

11242



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

16
24'

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
Hospital Regional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

**"USO DEL MANITOL EN EL ANALISIS DE LA
BARRERA HEMATOENCEFALICA EN TOMOGRAFIA
COMPUTADA A DOS HORAS"**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
R A D I O D I A G N O S T I C O
P R E S E N T A :
SERGIO RAYMUNDO MENDIETA SEVILLA

MEXICO, D.F.

1990



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Pag.
INTRODUCCION.....	1
MATERIAL Y METODOS.....	2
RESULTADOS.....	5
DISCUSION.....	7
GRAFICAS.....	9
BIBLIOGRAFIA.....	23

USO DE MANITOL EN EL ANALISIS

DE LA BARRERA HEMATOENCEFALICA

EN TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA A DOS HORAS

INTRODUCCION

El medio de contraste no pasa la barrera hematoencefálica (BHE) íntegra. Por tanto la densidad del cerebro aumenta muy poco con los contrastes yodados y el aumento es debido a la densidad de capilares, por lo cual la sustancia gris aumenta más que la sustancia blanca (4).

Cuando hay daño de barrera, aparte del edema que se produce debido a la apertura de las juntas endoteliales, también hay paso de contraste al extravascular, en el área de las lesiones (16,19).

Por otra parte las lesiones irrigadas por vasos extracerebrales (meninges por ejemplo), incrementan también su densidad con el medio de contraste debido a que cuando no existe barrera hematoencefálica el contraste pasa al extravascular, no solo en áreas patológicas sino también en órganos normales.

Clásicamente se ha utilizado el manitol, una pentosa que no pasa la barrera hematoencefálica normal para disminuir el líquido del intersticio cerebral en los edemas vasogénicos (5,14,-15), por un mecanismo osmolar (1,2,18). En las 2 últimas décadas se ha probado que se puede producir alteración transitoria de la barrera hematoencefálica administrando manitol por vía arterial: carótida o vertebral (6,7,8,9,10,11,12). En el estudio actual tratamos de ver el efecto del manitol en dosis altas por vía venosa, para definir, en lo posible si el agua del intersticio cerebral, que con esta técnica disminuye, se acompaña de una disminución en la densidad del contraste en lesiones intra y extraaxiales, lo cual, si el primer aserto es real, demostraría que el medio de contraste sigue el mismo camino que el agua.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron tres enfermos con gliomas (un astrocitoma y dos glioblastomas multiformes) y dos pacientes con meningiomas, se incluyen además en el presente estudio dieciseis casos de lesiones intraaxiales y nueve de extraaxiales realizados en un estudio anterior (17)(tablas I y II). En todos estos enfermos se obtuvieron primero una curva basal de comportamiento ante el medio de contraste en las lesiones, practicando cortes simples, con 150 ml de medio de contraste y con 300 ml del contraste (90 g de yodotalamato de meglumina, que equivalen a 42.3 g de yodo). Cada 150 ml del medio de contraste fueron introducidos durante 4 minutos aproximadamente. También se hicieron cortes a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos de terminada la inyección de los 300 ml del contraste. Entre 2 y 8 días después se repitió el estudio, pero, a los 15 minutos después de obtener los cortes basales, se les administró 1 g de manitol por kg de peso por vía intravenosa, con un tiempo aproximado de administración de 5 minutos, repitiendo inmediatamente los cortes, y a los 15, 45, 75 y 105 minutos después de terminada la inyección del manitol. El coeficiente de atenuación de la radiación se midió en los gliomas en toda el área lesional (figuras 1-2) y, en los meningiomas, debido a la homogeneidad de las lesiones, se uso la "estadística circular" del equipo, que midió el coeficiente de atenuación de la radiación en un área situada unos milímetros por dentro del extremo periférico (fig 3).

Se utilizó un equipo Somatom 2 DRH, usando las matrices de 256 x 256, con un tiempo de barrido de 2 segundos. Los cortes en las regiones supratentoriales fueron de 8 mm de grosor por 8 mm de avance de la mesa.

