

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE VETERINARIA



TESIS DOCTORAL

**Fístulas raquídeas postraumáticas de LCR en
carnívoros domésticos: evaluación mediante
Imagen de Resonancia Magnética-Mielografía
con inyección de contraste paramagnético
intratecal**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alberto Muñoz González

DIRECTORAS

Pilar Marín García
María Pilar Martínez Sainz

Madrid, 2017

Universidad Complutense de Madrid

FACULTAD DE VETERINARIA



**Fístulas raquídeas postraumáticas de LCR en carnívoros
domésticos: evaluación mediante Imagen de Resonancia
Magnética-Mielografía con inyección de contraste
paramagnético intratecal**

TESIS DOCTORAL

Autor: Alberto Muñoz González

Doctor en Medicina y Cirugía
Prof. Titular y Catedrático Acreditado de Radiología

Madrid, 2015

Universidad Complutense de Madrid

FACULTAD DE VETERINARIA



**Fístulas raquídeas postraumáticas de LCR en carnívoros
domésticos: evaluación mediante Imagen de Resonancia
Magnética-Mielografía con inyección de contraste
paramagnético intratecal**

TESIS DOCTORAL

Autor: Alberto Muñoz González

DIRECTORES

PILAR MARÍN GARCÍA

Doctora en Veterinaria y Prof. Titular

MARÍA PILAR MARTÍNEZ SAINZ

Doctora en Veterinaria y Profesora Contratada Doctor

Programa de Doctorado: VETERINARIA RD 99/2011

Madrid, 2015

Tribunal nombrado por el Magfco. y Excmo. Sr. Rector de la Universidad
Complutense de Madrid el día ... de de 2015

Presidente D.....

Vocal 1º D.....

Vocal 2º D.....

Vocal 3º D.....

Secretario D.....

Suplente 1º D.....

Suplente 2º D.....

Realizado el acto de lectura y defensa de la Tesis el día ... de de 2015 en
Madrid.

Calificación:

EL PRESIDENTE

LOS VOCALES

EL SECRETARIO

A mis padres por su generosidad

« El especialista técnicamente preparado pero culturalmente incompetente constituye una amenaza »

Harry Truman (1884 -1972)

« No basta con alcanzar la sabiduría, es necesario saber utilizarla »

Marco Tulio Cicerón (106 a.C. - 43 a. C.)

« La bondad prevalece sobre la inteligencia »

Gregorio Marañón (1887- 1960)

« Everything should be as simple as it is, but not simpler »

Albert Einstein (1879 - 1955)

AGRADECIMIENTOS

Como ocurre en muchas realidades que configuran la vida de cada individuo, muchos de los caminos emprendidos son consecuencias de los previos, de las circunstancias nuevas, de las coincidencias, casualidades y el término enigmático de *azar*.

La realización de esta Tesis en el mundo académico veterinario, en mi caso siendo médico, cumple la suma de las siguientes circunstancias:

Mi dedicación profesional (Neurorradiología), la curiosidad por lo cercano que no se ha explorado y la casualidad de entrar en contacto con el mundo veterinario práctico en los años 90, propició el ambiente para trabajar con animales y aplicar mi realidad profesional a un campo de actuación que era casi desconocido en el medio veterinario.

Después simplemente uno hace lo que no puede dejar de hacer.

De mis primeros contactos con la Medicina Veterinaria quiero recordar a tres amigos.

Gracias a Valentina Lorenzo entré en contacto con el mundo veterinario práctico, con quien compartí experiencias profesionales iniciáticas, emprendí una etapa profesional y empresarial, y comprendí algunas de las singularidades de su profesión, al tiempo que conocí a otros muchos veterinarios que trabajaban en campos muy diversos.

Mención destacada merece Isidro Mateo, joven veterinario que desde el principio demostró entusiasmo sin igual y ha sido el prototipo de ayudante que uno ha deseado tener siempre. Su entusiasmo por abordar los problemas y su interés contagian y refuerzan.

Finalmente quiero recordar a Jerónimo Martínez, con quien las largas tardes de trabajo se hacían mucho más amenas y divertidas.

En mi acercamiento al mundo académico veterinario, que me han permitido exponer esta Tesis, he tenido la suerte y el gusto de haber conocido a Manuela Fernández Álvarez, Vicedecana de Posgrado y Ordenación Académica de la Facultad de Veterinaria de la UCM, quien fue la persona adecuada en el momento preciso para reencauzarme en el mundo universitario local, que puede ser proceloso pare navegantes de otros mares. Pero quiero mencionar sobre todo su disposición, siempre abierta, calidez personal y su competencia.

Finalmente, tengo muy presente a mis directoras de la Tesis. A Pilar Marín García, con quien descubrí que, además de que éramos vecinos, no hay edad para encontrar personas que te ayudan y acompañan, siempre con una sonrisa, y se ponen a tu disposición. Cuando esto ocurre uno se pregunta si tiene que volver a empezar desde el principio para estar en la misma disposición que han estado contigo. Además, disfruté y aprendí mucho de su Tesis doctoral, a la que une una cierta similitud a la que aquí presento, y cuyo manuscrito por su textura y tiempo me recordó con prolepsis mi Tesis doctoral en Medicina, realizada ya hace unos cuantos lustros. A mi segunda Directora de la Tesis, María Pilar Martínez Sainz, la debo su trabajo en la lectura crítica, revisión exhaustiva y pormenorizada de esta Tesis. Si todavía queda algún error u omisión es porque descuidé alguna de sus observaciones y comentarios.

Madrid, Abril de 2015

ÍNDICE

ABREVIATURIAS	11
ABBREVIATIONS.....	12
RESUMEN.....	13
SUMMARY.....	15
1. INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	17
1.1. Los Espacios Subaracnoideos en Imagen Médica Avanzada	17
1.2. El Problema del Diagnóstico de las Fístulas Postraumáticas Raquídeas.....	19
1.3. Justificación del Trabajo	21
1.4. Motivación	22
1.5. Hipótesis.....	22
1.6. Objetivos.....	23
2. MATERIAL Y MÉTODOS	24
2.1. Diseño del Estudio.....	24
2.2. Participantes y Criterios de Inclusión	24
2.3. Adquisición y protocolo de Imágenes	25
2.4. Procedimiento de Inyección de Contraste Intratecal	26
2.5. Análisis de Estudios.....	27
2.6. Análisis Estadístico	27
3. RESULTADOS	28
3.1. Demografía.....	28
3.2. Mecanismo de Lesión.....	28
3.3. Clínica Neurológica Específica	28
3.4. Hallazgos en los Estudios de Radiología Convencional	28
3.6. Hallazgos en los Estudios de RM-Mielografía	29
3.7. Valoración de toxicidad o efectos secundarios atribuibles a la inyección de contraste intratecal	30
3.8. Tratamiento	30
TABLA 1.....	32
4. FIGURAS	33
5. DISCUSIÓN	42
6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	56
7. CONCLUSIONES.....	59

8.	APÉNDICES.....	61
	Apéndice 1: MIELOGRAFÍA CONVENCIONAL (MC)	61
	Apéndice 2: AGENTES DE CONTRASTE PARAMAGNÉTICOS UTILIZADOS EN RM	63
	Apéndice 3: AGENTES PARAMAGNÉTICOS DE USO INTRATECAL EN ANIMALES.....	70
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	75
10.	PUBLICACIONES DEL AUTOR RELACIONADAS CON TESIS.....	89
11.	DERECHOS INTELECTUALES DE IMPRESIÓN.....	
	897

ABREVIATURIAS

BH: Barrera Hematoencefálica

FX: Fractura

DL50: Dosis Letal 50

Gd: Gadolinio

Gadolinio-DTPA: Gadolinio (III)-ácido-diethyleno-triaminopentaacético

H: Hembra

HSTPP: Hiperintensidad de señal en tejidos pre y paravertebrales

IRM: Imagen por RM

i.v.: intravenoso

LCR: Líquido Céfalorraquídeo

LHI: Lesión hiperintensa intramedular

LS: Lumbosacro

mM: milimoles

M: Macho

MC: Mielografía Convencional

N: Normal

RM: Resonancia Magnética

RM-Gd-IT: RM con inyección de Gd Intratecal

RX: Rayos X

SNC: Sistema Nervioso Central

SP: Secuencias Ponderadas

SP en T1/T2: Secuencias Ponderadas en Tiempo de Relajación T1/T2

T: Tesla

TC: Tomografía Computerizada

ABBREVIATIONS

CT: Computed Tomography

CSF: Cerebrospinal fluid

MR: Magnetic Resonance

RESUMEN

El diagnóstico de fístulas raquídeas de LCR, secundarias a desgarros o laceraciones durales, ya sean espontánea o postraumática, sigue siendo un reto diagnóstico en seres humanos y animales. En el contexto de traumatismo de la médula la detección de desgarros durales raquídeos es importante porque tales defectos pueden atrapar de forma aguda raíces nerviosas. Además, los desgarros durales aumentan el riesgo de meningitis, que puede causar un mayor desgarramiento dural y promover su apertura permanente, lo que a su vez puede conducir al desarrollo de meningocele postraumático. El meningocele sí tiene entonces el potencial de actuar como un foco crónico para el atrapamiento de la raíz nerviosa. Sin embargo, los desgarros durales y laceraciones son clínicamente y radiológicamente muy difíciles de diagnosticar.

