refutadas por **RISER** (35) quien considera que el papel de barrera de los histiocitos es mínima.

La escuela de **RISER** ha hecho una crítica documentada de las teorías expuestas. En experiencias bien conducidas demostraron que las leyes de permeabilidad meníngea se aplican a sectores aracnoideos totalmente separados de los plexos coroideos. Llegan en definitiva a la conclusión de que la permeabilidad meníngea no es sino uno de los modos de la permeabilidad vascular, y que es particularmente el endotelio de los vasos donde se ejerce la función selectiva, cualquiera que sea el sitio donde ellos se encuentran, meníngeos, parenquimatosos, superficiales o profundos.

De las teorías enumeradas las más aceptadas son las que sustentan **STERN y GAUTIER** y la de **RISER**; el problema sigue aún en discusión pero es la última la que se nos aparece como la más cercana a la verdad.

### **Características fisiológicas de la barrera hematoliquidiana.**

**Edad.** — Solo en experiencias en animales se estudiaron las variaciones del comportamiento de la barrera hematoliquidiana con la edad. **STERN y PEYROT** (42) establecieron que en animales que nacen con estado de madurez completa (cobayo), la barrera ya está constituida para los coloides. En cambio en los que nacen con cierto grado de inmadurez (conejo, gato, perro, ratón) parece ser insuficiente en la época del nacimiento (43). Los resultados no han sido semejantes estudiando el comportamiento del pasaje de los cristaloides lo que ha reforzado la hipótesis de su pasaje a través de distritos funcionales de la barrera (44).

**Raza.** — Estudios de **METTELER, BROWN, ROBINOW y MCK BURPEE** (45) que aún no recibieron confirmación, han mostrado diferencias de permeabilidad en niños blancos y negros, utilizando el método de **WALTER** modificado. La permeabilidad es más baja en los negros sin que autores ofrezcan una explicación plausible.

**Embarazo.** — Aunque **BENDA** comprobó aumento de permeabilidad al fin del embarazo en la mujer, la experimentación en animales no confirmó estos hechos (46).

### **Relaciones de la barrera hematoliquidiana y el sistema endocrino.**

**STERN y CHIVOLES** (47) creen que la hipófisis constituye una especie de barrera entre la sangre y las sustancias nerviosas y el l.c.r., basados en que ciertas sustancias colorantes que no pasan al tejido nervioso se encuentran en aquella glándula. Realizando

experimentación en perros hipofisectomizados observaron un debilitamiento de la barrera frente a los cristaloides que se repara por el injerto de hipófisis. Estos resultados los llevan a admitir un papel humoral de la hipófisis en la regulación de la barrera.

Se ha sostenido que la supresión de la tiroides y paratiroides simultáneamente, altera francamente la permeabilidad; pero en tanto que la tiroidectomía lo hace tardíamente, la supresión de la paratiroides lo hace en forma rápida y marcada (48).

La esplenectomía debilita rápidamente la acción protectora de la barrera (49). Podría suponerse que siendo el bazo un órgano poseedor de una gran cantidad de elementos del sistema retículo endotelial, fuera su eliminación la responsable de la alteración ya que, el bloqueo del retículo endotelio altera también la barrera hematoliquidiana (50). Pero el efecto de la esplenectomía es aún mayor que el provocado por el bloqueo, lo que ha llevado a suponer la participación de un mecanismo humoral.

La castración debilita la resistencia de la barrera para los coloides (51).

#### **Alteraciones de la barrera hematoliquidiana por agentes físicos.**

Las aplicaciones de diatermia parecen favorecer el pasaje de los cristaloides, en tanto que no alteran la permeabilidad para los coloides (52).

Las modificaciones de la temperatura corporal sólo disminuyen la resistencia de la barrera cuando se logran hiperpirexias de 42 a 43° o hipotermias por debajo de 34°. Estos datos obtenidos experimentalmente, que la clínica no los reproduce, inducen a pensar que las alteraciones de permeabilidad observadas en el curso de ciertas infecciones no van por cuenta de modificaciones de la temperatura, sino a la influencia de ciertas toxinas, bacterias, etc. (53).

#### **Comportamiento de la barrera hematoliquidiana frente a las modificaciones fisicoquímicas de la sangre.**

*Presión osmótica.* — Las alteraciones de la presión osmótica sea en el sentido de una disminución por debajo de  $\Delta = 0,45$  o de un aumento por encima de  $\Delta = 0,80$  alteran la barrera, determinando un pasaje más rápido y mas marcado, cuanto mayor es la variación de la presión obtenida. La modificación se realiza primero para las hemolisinas, luego para los cristaloides y finalmente para los coloides (54). Estos datos experimentales tienen sólo interés especulativo, pero no en la clínica donde no se observan esos valores del  $\Delta$ .