TABLA I

MASAS INTRAAXIALES

	Simple	150ml	300ml	15'	30'	60'	90'	120'
Caso 1	23	34	45	42	41	46	41	39
Caso 2	66	70	74	80	76	80	81	79
Caso 3	14	27	32	36	39	41	30	41
Caso 4	20	23	28	30	29	29	32	32
Caso 5	32	42	58	58	53	53	57	50
Caso 6	25	29	34	36	33	35	35	33
Caso 7	26	37	48	52	54	54	53	52
Caso 8	34	40	50	49	49	49	48	48
Caso 9	27	34	44	46	48	47	50	48
Caso 10	35	45	49	47	51	48	50	50
Caso 11	22	42	48	51	54	57	59	58
Caso 12	50	58	61	64	64	60	62	60
Caso 13	23	13	43	45	41	43		42
Caso 14	25	35	38	40	37	34	34	36
Caso 15	23	44	48	60	67	66	59	57
Caso 16	24	40	50	64	70	67	66	63

TABLA II

MASAS EXTRAAXIALES

	Simple	150ml	300ml	15'	30'	60'	90'	120'
Caso 1	41	63	85	69	65	62	57	58
Caso 2	47	65	79	72	68	67	63	61
Caso 3	90	103	151	138	128	127	117	114
Caso 4	29	52	86	74	67	56	53	47
Caso 5	39	62	75	62	58	58	54	49
Caso 6	41	63	89	69	65	60	56	52
Caso 7	40	59	79	69	65	60	57	55
Caso 8	41	84	94	81	77	69	66	63
Caso 9	34	53	67	58	52	49	45	45

Se obtuvieron en todos los casos, curvas de distribución de las densidades de las áreas patológicas (ver figura 3) para ver, también, el comportamiento del contraste en las áreas quísticas.

Se practicó además en los tiempos antes referidos, un corte en abdomen, en donde se veía aorta, hígado y riñón, para medir el coeficiente de atenuación de estas zonas y poder correlacionar

este coeficiente con las zonas patológicas intracraneales.

En todos los enfermos las funciones hepática y renal eran normales y aparte de la lesión intracraneana no existía otra patología.



Figs 1 y 2. Glioblastoma multiforme pre y postcontraste con edema y efecto de masa.



Fig 2. Meningioma medido mediante "estadística circular".
(note la curva de distribución de densidades)

RESULTADOS

En todos los meningiomas se observaron curvas de comportamiento típicas (tabla II). La máxima densidad se obtuvo al final de la inyección de los 42.3 g de yodo y en ese momento empezó a disminuir.

En las lesiones intraaxiales (gliomas) también la curva fue característica (tabla I). Después de inyectar el medio de contraste, la densidad se mantuvo con muy pequeñas oscilaciones a lo largo de las 2 hrs. Cuando los gliomas tenían formaciones quísticas, el contraste penetró, en todos los casos, en los quistes, aumentando su densidad. Estas situaciones fueron referidas en el trabajo mencionado anteriormente (17).

Cuando se inyectó el manitol, se observó, en los meningiomas un descenso inicial de 2.5 UH en un caso, ascendiendo la curva

15 minutos después 2 UH, y a partir de entonces conservando un paralelismo con la curva basal (fig 7), en el otro caso hubo un descenso de 3.5 UH inicialmente, continuando el descenso y siguiendo paralelo a la curva basal (fig 8).

En uno de los gliomas inmediatamente después de la inyección del manitol, hubo un ascenso inicial de 4.5 UH, teniendo valores similares a los basales, excepto a las 2 hrs donde hubo una diferencia de 2 UH (fig 6). En otro caso también de glioma existió una diferencia de 2 UH, mayor, después de administrar el manitol, regresando a valores inferiores a los basales al final del estudio (fig 4). En el tercero de los casos; un astrocitomas G III-IV, con grandes formaciones quísticas, el manitol no produjo ningún cambio. Incluso los valores obtenidos utilizando manitol fueron más altos que los valores basales (fig 5).

De la figura 9 a la 17 se muestran los valores de densidad en aorta, hígado y riñón en los tres casos en los que se realizaron cortes en abdomen.

En todos los casos el riñón fué el que tuvo el mayor aumento de densidad con el medio de contraste. Tanto en aorta como en riñón se observa un decaimiento importante del medio de contraste con el tiempo; que en ningún caso tuvo relación con el comportamiento del medio de contraste en la lesión tumoral intracraneal.