Se sabe que en humanos los traumatismos severos raquídeos, que además presentan fístula de LCR, confieren un peor pronóstico por esta específica complicación. Este subtipo de traumatismos presenta riesgo adicional de meningitis de repetición, así como aracnoiditis progresivas. Por ello es importante una prueba neurorradiológica fiable en su detección.

Hasta ahora, dentro del cierto desconocimiento de esta complicación, el método de referencia era la TC- Mielografía. Se sabe actualmente que las imágenes de RM con inyección intratecal de contraste paramagnético permiten detectar con más sensibilidad y exactitud si existe o no fístula, su extensión y daños medulares asociados.

El presente trabajo es un estudio de investigación neurorradiológica realizado en animales, sin que se hayan sacrificado especímenes al efecto, sino como resultado de la atención en Medicina Veterinaria, con traslación potencial a humanos.

Esta Tesis es un estudio prospectivo neurorradiológico *quasi* experimental no seleccionado, realizada en seis animales (cinco perros y un gato), que acuden a un centro veterinario especializado en enfermedades neurológicas de animales. El estudio se realiza en casos de traumatismo raquídeo grave en los cuales se investiga el estudio de las fístulas de LCR mediante la inyección intratecal de contrastes paramagnéticos (sales de gadolinio), para saber la potencialidad de este método en su detección.

En nuestro estudio, en función de los patrones de distribución de las fístulas de LCR, se han descrito dos tipos diferentes de lesiones. Así el patrón 1 de fístula se refiere a aquellas lesiones cuyas salidas de líquido están limitadas a 1 ó 2 fuentes o rupturas durales, cuyo curso se puede seguir a través de las imágenes de RM postcontraste intratecal (figuras 1 y 2 del trabajo), asociadas a mejor pronóstico. El patrón 2 se refiere a salidas de LCR difusas y donde el contraste se disemina en zonas adyacentes a la lesión sin que se encuentre “fuentes” concretas de salida de LCR (figuras 3 y 4 del trabajo), y se asocia a peor pronóstico debido a laceraciones difusas meningo-durales.

Se concluye que las imágenes de RM después de la administración intratecal de contraste paramagnético intratecal en carnívoros domésticos con trauma raquídeo grave obtiene una sensibilidad máxima en la detección de fístulas y desgarros menígeos, permitiendo diferenciar dos tipos de patrones radiológicos de fístulas de LCR con diferente potencial en tratamiento y pronóstico, de cara a un tratamiento conservador o quirúrgico, pudiendo ser extrapolable y aplicable a humanos.

SUMMARY

The diagnosis of spinal cerebrospinal fluid CSF fistulae secondary to dural tears, rents, or lacerations, whether spontaneous or post-traumatic, remains a diagnostic challenge in both humans and animals. In the spinal trauma setting, the detection of spinal dural tears is important because such defects can acutely entrap nerve roots. In addition, dural tears increase the risk of meningitis, which can cause a dural laceration and promote its remaining opening indefinitely, which may in turn lead to the development of post-traumatic meningocele. The meningocele itself then has the potential to act as a chronic focus for nerve root entrapment. However, dural tears and lacerations are clinically and radiologically very difficult to diagnose.

On radiological grounds, before the computed era, dural tears were diagnosed radiologically through myelography which is no longer used in humans because its low sensitivity and potential hazards. Plain CT has low sensitivity and low specificity for the detection of spinal meningeal injury. Although CT myelography using water-soluble iodinated contrast medium overcomes some of these limitations, it appears that gadolinium-enhanced MR cisternography/myelography is superior in the evaluation of dural leaks, including spinal leaks.

It is known that in human spinal trauma who also have severe CSF fistulae have poorer prognosis for this specific complication. This subtype of trauma presents additional risk of recurrent meningitis and progressive arachnoiditis. It is therefore important to obtain neuroradiological a reliable test for its diagnosis.

This is a study of neuroradiological research conducted in small carnivores without sacrificing any specimen for the purpose, but as a result of care in Veterinary Medicine, with potential translational to humans. This unselected prospective experimental observational neuroimaging study conducted in six

small carnivores (five dogs and one cat), that seekd specialized neurological treatment in a specialliced veterinary center. The study was performed in severe cases of spinal trauma in which the study of CSF leakage was investigated by intrathecal injection of paramagnetic contrast compunds (gadolinium salts), to know the potential of this method for its detection.

So far, within the relatively unfamiliarity with this complication, the standar imaging method in humans was the CT-Myelography. It is now known that the MR images with intrathecal injection of paramagnetic contrast compounds detect more sensitively and accurately whether a fistula or CSF leak is present, its extent and associated spinal injuries.

In our study, based on the distribution patterns of CSF leakage, we have described two different types of injuries. The pattern 1 fistula refers to those lesions with liquid outlets are limited to 1 or 2 sources or dural ruptures, the course can easily be followed through the postcontrast MR-Myelography study (Figures 1 and 2 of the work), and is associated to good prognosis. . There is a second pattern in which the contrast leakage is diffuse and disseminates into areas adjacent to the location of the spinal injury, although no single source of Gd-DTPA emergence can be identified (Figures 3 and 4 of this work), and it is associated with poor prognosis due to diffuse meningo-dural laceration.

It is concluded that MR imaging after intrathecal administration of paramagnetic contrast agents in animals with severe spinal trauma obtains maximum sensitivity in the detection of fistulae and meningeal tears, allowing to differentiate 2 types of radiological patterns of CSF fistulas with different potencial in treatment and prognosis, facing a conservative or surgical treatment , and may be applicable in humans.

1. INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

1.1. Los Espacios Subaracnoideos en Imagen Médica Avanzada

La Tomografía Comuterizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM) son actualmente las técnicas de imagen para el diagnóstico de enfermedades morfológicas que afectan al Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de material de contraste i.v. puede añadir información importante en particular las relativas a anomalías en la integridad de la barrera hematoencefálica (BH) que es frecuentemente perturbada por procesos neoplásicos e inflamatorios principalmente. La RM es superior a la TC en la demostración de muchas lesiones que podrían no haber sido objetivadas por la TC. Las ventajas de la imagen por RM respecto de la TC en su resolución de contraste y excelente visualización anatómica y además, en términos de seguridad, la ausencia de radiación ionizante. Por estas razones la RM se ha convertido en el estándar de referencia de imágenes en los procesos que afectan al cerebro y la médula espinal.

La RM también ha demostrado ser superior en la demostración anatómica de los espacios licuorales de líquido cefalorraquídeo (LCR) circundante al tejido no neural, aunque todavía hay algunas situaciones clínicas (específicamente los casos de alteraciones del flujo del LCR, la comunicación de masas y quistes con las vías del líquido cefalorraquídeo o fugas de LCR craneoespinales) en que puede ser necesario otras pruebas de imagen para un diagnóstico definitivo. A pesar de la buena demostración anatómica del cerebro, la médula espinal y los tejidos adyacentes en la imagen de RM convencional, todavía hay una serie de condiciones patológicas en las que sigue siendo necesario la valoración

específica de la continuidad y la anatomía de los espacios subaracnoideos, colecciones anormales del LCR y las fugas, o como un medio para estudiar la dinámica del LCR. Tanto la cisternografía intratecal con radionúclidos y la TC con inyección de contraste yodado hidrosoluble intratecal (TC-cisternografía o mielografía) se han utilizado en este propósito, pero todavía tienen limitaciones y emplea radiación ionizante (Spelle L et al, 2001; Chiapparini L et al, 2002; Ferrante E et al, 2004; Moriyama E et al, 2004).

El gadolinio (III)-ácido-diethyleno-triaminopentaacético (Gd-DTPA) fue el primer medio de contraste aprobado para uso intravenoso en los estudios de imagen de RM y su alto nivel de seguridad y la tolerancia han permitido su uso clínico (Siebner HR et al, 1997; Zeng QY et al, 1999).