*Concentración hidrogeniónica.* — Vimos ya que algunos autores admiten que el equilibrio entre la sangre y el l.c.r. está regido por la ley de DONNAN. Siendo el pH de la sangre de 7,4 el aumento de él, debería facilitar el pasaje al l.c.r. de los aniones y dificultar el de los cationes. Lo contrario ocurriría frente a una disminución del pH.

**STERN, ROMEL y GUERTCHIKOWA** (<sup>55</sup>) han encontrado que la barrera frente a modificaciones del pH, no se comporta de esa manera, lo que los lleva a afirmar que la ley de **DONNAN** no basta para explicar el comportamiento particular de la barrera, como en trabajos anteriores habían sospechado (<sup>56</sup>).

De cualquier manera es probable que la alteración del pH sanguíneo sea uno de los factores que debilitan la barrera en casos tales como el de la asfixia (<sup>57</sup>).

### **La barrera hematoliquidiana frente a tóxicos exógenos.**

La intoxicación por el gas de alumbrado, hidrógeno sulfurado, el ácido cianhídrico y el alcohol favorecen el pasaje de algunas sustancias al l.c.r., cristaloides por ejemplo, mientras que para otras, coloides, no la modifican (<sup>58, 59</sup>).

### **Influencia del sistema neurovegetativo sobre la barrera hematoliquidiana.**

La parálisis del parasimpático disminuye a veces la resistencia para el pasaje de los coloides (<sup>60</sup>). En cambio la eliminación de la acción del simpático por la ergotamina no altera la barrera (<sup>61</sup>).

### **Acción de algunos fármacos sobre la permeabilidad de la barrera.**

Se ha intentado favorecer el pasaje de algunas sustancias al l.c.r. por la inyección previa de la urotropina. En caso del bismuto los resultados han sido negativos (<sup>62</sup>). Iguales resultados negativos se observaron en el intento de hacer penetrar al l.c.r. la antitoxina diftérica (<sup>62</sup>).

**STERN y ZEITLIN** (<sup>63</sup>) observaron que la inyección de urotropina no favorece el pasaje del ferricianuro de potasio y del yoduro de sodio.

También se ha estudiado la acción de ese mismo medicamento sobre la permeabilidad meníngea al nitrato de sodio sin obtener modificaciones (<sup>64</sup>).

Los diuréticos de la serie púrica no alteran la permeabilidad para los coloides y cristaloides (<sup>65</sup>).

### **La barrera hematoliquidiana frente a las infecciones experimentales.**

Ha sido estudiada la influencia de algunas infecciones experimentales sobre el funcionamiento de la barrera. En general se ha reconocido que ellas actúan disminuyendo la resistencia del pasaje de las resultancias estudiadas. Tales han sido los resultados experimentando con carbunco (<sup>66</sup>) y la tripanosomiasis (<sup>67</sup>). Sin embargo **LE FÉVRE de ARRIC** y **BRAY** (<sup>68</sup>) observaron que la inoculación de plasmodium disminuye la permeabilidad al arsénico, es decir, que el pasaje de este medicamento es

nenor después de la malarioterapia. Este hecho ha sido **interpretado** como demostración de la acción beneficiosa de esa **terapéutica**, malarioterapia, sobre la permeabilidad anormal que se **observa** en la neurohís.

### **La barrera hematoliquidiana en el shock traumático.**

DUNCAN, IRVING y GARNOFF (<sup>69</sup>) en experiencias en perros **10** observaron alteración de la barrera para las proteínas del plasma en el shock traumático,

### **La barrera hematoliquidiana en el shock insulínico.**

KESSLER (<sup>70</sup>) estudió la permeabilidad meníngea por el método de WALTER en **54** pacientes con afecciones psiquiátricas antes y después de la terapéutica insulínica, sin observar **cam**bios consistentes en el coeficiente de permeabilidad.

### **La barrera hematoliquidiana y la meningitis aséptica experimental.**

MUTERMILCH y SALAMON (<sup>71</sup>) habían observado que ciertas sales de bismuto y algunos compuestos arsenicales no pasan normalmente al l.c.r. En cambio consiguieron demostrar esos compuestos en cantidades apreciables y rápidamente, luego de determinar una meningitis aséptica por la inyección intrarraquídea de una emulsión harinosa en pacientes con parálisis general.