En el hígado en los tres casos se obtuvieron curvas planas, con un incremento proporcional a la dosis de medio de contraste inyectada. Con 150 ml de medio de contraste, incrementa su densidad 10 UH, y con 300 ml entre 17 y 20 UH, pero el decaimiento de la densidad del medio de contraste en razón del tiempo es muy pobre. A las 2 hrs ha disminuido entre 2 y 20 UH, y siempre existió una

caída secundaria al uso del manitol.

DISCUSION

Se comprobó en el presente estudio el comportamiento basal diferencial de gliomas y meningiomas. En los primeros el medio de contraste disminuyó muy paulatinamente, mientras que en las lesiones extraaxiales la densidad disminuye inmediatamente después de la segunda inyección del medio de contraste. Esto sugiere un comportamiento diferente en la vascularización de los tumores intraaxiales de los extraaxiales, lo cual ha sido ya referido por Salmon (17).

En relación con la respuesta inmediata a la inyección del manitol, se observó también un comportamiento diferente. En los gliomas tuvo un ligero ascenso en la densidad de la lesión, lo cual hace pensar que el manitol a dosis altas, al igual que cuando se introduce por vía arterial, estuviera aumentando transitoriamente el daño de barrera hematoencefálica (20). Por el contrario en los dos meningiomas existió una caída en la densidad del medio de contraste inmediata a la inyección del manitol.

Después de la inyección del manitol la densidad del medio de contraste disminuyó en los dos gliomas de manera más importante que la disminución observada en la curva basal. En cambio en los meningiomas después del decaimiento inicial a la inyección del manitol, se mantuvo el mismo decremento rápido que la curva basal.

La disminución del medio de contraste observado en los gliomas tardamente por la inyección de manitol puede deberse a que por efecto osmolar regrese el contraste junto con el agua al espacio intravascular.

El riñón fué el órgano que tuvo mayor incremento y mayor caída de densidad con el medio de contraste, lo cual se puede explicar debido a que la eliminación de estos contrastes, se realiza por vía glomerular y es muy rápida (3). La densidad de la aorta en función del tiempo esta en gran parte condicionada por la eliminación de este contraste por el riñón. Así, tanto en aorta como en riñón observamos decaimientos importantes del coeficiente de atenuación en función del tiempo, que en ningún caso tuvo el menor grado de correlación con el medio de contraste en las lesiones tumorales (gliomas y meningiomas).

Lo único que podemos afirmar es que en aorta, riñón y en los meningiomas existen decaimientos de la densidad similares, pero la curva de densidad en el tiempo es totalmente distinta. En cambio en los gliomas la densidad del tumor y las densidades de la aorta y riñón no tienen el menor grado de correlación.

Podemos concluir que el manitol produce disminución de la densidad en las áreas tumorales de 1 a 5 UH. En los glioblastomas multiformes se observó un incremento de densidad con el choque de manitol, lo cual nos hace pensar en la posibilidad de que también exista apertura de las juntas endoteliales de la barrera hematoencefálica con este medicamento a grandes dosis por vía intravenosa.

No tenemos explicación para el comportamiento del medio de contraste en el hígado, en donde se mantiene su densidad durante todo el estudio, estando en desacuerdo con Newhouse (13), cuando propone que este pasa a vías biliares ya que la densidad en vesícula nunca vario entre el estudio simple y el contrastado.