Estudios previos en modelos animales demostraron los beneficios de las imágenes de RM con gadolinio intratecal (RM-Gd-IT) para el estudio de los trastornos de vías del líquido cefalorraquídeo y ya se han descrito los límites de tolerancia y las dosis (Di Chiro G et al, 1985; Di Chiro G, et al 1986; Algin O y Turkbey B, 2013), [Apéndices 1 y 2]. Los diferentes protocolos experimentales se diseñaron y aplicaron de los modelos animales a humanos, demostrando resultados idénticos, tanto de contraste paramagnético iónico y no iónico (gadopentetato de dimeglumina, Gd-DTPA, Magnevist®, Shering y Gadodiamida, Gd-DTPA-BMA, OmniScan®, GE Healthcare (Niendorf HP et al, 1991; Chiapparini L et al, 2002; Chung S et al, 2000; Broome DR et al, 2007). Los datos de los estudios de toxicidad aguda y subaguda tanto biológicos como neurohistológicos en el SNC demostraron que cuando se utilizó Gd intratecal en dosis suficientes para mejorar en la imagen de RM la objetivación del LCR y, a dosis de sales de Gd menores a 0,25mM/gr de cerebro, era muy improbable que se asociase a cambios agudos en la función neural o sus estructuras (Toney GM et al, 2001). Después del primer estudio de la administración de Gd-DTPA por ventriculografía en dos pacientes adultos con carcinomatosis meníngea (Siebner HR et al, 1997), se sucedieron varios estudios en diferentes

centros (Zeng QY et al, 1999); Jinkins JR et al, 2002). El primer estudio cooperativo demostró la seguridad general en todos los rangos de edad, con potenciales aplicaciones clínicas útiles (Zeng QY et al, 1999). La utilización de esta técnica en el diagnóstico de fístula de LCR en el cerebro, en ratas quirúrgicamente sometidas a fístulas que desarrollaron rinolicuorrea, fue llevada a cabo por Ibarra R et al (2000). Inmediatamente después, en humanos, Jinkins JR et al (2002) describió por primera vez su utilidad en la evaluación clínica de sospecha rinolicuorrea, refiriendo una sensibilidad del 89% en la detección de fugas de LCR en 19 pacientes. Más tarde Reiche W et al (2002) refirieron una sensibilidad semejante, en una serie de diez pacientes. Posteriormente Muñoz A et al (2007) describieron los resultados preliminares en diez niños con enfermedades neuroquirúrgicas complejas, así como sus potenciales aplicaciones clínicas útiles en la evaluación de enfermedades del SNC que implican al sistema ventricular o el espacio subaracnoideo en pacientes pediátricos seleccionados. En ocho de los diez pacientes pediátricos los resultados de los estudios de RM-Gd-IT influyeron o cambiaron las decisiones clínicas y la planificación quirúrgica. Por último, un creciente número de publicaciones (Albayram S et al, 2008; Selcuk H et al, 2010) han referido la alta sensibilidad de esta prueba en la evaluación de las fugas de LCR en el *síndrome de hipotensión intracraneal espontánea* (HIE). En el primero de los dos estudios en 17 de los 19 pacientes con hipotensión intracraneal se demostró el lugar de la fuga de LCR y en el segundo en 64 de los 85 pacientes (75%), confirmándose y ampliándose en dos estudios recientes (Akbar JJ, 2012; Chazen JL et al, 2014). Así también en el diagnóstico etiológico y anatómico de rinolicuorrea, con una sensibilidad del 84% (43 de 51 pacientes), (Aydin K et al, 2008).

1.2. El Problema del Diagnóstico de las Fístulas Postraumáticas Raquídeas

Las roturas y desgarros meníngeos secundarios a traumatismos de la médula son entidades poco reconocidas clínicamente y potencialmente son lesiones graves que, si se dejan sin reparar, pueden causar la herniación de elementos neurales a través del defecto meníngeo. Estos elementos neurales pueden quedar atrapados en el tejido de la cicatriz, que a su vez puede conducir a dolor crónico, disfunción neural o síndrome de hipotensión intracraneal. Además, los desgarros duros aumentan el riesgo de la meningitis y de infecciones focales. Estas infecciones pueden, a su vez, provocar laceraciones duros que permanecen abiertas indefinidamente, lo que puede conducir al desarrollo de meningocoele post-traumático. Si no se trata, la raíz nerviosa atrapada puede retrasar o impedir totalmente la recuperación neurológica (Cammissa FP et al, 1989; Keenen TL et al, 1990; Chung S et al, 2000; Schievink WI, 2006).

Antes de la era de imagen computerizada avanzada los desgarros duros fueron diagnosticados radiológicamente mediante mielografía convencional, y aun hoy en día es el método tradicional usado en medicina veterinaria, pero ya no se utiliza en humanos por su baja sensibilidad y riesgo para el paciente.

Los estudios de TC simples tienen baja sensibilidad y baja especificidad para la detección de la lesión meníngea raquídea (Aydinli U et al, 2001). Aunque la TC-Mielografía, usando medio de contraste yodado intratecal, supera algunas de estas limitaciones, la RM-GD-IT es superior en la evaluación de las fugas duros (Albayram S et al, 2008; Muñoz A et al, 2008; Akbar JJ et al, 2012; Chazen JL et al, 2014), incluyendo los escapes de LCR desde el contenido raquídeo. La RM cisternografía/mielografía por lo general se lleva a cabo siguiendo un protocolo de imágenes de MR de columna estándar, que proporciona una evaluación general adecuada de las lesiones de la médula espinal. Esta primera evaluación ayuda, asimismo, también a la detección de fracturas de la columna vertebral, así como el edema paraespinal vertebral de los tejidos blandos adyacentes (Flanders AE et al, 1990; Lee RR, 1996). Sin embargo, a pesar del detalle

anatómico obtenido de los tejidos, médula espinal, raíces raquídeas y espacios subaracnoideos todavía hay una serie de condiciones (colecciones de LCR anormales y fugas especialmente) en que es necesario la delimitación precisa de los espacios subaracnoideos o la dinámica del LCR. El primer estudio publicado en literatura radiológica veterinaria abordando este específico problema en la región de la columna vertebral fue realizado en el año 2009 por [Muñoz et al](#), describiendo el primer caso de perro con monoplejía traumática y tetraparesia en quien el uso intratecal de gadolinio permitió la localización torácica específica de la lesión medular, avulsión de una raíz del plexo braquial y fístula de LCR por desgarramiento meníngeo, así como la trayectoria de su fuga.

1.3. Justificación del Trabajo

La realidad clínica en la práctica radiológica dentro del centro de diagnóstico veterinario "RM VETERINARIA SL" durante cerca de 10 años, en donde se diagnosticaban y trataban todo tipo de patologías neurológicas y neuroquirúrgicas, nos hicieron reparar en un subgrupo de patologías infrecuentes, dentro del trauma raquídeo grave, cuyo tratamiento, generalmente complejo, no contemplaban ciertas potenciales complicaciones infrecuentes observadas en humanos, específicamente las posibles fístulas postraumáticas. Esto unido a la investigación previa realizada por el doctorando en medicina veterinaria ([Lorenzo V et al, 1998](#); [Varejao A et al, 2006](#); [Mateo I et al, 2007](#); [Mateo I et al, 2010](#); [Baglietto B et al, 2011](#); [Mateo I et al, 2011](#); [Cloquell A et al, 2012](#); [Mateo I et al, 2013](#)) y la experiencia alcanzada por el doctorando en humanos, en relación con la patología específica de los espacios licuorales mediante la inyección intratecal e intraventricular de contraste paramagnético en los espacios subaracnoideos ([Muñoz et al, 2007](#); [Muñoz y Castillo, 2008](#)), suscitó la posibilidad de iniciar este tipo de actuaciones neurorradiológicas para identificar estas potenciales complicaciones, especialmente contemplando la posibilidad de su futura aplicación en humanos.