### **Estudio clínico de la permeabilidad meníngea.**

Dice STERN (<sup>72</sup>) que el estudio del comportamiento de la barrera no debe ser realizado teniendo en cuenta su manera de actuar frente a una sola sustancia. Es necesario, si es posible, observar la manera de conducirse, de más de una de las pruebas que indicaremos más adelante, y además, tomar en consideración las cifras comparativas del mayor número posible de sustancias normalmente existentes en la sangre y el l.c.r.

LANGE (<sup>73</sup>) no es de esta opinión; expresa que el estudio de las variaciones de la permeabilidad no necesitan ser excesivas en número ni tampoco recurrir a pruebas especiales. El aumento de la permeabilidad según ese autor, puede ser reconocido directamente determinando las concentraciones en sangre y l.c.r. de ciertas sustancias que normalmente existen en ambos humores, **tales** como la glucosa y los cloruros, o bien por la demostración cualitativa de coloides o células en el l.c.r., de elementos de, para él, indudable origen sanguíneo como la hemoglobina, fibrinógeno y polinucleares.

En nuestra opinión no se puede establecer un criterio único para circunstancias patológicas diferentes ; en algunos casos la simple aparición en el l.c.r. de hemoglobina o fibrinógeno, nos indican indudablemente la alteración de la permeabilidad. En

otros casos, en que no se observan esos elementos, el estudio de la relación glucosa 0 cloruros  $\frac{\text{l.c.r.}}{\text{en --}}$  es capaz de asegurarnos que existe una alteración de la barrera. Pero en otros pacientes la ausencia de los datos anteriores, obliga a recurrir a ciertas pruebas en la que se introducen sustancias extrañas en el medio sanguíneo, y establecer la proporción que alcanzan en el l.c.r.

### Métodos de estudio.

1º Aparición de elementos sanguíneos en el l.c.r. que normalmente no existen en él.

2º Estudio de la relación  $\frac{\text{l.c.r.}}{\text{sangre}}$  de componentes normales de ambos humores.

3º Aumento de la concentración de ciertos componentes normales en el l.c.r.

4º Introducción de sustancias en el organismo y su investigación cuali 0 cuantitativa en el l.c.r.

1º *Aparición de elementos sanguíneos en el l.c.r. que normalmente no existen en él.*

a) *Polinucleares.* — Para **K. LANGE** (<sup>73</sup>) el componente **citológico** normal del l.c.r. es el linfocito, de origen local. El aumento de los linfocitos puede reconocer un origen local o sanguíneo, de manera que no es capaz, este hecho por si solo, de dilucidar el comportamiento de la barrera. En cambio, para dicho autor, la presencia de polinucleares es **índice** seguro de un aumento de la permeabilidad. Esta interpretación no es **aceptada** por todos.

b) *Hemoglobina.* — La aparición de hemoglobina en el l.c.r., libre o incorporada a los hematíes es **índice** seguro de modificación de la barrera, cuando se ha eliminado la posibilidad de que no sea hemorragia por accidente de punción. En unos casos se trata de una verdadera ruptura de la barrera, hemorragia por ejemplo, en otros, simples fenómenos de diapédesis, como en el bioqueo, etc. En cualquiera de ellos la presencia de la hemoglobina traduce una alteración importante de la permeabilidad.

c) *Fibrinógeno.* — Su aparición indica la más alta alteración de la permeabilidad meníngea.

d) *Hemolisinas.* — Las hemolisinas y el complemento normalmente no se hallan en el l.c.r. **WEIL y KAFKA** (<sup>74</sup>) comprobaron que en ciertos líquidos patológicos se encuentran hemolisinas para los glóbulos rojos de carnero. Estas provienen en esos casos de la sangre, constituyendo en esa forma una manifestación de la alteración meníngea. Creyeron esos autores que la reacción era específica para las meningitis, pero en realidad debe **acep-**

arse el concepto más arriba expuesto de que mide la permeabilidad alterada por diversas causas.