GLIOMA CASO I

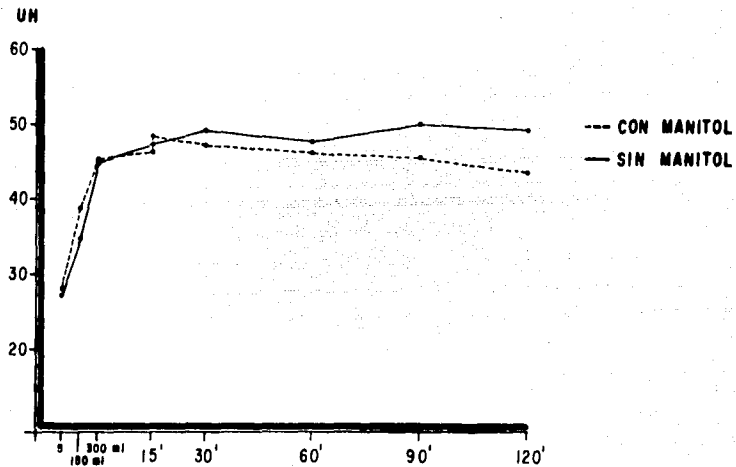


FIGURA 4

GLIOMA CASO 2

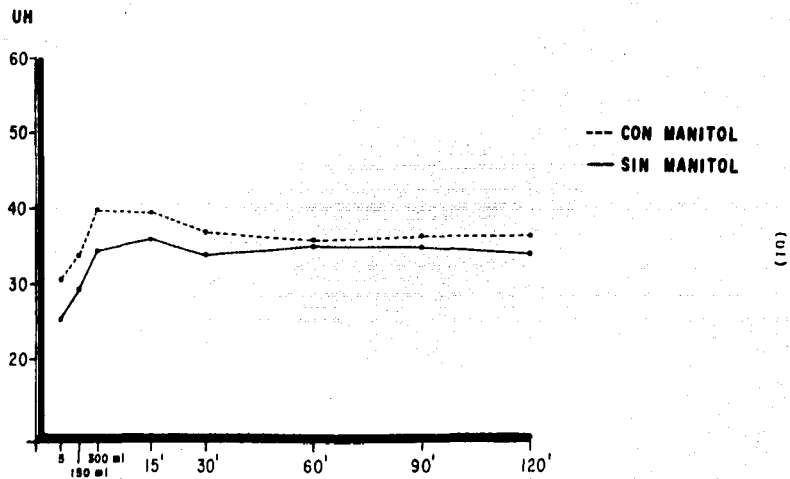


FIGURA 5

(10)

GLIOMA CASO 3

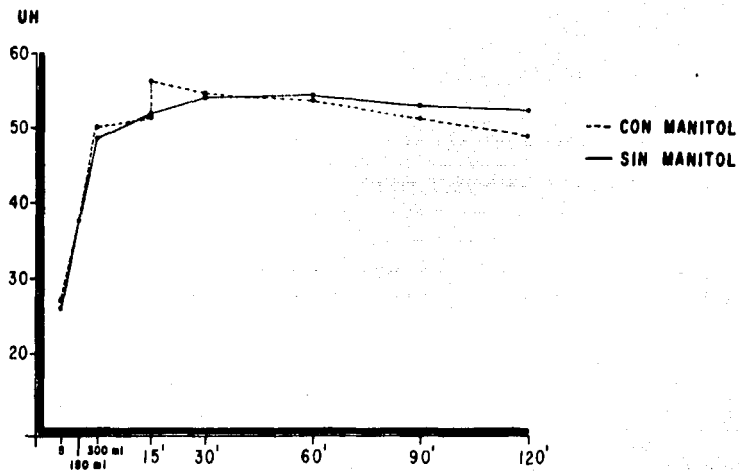
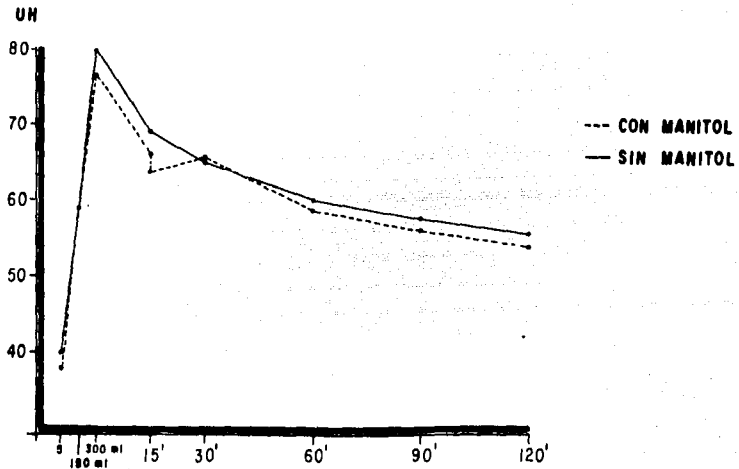


FIGURA 6

(11)

MENINGIOMA CASO 4



(12)