1.4. Motivación

Para un médico que colabora con veterinarios en una actividad específica, Neurorradiología, donde el desarrollo de las técnicas de imagen, y en especial la RM en los últimos 25 años, ha pasado de ser un método emergente a la referencia en el Diagnóstico por Imagen de las patologías neurológicas y neuroquirúrgicas, y que coincide con la trayectoria profesional de los últimos 25 años, es una tentación científica y profesional aplicar los avances realizados en humanos al diagnóstico de la patología morfológica animal. A su vez, la posibilidad de obtener modelos animales proporcionados por el centro radiológico veterinario aludido anteriormente, con patologías complejas e inusuales como las fístulas postraumáticas de LCR, sin necesidad de hacer uso de animales de experimentación, promovieron la realización de estudios iniciales preparatorios para la posibilidad práctica de inyección de Gd intratecal, primero en patología malformativa, después en patología obstructiva y finalmente en el objeto de esta Tesis: patología traumática raquídea. Hacia el año 2004 la inyección de contraste paramagnético intratecal en humanos en la práctica clínica estaba en sus inicios. Por otro lado, los modelos animales serían necesarios para cotejar los hallazgos de humanos y viceversa. Quedaba además abierta la puerta para comprobar la seguridad de estos fármacos en animales. En definitiva, se reunían los elementos necesarios para aplicar técnicas novedosas y avanzadas con traslación bidireccional de los posibles hallazgos en humanos y animales.

1.5. Hipótesis

La pregunta que subyace a la realización de este trabajo es si los estudios de RM con administración de contraste paramagnético intratecal (RM-Mielografía) en carnívoros domésticos con trauma raquídeo son capaces de detectar un tipo

específico de patología postraumática como son las lesiones meníngeas (desgarros y laceraciones meníngeas, así como pseudomeningoceles) y las fístulas postraumáticas de LCR.

1.6. Objetivos

Primarios:

Detección postraumática de salida de LCR de los espacios subaracnoideos espinales en el trauma raquídeo severo en carnívoros domésticos (perros y gatos) y, por tanto, desgarros y laceraciones meníngeas, así como pseudomeningoceles.

Secundarios:

1. Mecanismos y vías de fuga del LCR. Específicamente si las técnicas de imagen empleadas proporcionaban información de vías anatómicas o postraumáticas de circulación del LCR teñido con contraste.
2. Sensibilidad de la técnica. Al carecer de estándar de referencia de imagen (*gold standard*) no es fácil demostrar la sensibilidad y especificidad de una nueva técnica de imagen.
3. Seguridad y eficacia de los contrastes empleados en los animales. En la práctica clínica diaria y sin estudios de monitorización y seguimiento a corto, medio y largo plazo es un objetivo de compleja valoración.
4. Potencial aplicación en humanos. La investigación traslacional de animales a humanos es un meta que siempre se persigue en la investigación en general, pero en particular en modelos con animales de similares de patologías. En ese caso las fístulas de LCR postraumáticas raquídeas, no han sido nunca estudiadas en humanos mediante esta nueva técnica.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño del Estudio

Se trata de un estudio observacional y experimental, prospectivo, realizado en carnívoros domésticos (cinco perros y un gato) que acudían a la consulta en la Clínica Veterinaria *Resonancia Magnética Veterinaria SL*, entre los años 2006 al 2010, por trauma raquídeo severo.

2.2. Participantes y Criterios de Inclusión

Se define trauma raquídeo como *la consecuencia de un cuadro agudo de signos neurológicos de la región raquídea correspondiente, observado inmediatamente después de un impacto violento, generalmente como consecuencia de accidentes, caídas, mordeduras, disparos de armas de fuego o lesiones por arma blanca (Henke D et al , 2013).*

Se clasificó la gravedad del trauma raquídeo de acuerdo con la clasificación referida por [Henke D et al \(2013\)](#) en cinco grados, como sigue: Grado 0= clínicamente normal; Grado 1= solo hiperestesis raquídeas; Grado 2= tetraparesia o paraparesia ambulatoria sin o con defectos propioceptivos; Grado 3= tetraparesia o paraparesia no ambulatoria; Grado 4= tetrapejia o paraplejia con presencia de sensación dolorosa profunda; Grado 5= paraplejia con pérdida de sensación dolorosa profunda.

Se definió trauma raquídeo grave o severo, en nuestros estudios, a aquéllos casos con grado ≥ 3 .

Los requisitos formales de los animales para ser objeto del estudio fueron:

1. Criterios de trauma raquídeo severo.
2. Ausencia de trauma craneoencefálico significativo.
3. Pronóstico vital aceptable (ausencia de otras patologías o trauma no neurológico importante).
4. Haberse realizado estudio de RM basal raquídeo sin contraste intratecal.
5. Firma por parte del dueño de un consentimiento informado específico para la prueba.
6. Pago de los servicios realizados previamente por el dueño. La prueba específica de contraste intratecal no se cobraba.

2.3. Adquisición y protocolo de Imágenes

En todos los casos antes de realizar los estudios de RM se llevaron a cabo estudios radiológicos convencionales habituales, generalmente radiología convencional. La radiología convencional de la zona específica del trauma incluye habitualmente dos proyecciones estándar radiológicas, sin perjuicio de estudios radiológicos de otras áreas anatómicas afectadas, o ecografía abdominal.

Los estudios de imagen de RM de los animales se realizaron bajo anestesia general que se indujo con propofol (6 mg/kg de peso corporal) y se mantuvo con isofluorolano (1-2.2% en 100% oxígeno) hasta el final del procedimiento. El estudio de RM se realizó con un aparato con imán superconductor de 0,5 T (Gyrosan, Philips Healthcare, Best, Países Bajos).

Nuestro protocolo estándar incluye secuencias ponderadas en T2 FSE (4000/110/16; TR/TE/Tren de Eco; en ms.) obteniendo imágenes en los planos sagital y transversal, así como imágenes SE potenciadas en T1 (500/14;TR/TE, en ms). Se administró contraste i.v. de Gd- DTPA en dos animales (casos 2 y 5) a una dosis de 0,1 mM/Kg, y las imágenes ponderadas en T1 fueron adquiridos en el plano transversal.

El grosor de corte/separación, campo de visión (FOV) y resolución de píxeles diferían dependiendo del tamaño del animal y de la secuencia realizada. Las secuencias ponderadas en T2 FSE y ponderadas en T1 SE sagital se realizan generalmente con un campo de visión que osciló desde 320 mm hasta 300 mm y un grosor de corte de 4-5 mm/0,4 mm de *gap*).

Las secuencias ponderadas en T2 axial FSE y secuencias potenciadas en T1 SE se realizaron generalmente con un campo de visión de 150 a 100 mm y un grosor de corte de 4-5 mm/0,4 (*gap*). Después de la inyección intratecal de contraste paramagnético siempre se obtuvieron planos transversales y sagitales ponderados en T1 con la técnica de saturación de la grasa. No se obtuvieron secuencias potenciadas en T1 con saturación grasa antes del procedimiento estándar de RM, (ver Apéndice 2).

2.4. Procedimiento de Inyección de Contraste Intratecal

El procedimiento de la administración intratecal de Gd-DTPA en Medicina Veterinaria se ha referido en estudios previos del doctorando ([Muñoz et al 2009](#) y [Muñoz et al, 2014](#)). En síntesis, después de la RM convencional se llevó a cabo en condiciones estériles una punción atlantooccipital en el animal anestesiado y se retiró 1 ml de LCR. A continuación el LCR se mezcló con 0,2-0,5 ml de Gd- DTPA y inyectó a través de la misma punción.

El animal se colocó en posición vertical durante 5-6 minutos para maximizar la difusión del material de contraste en todo el espacio subaracnoideo del raquis. A continuación se adquirieron las secuencias de RM tanto sagital y transversal en secuencias SE ponderadas en T1 con saturación de grasa, utilizando los mismos parámetros de adquisición usados anteriormente.

2.5. Análisis de Estudios

Los estudios fueron procesados mediante el software de la manufactura de RM y transferidos a una estación de trabajo con herramientas para procesado de imágenes DICOM, que incluye herramientas de reconstrucción, análisis de imagen y envío a unidades de grabación en soporte digital y placa.

2.6. Análisis Estadístico

Al ser un estudio prospectivo reducido, de tamaño de muestra $n=6$, donde no se establece comparación paramétrica sino detección cualitativa de signos radiológicos, siendo positivo o negativo la detección de salida de LCR mediante la objetivación visual, no requiere de procedimiento estadístico específico sino descriptivo simple.

3. RESULTADOS (TABLA 1)

3.1. Demografía

El estudio incluye seis casos (Tabla 1) correspondientes a cinco perros y un gato de edades comprendidas entre 2 y 14 años (Edad media: 5,4 años). Cuatro eran machos y dos hembras. El peso medio fue de 11,2 kg.

3.2. Mecanismo de Lesión

En tres casos fue debido a precipitación o caída de altura, en dos por atropello de automóvil y en un caso por mordedura de otro perro. En todos los casos las fracturas se consideraron cerradas.