2º *Estudio de la relación*  $\frac{\text{l.c.r.}}{\text{sangre}}$  *de componentes normales en ambos humores.*

Se estudian fundamentalmente el comportamiento de la glucosa y los cloruros que presentan diferentes concentraciones en ambos y cuyo pasaje en uno u otro sentido se produce en casos de modificación de la permeabilidad.

a) *Glucosa.* — Normalmente la relación glucosa en  $\frac{\text{l.c.r.}}{\text{sangre}}$  es aproximadamente 0,60. En los casos de aumento de permeabilidad tienden a equilibrarse los valores en ambos humores y la relación se acerca a 1. En el caso de las meningitis purulentas, el aumento de permeabilidad tiende a acercar la relación a 1, pero la glucolisis existente predomina y desciende francamente el índice, por lo que este estudio, en esos casos pierde valor. En grados ligeros de la alteración de la permeabilidad conserva su valor.

b) *Cloruros.* — La relación normal entre cloruros en  $\frac{\text{l.c.r.}}{\text{sangre}}$  está en los alrededores de 1,2 ya que los cloruros en el líquido se encuentran en mayor proporción que en la sangre. Cuando se altera la permeabilidad el índice baja y tiende a 1, por descenso de los cloruros en l.c.r.

Esta relación presenta normalmente variaciones de cierto grado lo que hace que, unido a lo poco alejado de ese valor de la unidad, disminuya su importancia para la exploración de la permeabilidad.

3º *Aumento del tenor de ciertos componentes normales del l.c.r.* — El aumento de la cifra de los prótidos resulta en algunos casos de la exageración de la permeabilidad meníngea. Esto sucede en especial en los casos de bloqueos aracnoideos, donde precisamente se observan las mayores albuminorraquias.

AYER y FOSTER (75) creen que el exceso de proteínas en el l.c.r. es índice del grado de permeabilidad de los vasos sanguíneos. Pero la circunstancia de que aumentos de los prótidos pueden obedecer a causas muy diversas, como lo veremos en el capítulo correspondiente, le resta importancia a la comprobación del hecho aislado.

4º *Introducción en el organismo de sustancias y su investigación cuali y cuantitativa en el l.c.r.*

Los métodos utilizados pueden ser divididos en 2 grupos:

a) Inyección de sustancias que habitualmente no pasan al l.c.r. En este caso su presencia en el l.c.r. es manifestación de la alteración de la permeabilidad. Este grupo de pruebas comprende la inyección de sustancias colorantes como el azul tripan, y el rojo congo utilizado por STERN, la fuscina empleada por FLATAU, el ferrocianuro de potasio también utilizado por STERN, la fenolfulfolftaleína, la eosina, etc.



b) Introducción de sustancias que normalmente pasan al l.c.r. en pequeña cantidad guardando una relación constante con el contenido sanguíneo. En estos casos la modificación de la permeabilidad se mide por la alteración del cociente normal. Este grupo comprende los métodos de la uranina de KAFKA, el del nitrato de sodio de MESTREZAT, el del bromo de WALTER.

De todos esos métodos referidos, nos vamos a limitar a hacer una breve reseña de la técnica e interpretación de las más utilizadas,

**Método del bromo de Walter.** — Se basa en el hecho de que el ion bromo atraviesa fácilmente la barrera hematoliquídiana. Aún con niveles bajos en la sangre ya aparece en el l.c.r. (76). WALTER (77) llegó a la conclusión de que normalmente existe una relación constante, que denomina coeficiente de permeabilidad, entre los valores del bromo en la sangre y el l.c.r.

Dicho autor acepta que el valor normal de su coeficiente oscila entre 2,90 y 3,30. Para estudiar la permeabilidad procede de la siguiente manera: durante tres a cinco días administra por boca bromuro de sodio a razón de cinco a seis centigramos por kilo de peso y por día. Al día siguiente de la última toma, practica una extracción simultánea de sangre y l.c.r., en los que dosifica el bromo. En los casos de permeabilidad aumentada los valores del coeficiente son inferiores a los ya expresados. En el capítulo referente al bromo hacemos algunas consideraciones sobre el valor práctico del método.

**Método de la uranina de Kafka** [citado por DEMME (78)]. — Este método tiene la ventaja sobre el anterior de que puede prescindirse de la dosificación de la sustancia en la sangre, limitándose a determinar la cantidad presente en el l.c.r.

La prueba se realiza así: se inyecta por vía intramuscular tres centigramos por kilo de peso del paciente; a las 2 horas 30 se practica la punción lumbar. Del líquido extraído se utilizan los dos primeros CC. para la dosificación de la uranina. Se establece la concentración por comparación con soluciones padrones. La dilución obtenida no es nunca inferior a 1/1 .000.000, oscilando habitualmente entre 1/2.000.000 a 1/8.000.000.