FIGURA 7

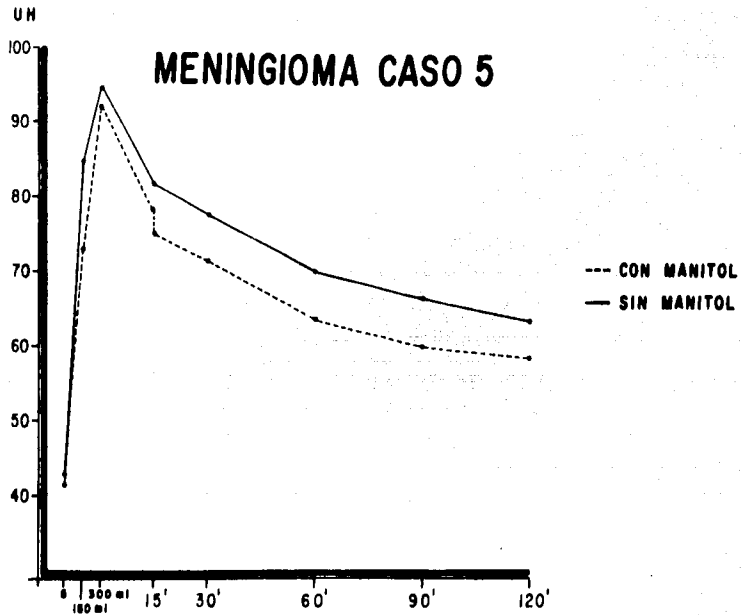
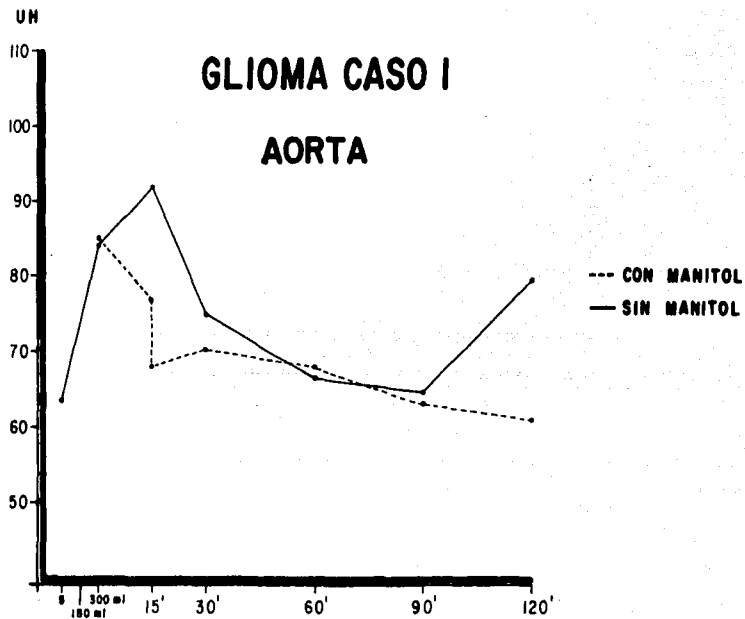


FIGURA 8

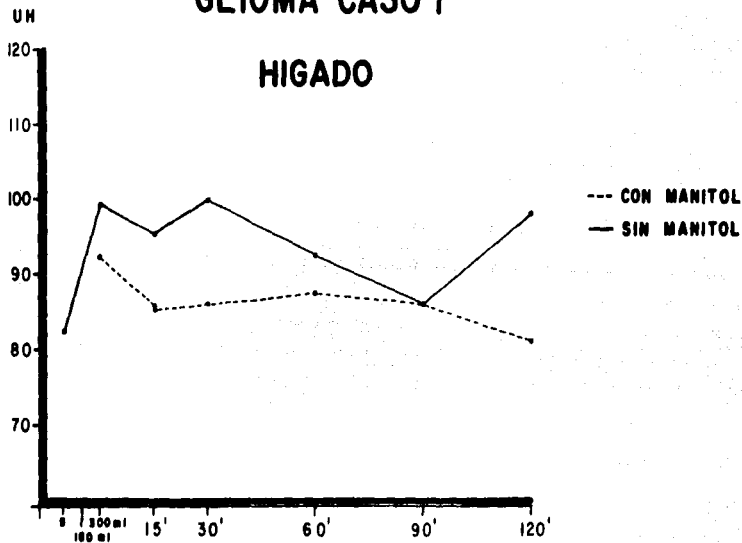


(14)