3.3. Clínica Neurológica Específica

El lapso de tiempo entre el momento de la lesión y la valoración radiológica osciló entre 48 horas y dos semanas. Dos casos presentaron paraparesia, otros dos paraplejia, caso síndrome de cauda equina y en otro paraparesia de extremidades pelvianas con monoplejia derecha de miembro torácico asociado a síndrome de Horner.

3.4. Hallazgos en los Estudios de Radiología Convencional

En dos casos la radiología convencional no reveló alteraciones; en dos casos se apreciaron signos de fractura-compresión torácica o lumbosacra; en otro caso se apreciaron signos de fractura-distracción y en otro se observó fractura de anillos vertebrales (T5-T7).

3.5. Hallazgos en los Estudios de Imagen de Resonancia Magnética Convencional (sin contraste intratecal)

Los niveles de afectación postraumática vertebral fueron: en la región cervical un caso, la región torácica tres casos y los otros dos casos en el nivel lumbosacro.

Los estudios de RM convencional demostraron lesión hiperintensa intramedular (LHI) en secuencias ponderadas (SP) en T2 relacionados con los hallazgos clínicos en cinco casos. En tres casos se observaron imágenes de hernia discal aguda postraumática/fragmento óseo retropulsado que comprimían la médula y raíces nerviosas (casos 1, 4 y 6). En cinco de los seis casos se demostró hiperintensidad de señal en tejidos pre y paravertebrales (HSTPP) adyacente a las lesiones óseas (casos 2, 3, 4, 5 y 6), que implicó afectación postraumática en el tejido blando paravertebral o interfascial.

3.6. Hallazgos en los Estudios de RM-Mielografía

En cinco casos (casos 2,3,4 y 5) la administración intratecal de Gd-DTPA permitió la detección de extravasación de agentes de contraste desde el contenido del conducto raquídeo a los tejidos blandos adyacentes. En tres de estos casos (casos 2, 3 y 4) la fuga de material de contraste se detectó a partir de un origen específico, porque siguieron un curso de seguimiento del conducto raquídeo hacia planos interfasciales, los tejidos blandos y las almohadillas de grasa (**Figs. 1 y 2**). En el caso 2 el diagnóstico final consistió en una avulsión del plexo braquial.

Aunque no se detectó zonas individualizadas de fuga de contraste en los otros dos casos (casos 4 y 5), se observó fuga difusa y extravasación de material de contraste intratecal extendiéndose en los tejidos blandos adyacentes a los arcos vertebrales lesionados (**Figs. 3 y 4**).

En el caso 2 la presencia de masa de partes blandas prevertebral y engrosamiento del tejido blando sin una conexión aparente a la lesión de la médula nos llevó a sospechar una complicación inflamatoria. La administración intravenosa de Gd-DTPA no reveló realce tabicado o encapsulado dentro de los tejidos blandos, lo que excluyó la presencia de un absceso o un flemón. Estas secuencias adicionales se realizaron también en el caso 5 por el mismo motivo y con el mismo resultado.

Los estudios demostraron con precisión la localización y el/los nivel/es de la fuga de contraste, así como el origen, trayecto y región donde se acumula el LCR. Esta información ayudó a comprender la naturaleza de algunas de las colecciones identificadas en las SP en T2.

Finalmente, en el caso 1, se apreció la existencia de una pequeña lesión bien definida, en el contorno meníngeo dorsolateral, como imagen de adición de contraste en el estudio RM-Mielografía, adyacente a la médula espinal e hiperintensa en SP en T2, consistente en desgarro cerrado meníngeo postraumático o pseudomeningocele (**Fig. 5**).

3.7. Valoración de toxicidad o efectos secundarios atribuibles a la inyección de contraste intratecal

Mediante la objetivación de la monitorización anestésica y clínica no se reconocieron efectos tóxicos discernibles atribuibles a la inyección de contraste intratecal.

3.8. Tratamiento

En cuanto al tratamiento, típicamente los animales eran tratados a criterio discrecional de la neuróloga de nuestro centro, de acuerdo con el veterinario de referencia y el dueño. En un caso considerado

quirúrgico en el que se pudo actuar se realizó hemilaminectomía descompresiva. En el resto de los casos se realizó tratamiento conservador y rehabilitador.

TABLA 1: DEMOGRAFÍA, SIGNOS CLÍNICOS Y HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

CASO	DEMOGRAFÍA (Raza/años/sexo /mecanismo de FX)	SIGNOS NEURÓLOGICOS	RX	RM SIMPLE/ COMPROMISO DEL CONDUCTO VERTEBRAL	RM-MIELOGRAFÍA/DIAGNÓSTICO
1	Chow-Chow/2 /M/ Atropello por coche	Paraparesia	N	LHI en T12-T13 en porción dorsal de la medulla/ Sí.	Lesión focal de adición de contraste en menínge cerrada (T12-T13)/ Pseudomeningocele
2	Jack Russell/2 y/M/ Mordedura de otro perro	Paresia de extrem. pelvianas y monopelja de miembro torácico dcho. Sínd. Horner	N	LHI en C7-T1; HSTPP; Se descartó colección inflamatoria después de adm. Gd i.v./ No	Fuga lineal de contraste, siguiendo las rutas de vainas nerviosas C7-T1 y entre planos fasciales y paravertebrales. /Desgarros de vainas y avulsión del plexo braquial
3	Golden Retriever/8 /M/ Atropello por coche	Paraplejia	FX-distrac. L4-L5	LHI en niveles L2-L4; HSTPP / No	Fuga lineal de contraste L4-L5 en tejidos blandos y paraespinales/Desgarros menínges
4	Yorkshire Terrier/14 /H/Caída de altura	Signos de lesion de cauda equina	FX- compres. LS	Herniacion discal L7- S1 asociada a compression multirradicular/ Sí	Fuga difusa de contraste LS en tejidos blandos y paraespinales de region sacroilíaca/Desgarros menínges
5	Felino doméstico/7 /M/Caída de altura	Paraplejia	FX de anillo T5-T7	LHI en T5-T7, dorsal en la medulla; HSTPP; Se descartó colección inflamatoria después de adm. Gd i.v./No	Fuga difusa contraste T5-T7 en tejidos blandos y paraespinales/Desgarros menínges)
6	Mestizo/5/H/ Caída de altura	Paraparesia	FX compres. L3-L4	LHI por retropulsión de fragment. discal T5- T6 con compresión ventral medular; HSTPP /Sí	Fuga lineal contraste perivertebral a los espacios blandos y a la esponjosa de los cuerpos vertebrales afectos/ Desgarros menínges

LEYENDAS

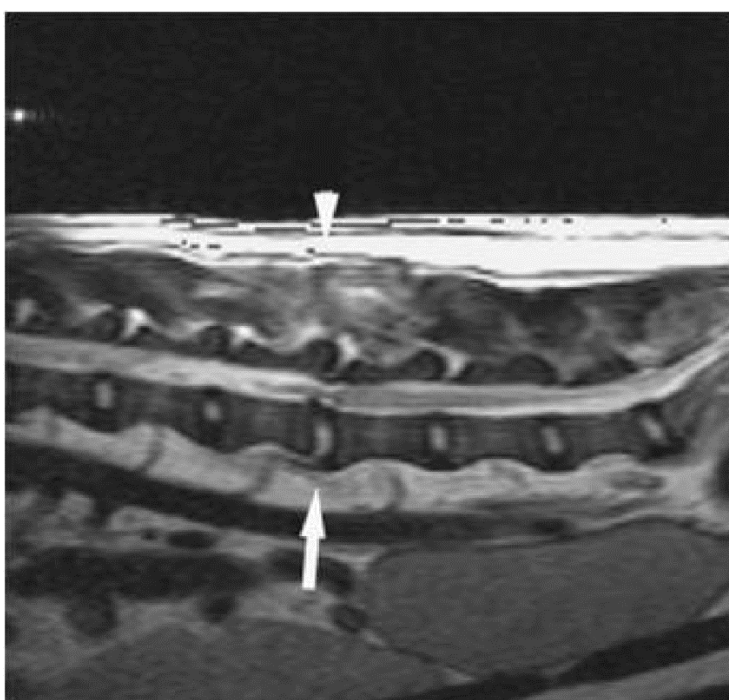
Adm.: Administración
LHI: Lesión hiperintensa intramedular
FX: Fractura
LS: Lumbosacro
Gd: Gadolinio
N: Normal
H: Hembra
M: Macho
HSTPP: Hiperintensidad de señal en
tejidos blandos pre y paravertebrales

4. FIGURAS

Figura 1 (A-C), Caso 3.

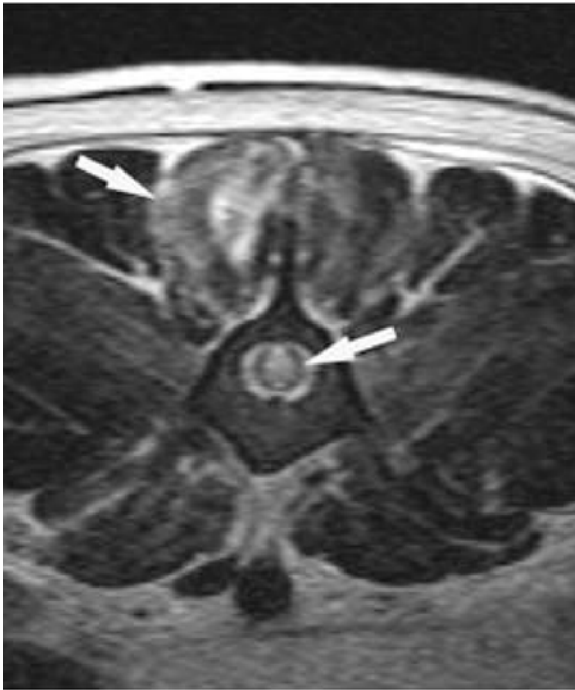
A: Plano sagital en SP en T2 del segmento lumbar mostrando fractura-distracción L4-L5 (flecha) con aumento de la señal de resonancia y cambios en la morfología de los músculos paraespinales dorsales (cabeza de flecha).

A



B: Plano transverso en SP en T2, en el nivel vertebral L4-L5, demostrando lesión con hiperintensidad de señal intramedular y alteración difusa de la señal en los músculos paraespinales (flechas).

B



C: Plano sagital en SP en T1 con saturación grasa después de la administración de Gd-DTPA mostrando dos diferentes orígenes de la fuga de contraste: uno ventral y otro dorsal (flechas). Estas fugas se originan desde el contenido del arco vertebral, cursando a través del disco intervertebral y finalizando en los tejidos prevertebrales y músculos paraespinales.

C

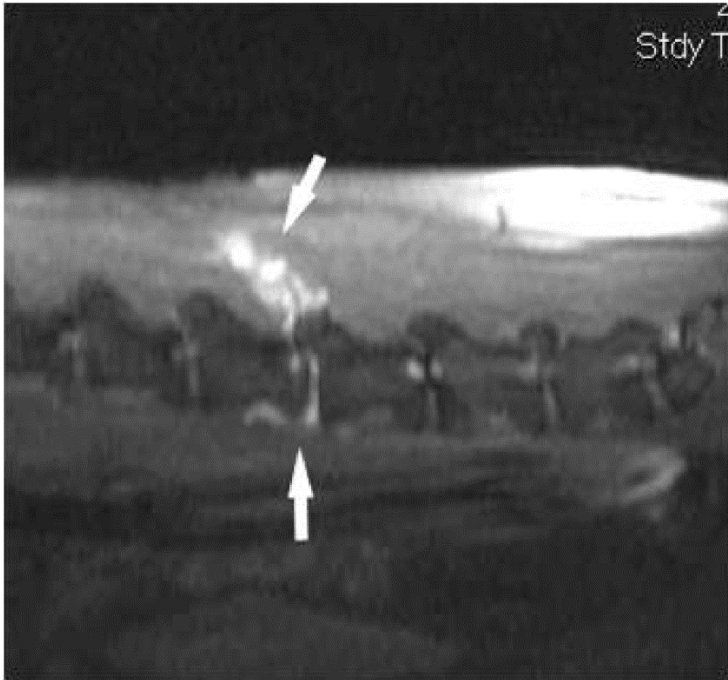
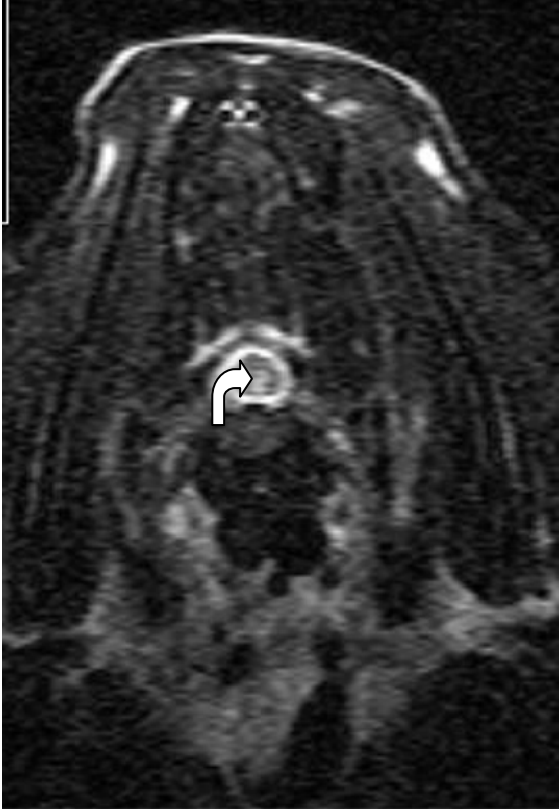


Figura 2 (A-B), Caso 2

A: Plano transverso en SP en T2, en el nivel intervertebral C7-T1, muestra una lesión con hiperintensidad intramedular (flecha curva)

A



B: Imagen en plano transverso en SP en T1 con supresión grasa en el nivel intervertebral C7-T1, después de la inyección intratecal de Gd-DTPA, demuestra un tracto arciforme hiperintenso, en relación con fuga de LCR, que cursa desde el foramen intervertebral hacia los músculos prevertebrales (flechas).

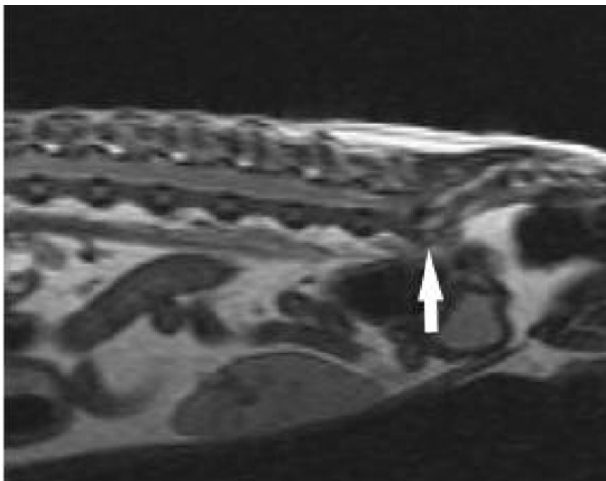
B



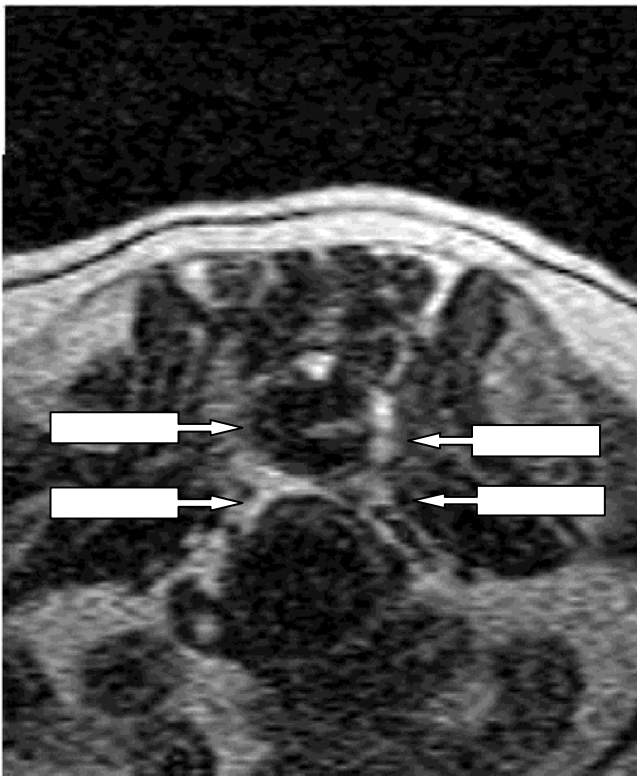
Figura 3 (A-C), Caso 4.

Plano sagital (A) y transverso (B) en SP en T2, en el nivel lumbosacro (L7-S1), demostrando una fractura-compresión (flecha en A), así como masa de partes blandas perivertebral (flechas en B).