FIGURA 9

GLIOMA CASO I

HIGADO

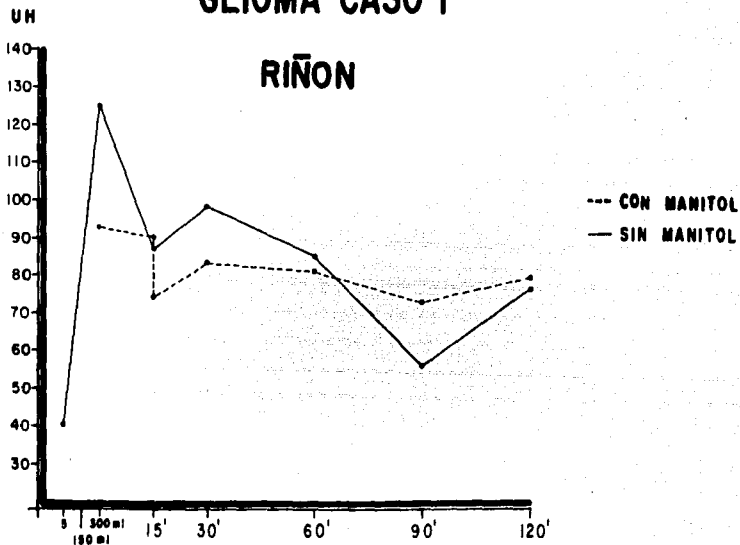


(15)

FIGURA 10

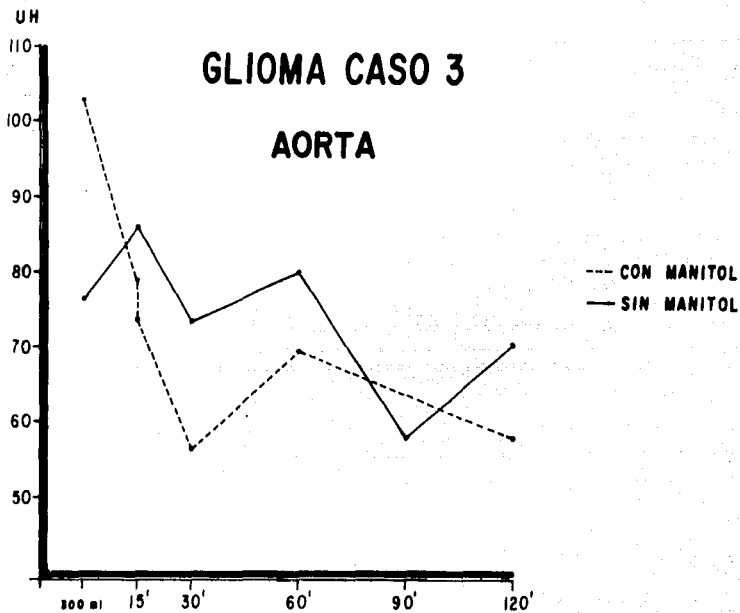
GLIOMA CASO I

RIÑON



(16)

FIGURA II

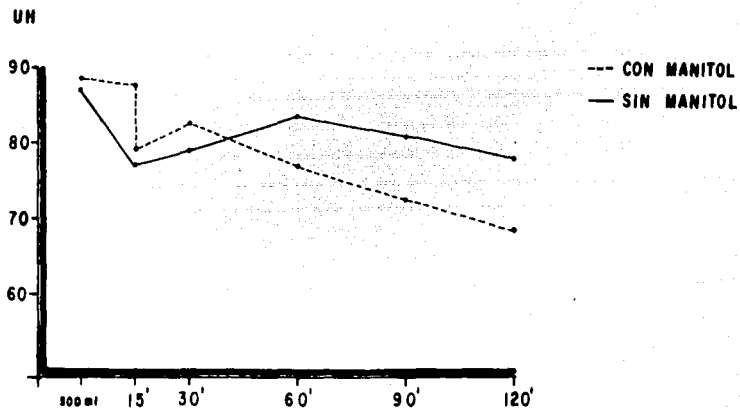


(17)