A



B



C: Imagen en plano transverso en SP en T1 con saturación grasa en el mismo nivel que la fig. **B**, después de la inyección intratecal de Gd-DTPA, demostrando un gran número de tractos de hiperintensidad de señal que emergen desde ambos aspectos raquídeos (flechas), consistentes en fugas de LCR secundarias a perforaciones meníngeas.

C

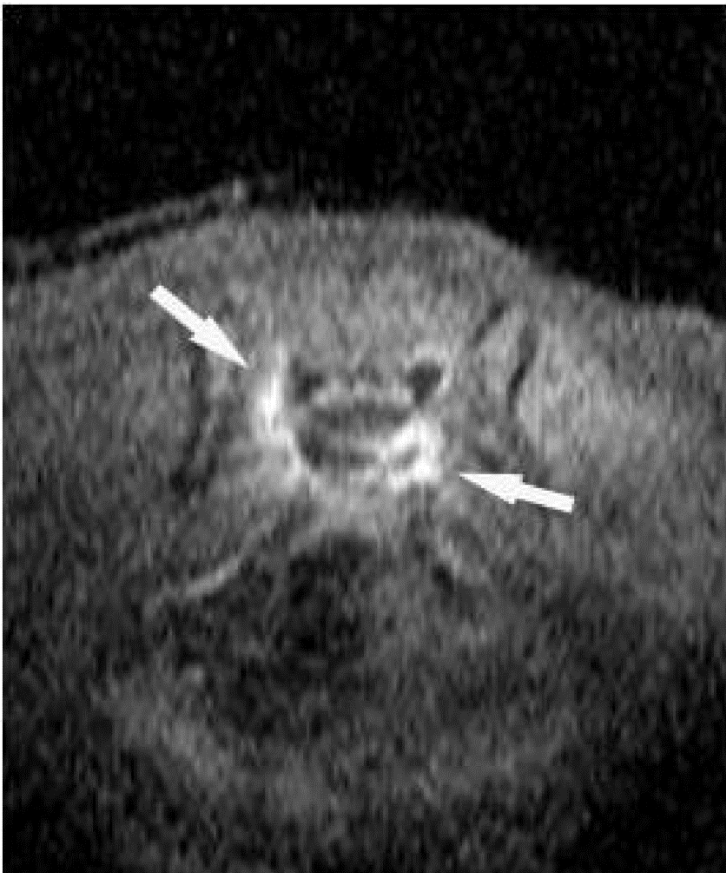


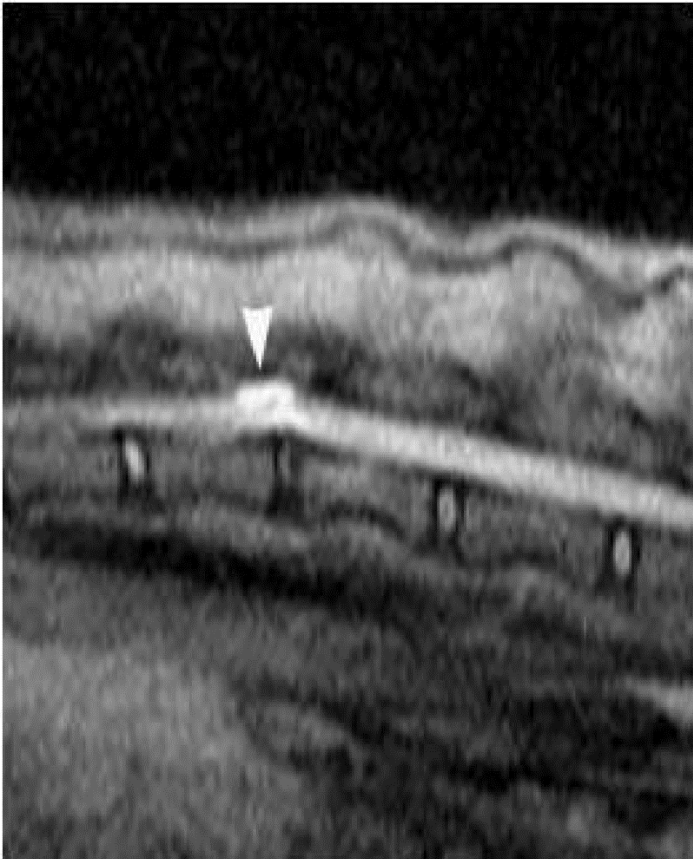
Figura 4, Caso 5.

Imagen transversal en SP en T1 con saturación grasa, después de la inyección intratecal de Gd-DTPA, mostrando una salida centrífuga difusa de contraste alrededor del cuerpo vertebral, que se origina desde el contenido del cuerpo y arco vertebral.



Figura 5, Caso 1.

Imagen sagital en SP en T1 con saturación grasa, después de la inyección intratecal de Gd-DTPA, demostrando una imagen sacular, en relación con pequeño acúmulo de contraste (imagen de adición), intratecal, bien delimitada, en relación con pequeño pseudomeningocele (cabeza de flecha).



5. DISCUSIÓN

En Medicina Veterinaria las lesiones traumáticas ocasionadas por accidentes, caídas, mordeduras, armas de fuego o blancas producen frecuentemente fracturas vertebrales, luxaciones y subluxaciones, desgarros meníngeos o herniación aguda vertebral. Las fuerzas responsables de las fracturas o luxaciones vertebrales son: flexoextensión, torsión o rotación, compresión (carga axial) y desgarro o cizallamiento, con o sin torsión), (Shores A, 1992). Con frecuencia estas lesiones provocan en la médula concusiones, laceraciones compresiones o distracciones (Olby N, 1999; Summers B et al, 1995).

Las lesiones de las cubiertas meníngeas postraumáticas (desgarros, laceraciones y pseudomeningoceles, principalmente) son complicaciones potenciales de los traumatismos graves que si no se tratan o reparan pueden llegar producir herniación de los componentes mielorradiculares a través del defecto meníngeo. Estos componentes, a su vez, pueden quedar atrapados en el tejido cicatricial, que adicionalmente pueden producir dolor crónico, disfunción neural o síndrome de hipotensión intracraneal (Cammisa FP et al, 1989, Keenen TL et al, 1990).

Por otro lado, los desgarros meníngeos, fundamentalmente los dures, aumentan el riesgo de infección local y meningoencefalitis. El círculo vicioso puede continuar porque las infecciones propenden a mayor debilitamiento o lesión de la menínge dañada, que tenderá a permanecer abierta indefinidamente o a reparar de manera defectuosa (pseudomeningocele postraumático). En cualquiera de los casos una reparación espontánea completa es infrecuente y si se deja sin reparar el atrapamiento mielorradicular retrasa o impide una recuperación de las funciones neurológicas perdidas (Cammisa FP et al, 1989; Keenen TL et al, 1990; Chung S et al, 2000; Schievink W, 2006).

Los desgarros dures, laceraciones y pseudomeningoceles postraumáticos, de incidencia postraumática desconocida en animales, son muy difíciles de

diagnosticar prequirúrgicamente desde el punto de vista clínico y suponen un reto radiológico. Desde un punto de vista radiológico, antes del advenimiento de la computerización y la TC, estas complicaciones se intentaban diagnosticar mediante mielografía convencional. Esta prueba se ha desechado en la actualidad en medicina humana por su baja sensibilidad, dificultad de realizar y lesiones potenciales colaterales al manejar un área anatómica delicada, maniobrando en pacientes postraumáticos, muchas veces críticos.

La TC estándar multicorte (sin introducción de contraste yodado intratecal) es exquisita en la detección de las lesiones óseas raquídeas (Borges-dos-Santo RR et al, 2014) pero poco sensible en la detección de lesiones meníngeas, postraumáticas o secundarias a otra patología en humanos (Aydinli U et al, 2001), así tampoco la correlación entre signos en radiología convencional y TC estándar (Silvestro C et al, 1991; Pau A et al, 1994), específicamente cuando se revisaba: el ensanchamiento pedicular, las fracturas de las láminas y el compromiso del diámetro del conducto raquídeo, en las fracturas/compresión vertebral, tanto del segmento dorsal como del lumbar.

Aunque la TC-Mielografía (con introducción de contraste yodado soluble intratecal) supera muchas de estas limitaciones, la introducción de la RM Cisternografía/Mielografía ha venido superando la sensibilidad y especificidad de la TC-Mielografía en la valoración de las fugas de LCR (Jenkins JR et al, 2002; Reiche W et al, 2002; Tali ET et al, 2002; Muñoz A et al, 2007; Aydin K et al, 2008; Muñoz A et al, 2009; Selcuk H et al, 2010), incluyendo las fístulas de LCR de origen raquídeo (Albayram S et al, 2008; Akbar JJ et al, 2012; Chazen JL et al, 2014).