FIGURA 12

GLIOMA CASO 3

HIGADO

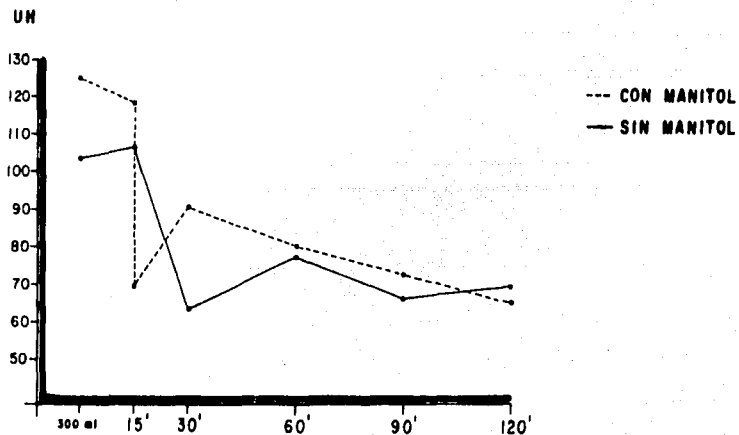


(18)

FIGURA 13

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

GLIOMA CASO 3 RIÑÓN



(19)

FIGURA 14

MENINGIOMA CASO 5

AORTA

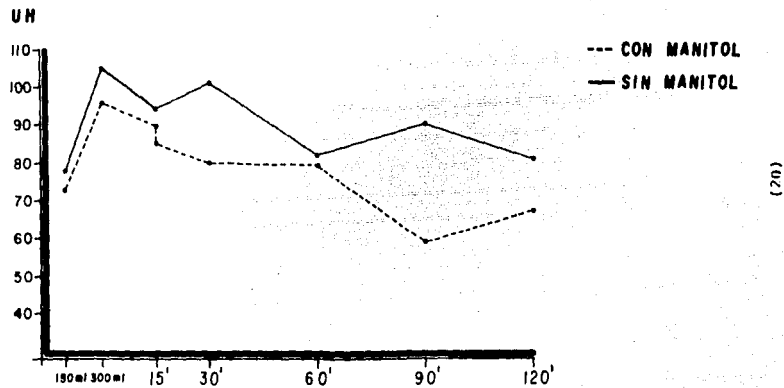
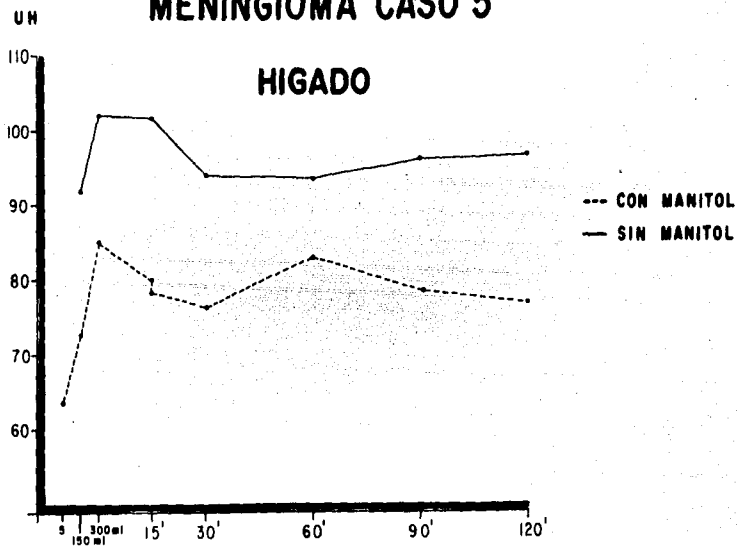


FIGURA 15

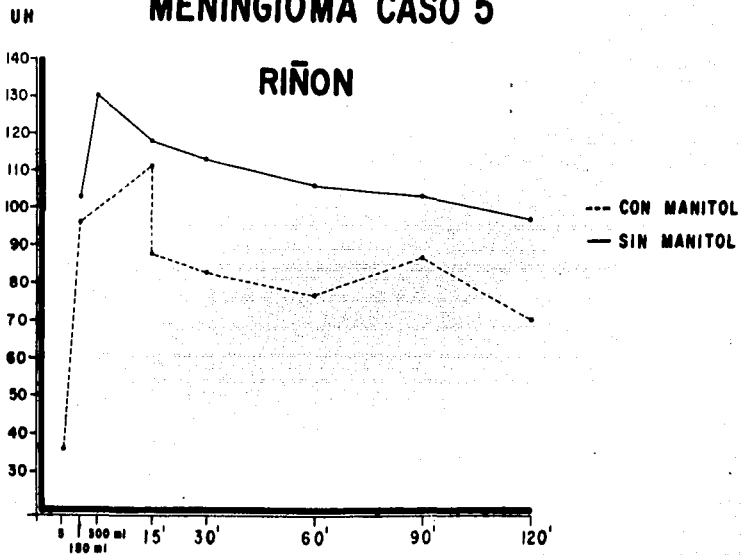
MENINGIOMA CASO 5



(21)

FIGURA 16

MENINGIOMA CASO 5



(??)

FIGURA 17

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Albright A.L., Latchaw R.: Intracranial and systemic effects of osmotic and oncotic therapy in experimental cerebral edema. *J. Neurosurgery* 60:1984, 481-489.
- 2.- Auer L.M. et. al.: Effect of intravenous mannitol on cat pial arteries and veins during normal and elevated intracranial pressure. *Neurosurgery* 21:1987, 142-146.
- 3.- Bettmann M.A.: Angiographic contrast agents: conventional and new media compared. *AJR* 139:October 1982, 787-794.
- 4.- Gado M.H., Pelphs M.E.: An extravascular component of contrast enhancement in cranial computed tomography. *Radiology* 117:December 1975, 589-593. Parte 1 y 2.
- 5.- Meyer F.B., Anderson R.E.: Treatment of experimental focal cerebral ischemia with mannitol. *J. Neurosurgery* 66:January 1987, 109-115.
- 6.- Neuwelt E.A. et. al.: Mannitol opens pathway for brain tumor chemotherapy. *JAMA* 245 num 18:May 1981, 1802.
- 7.- Neuwelt E.A. et. al.: Successful treatment of primary central nervous system lymphomas with chemotherapy after osmotic blood barrier opening. *Neurosurgery* 12: 1983, 662-671.
- 8.- Neuwelt E.A. et. al.: Osmotic blood-brain barrier modification: clinical documentation by enhanced CT scanning and/or radionuclide brain scanning. *AJR* 141: October 1983, 829-835.
- 9.- Neuwelt E.A. et. al.: Increase delivery of tumor-specific monoclonal antibodies to brain after osmotic blood brain barrier modification in patients with melanoma metastatic to the central nervous system. *Neurosurgery* 20: 1987, 885-895.
- 10.- Neuwelt E.A. et. al.: Osmotic blood-brain modification and combination chemotherapy: concurrent tumor regression in areas of barrier opening and progression in brain regions distant to barrier opening. *Neurosurgery* 15: 1984, 352-366.
- 11.- Neuwelt E.A. et. al.: Reversible osmotic blood-brain barrier disruption in humans: implications for the chemotherapy of malignant brain tumors. *Neurosurgery* 7: 1980, 44-52.
- 12.- Neuwelt E.A. et. al.: Therapeutic efficacy of multiagent chemotherapy with drug delivery enhancement by blood-brain barrier modification in glioblastomas. *Neurosurgery* 19: 1986, 573-582.

- 13.- Newhouse H.N. et. al.: Tissue distribution of soluble contrast: effect of dose variation and changes with time. AJR 136: March 1981, 463-467.
- 14.- Rosner M.J., Cooley I.: Cerebral perfusion pressure: a hemodynamic mechanism of mannitol and the post-mannitol hemogram. Neurosurgery 21: 1987, 147-156.
- 15.- Ravussin P. et. al.: Changes in CSF pressure after mannitol in patients with and without elevated CSF pressure. J. Neurosurgery 69: 1988, 869-876.
- 16.- Sage M.R.: kinetics of water-soluble contrast media in the central nervous system. AJR 141: October 1983, 815-824.
- 17.- Salmon F.G. et. al.: Trabajo de tesis. ISSSTE H.R. 20 de Noviembre, 1987.
- 18.- Smith H.P. et. al.: Comparison of mannitol regimens in patients with severe head injury undergoing intracranial monitoring. j. Neurosurgery 65: 1986, 820-824.
- 19.- Turcki P.A. et. al.: Clinical and experimental vasogenic edema: in vivo sodium MR imagin. Radiology 160: 1986, 821-825.
- 20.- Warnke P.C. et. al.: The effect of hyperosmotic blood-brain barrier disruption on blood-to-tissue transport in ENU-induced gliomas. Ann. Neurology 22: 1987, 300-305.