La llamada RM-Mielografía sin inyección de contraste paramagnético intratecal, secuencia específica 3D ponderada en tiempo de relajación T2, donde se delimitan específicamente la señal del LCR de los espacios subaracnoideos mediante hiperseñal que contrasta con el resto de estructuras, aunque no presenta invasividad y está disponible en todos los equipos de RM modernos, no ha demostrado sensibilidad y aplicación clínica significativa en los procesos y

enfermedades de las cubiertas meníngeas (Hegarty S et al, 1997; Muñoz et al, 2007); por tanto, no nos referiremos a ella en adelante.

El estudio de RM-Mielografía con contraste paramagnético intratecal se realiza a continuación del protocolo estándar de RM para el estudio de las lesiones mielorradiculares en el trauma raquídeo, lo que permite la mejor valoración posible de las lesiones medulares, radicales, discovertebrales, elementos ligamentosos y partes blandas, así como cierta aproximación a las potenciales lesiones meníngeas (Flanders AE et al, 1990; Lee RR, 1996). Por otro lado, un estudio basal de TC previo o sucesivo es muy útil en la valoración de las fracturas raquídeas por su excelente capacidad para demostrar las lesiones óseas, especialmente las lesiones complejas articulares (Begemann PG et al, 2004; Phal PM et al, 2008; Borges-dos-Santo RR et al, 2014).

Sin embargo, a pesar del detalle anatómico y de descripción anatómica soberbia de los estudios de RM estándar y TC, hay un determinado número de potenciales complicaciones en el trauma donde la introducción de contraste intratecal demuestra lesiones no objetivables de otra forma, entre ellas la demostración anatómica de los espacios subaracnoideos, colecciones anómalas de LCR y fugas o fístulas de LCR, así como la valoración de la dinámica y flujo del LCR.

Para determinar el potencial uso e indicación de la RM-Mielografía después de la inyección intratecal de contraste paramagnético (sales de Gd específicamente Gd-DTPA) en el diagnóstico de las lesiones meníngeas y fístulas de LCR en el contexto del trauma raquimedular grave, se realiza este estudio prospectivo observacional en carnívoros domésticos (perros y gatos) que habían presentado trauma raquídeo grave con déficit neurológico.

En este sentido el reclutamiento de pacientes provenientes de un centro veterinario de referencia, donde acuden urgencias neurológicas graves, es un marco comparativo semejante a lo que ocurre en medicina humana en la valoración de pacientes con neurotrauma severo, haciendo, en lo posible, un estudio semejante en animales de lo que se realizaría en humanos.

Estudios preliminares en modelos animales ya han demostrado la utilidad de la RM-Cisternografía/Mielografía con contraste paramagnético intratecal en el estudio de las alteraciones de la dinámica licuoral y fístulas de LCR en cerebro de perros y ratas principalmente (Di Chiro et al, 1986; Ibarra T, 2000), así como la tolerancia, seguridad y dosis recomendables (Ray DE et al, 1996; Ray DE et al, 1998; Toney GM et al, 2001). Específicamente el doctorando ha descrito recientemente la utilidad de esta técnica en las fístulas de LCR en el contexto del trauma raquídeo en medicina veterinaria (Muñoz A et al, 2009). Este estudio, aunque limitado a un solo caso, abrió las puertas al potencial uso de la técnica en relación con las fístulas postraumáticas raquídeas de LCR o lesiones meníngeas, difícilmente diagnosticables por otros métodos de imagen.

Siguiendo esta línea de investigación prolongamos la investigación hasta lo que ha sido el presente objeto de Tesis doctoral. Este estudio es comparable a lo que se podría haber hecho en humanos con la misma patología postraumática en circunstancias similares y evitando la reproducción en modelos animales mediante la lesión traumática provocada o sacrificio de especímenes.

Los seis casos recogidos recibieron atención veterinaria en un hospital de referencia neurológica y fueron evaluados por un grupo de veterinarios de diferentes especialidades, especialmente neurólogos/cirujanos y anestesiista para su diagnóstico y tratamiento especializados.

El espectro de manifestaciones clínicas incluían parálisis/paresia, hipoestesia/anestesia, déficit de esfínteres y otras manifestaciones complejas. Los resultados de las pruebas radiológicas estándar, particularmente la RM basal realizada antes de la prueba específica de la RM-Mielografía, demostraron afectación grave espinodiscal en cinco de seis pacientes que producían lesión medular compresiva, generalmente por retropulsión postraumática vértebro-discal, que ocasionaba mielopatía postraumática, así como compromiso radicular múltiple, bien objetivado mediante la RM estándar basal. Estas lesiones, en el contexto traumático, han sido frecuentemente reconocidas en perros estudiados mediante RM (Henke D et al, 2013), especialmente en perros de avanzada edad y

razas condrodistróficas. Asimismo, en un estudio de diseño semejante al previo donde se estudiaron 31 perros con mielopatía postraumática mediante RM, había correlación entre la extensión de la hiperintensidad medular en SPT2 así con la hipointensidad medular en SP en Eco de Gradiente T2* (debido a la detección de hematomielia) y el pronóstico neurológico a medio y largo plazo (De Risio L et al, 2009).

Tradicionalmente se ha referido que el enclave anatómico más susceptible de la mayor parte de las fracturas y luxaciones del raquis se situaba en la unión entre los segmentos móviles y fijos o rígidos (atlanto-occipital, atlanto-axial, cérvico-torácico, tóraco-lumbar y lumbosacro (Feeney DA y Oliver JE, 1980; Shores A, 1992; Bali et al, 2009). Sin embargo las series clínicas y epidemiológicas de traumatismos en el raquis en perros y gatos muestran una incidencia mayor en la región lumbar que en la torácica (39,1% respecto al 22,6% en perros y 30,8% respecto al 19,2% en gatos), (Feeney DA y Oliver, 1980). Asimismo el estudio de Bali MS et al en el año 2009, refiere que la mayor parte de estas lesiones se sitúan en la región tóraco-lumbar (T3-L3) con un 58% en perros y un 49% en gatos, seguido del segmento L4-L7 en ambas especies con una incidencia respectiva del 24 y 33%. Asimismo, en la serie epidemiológica clínica retrospectiva más larga en un solo centro, Bruce CW et al (2008), de trauma raquimedular en perros durante un periodo de 10 años, en 90 de los 98 casos presentaban las lesiones en el segmento T3-L7. En otro estudio similar retrospectivo Bali MS et al (2009), esta vez en perros (47 casos) y gatos (42 casos), que recoge trauma y luxación, existía una distribución anatómica de los traumatismos relativamente similar, con la salvedad de que en los gatos la incidencia era mayor en la región lumbosacra.

La distribución anatómica de las lesiones estudiadas en nuestra serie (miniserie) presenta una incidencia mayor en la región torácica caudal y lumbosacra (cinco de seis casos), que comparte la epidemiología general de estos procesos de las series postraumáticas referidas en animales, por varias razones posibles. Tanto en las series referidas como en la nuestra y en estudios experimentales el segmento de mayor debilidad anatómica al trauma es T9-L7 (Zotti A et al, 2011). Es decir: la mayor incidencia de las fracturas raquídeas ocurre

en la región torácica caudal y lumbosacra. Esto está en cierta contradicción con las particularidades anatómicas de las regiones del raquis, donde las lesiones compresivas traumáticas por retropulsión discal sí ocurren con frecuencia entre los niveles T1-T10, contraviniendo estudios anatómicos que sugieren que el reforzamiento anatómico del ligamento intercapital, que se extiende entre esos niveles desde su inserción en la cara dorsal de la primera costilla hasta su homóloga contralateral y cruzando dorsalmente por el disco intervertebral (King AS, 1988) supondría una protección anatómica en el trauma raquídeo en ese segmento. Sin embargo nuestros hallazgos y los de las series epidemiológicas referidas, en relación con la incidencia de lesiones por regiones anatómicas, también coinciden con los estudios osteológicos basados en tomografía densitométrica dual por RX (DXA), (Zotti A et al 2011), que encontraron que la región torácica caudal (T9/L7) era la más débil del esqueleto axial, lo que reforzaría la hipótesis seminal de Slijper EJ en 1946, citado por Zotti, acerca de las fuerzas estáticas y dinámicas del eje central corporal formado por el raquis y la musculatura para y perivertebral de los mamíferos, según la cual el segmento más débil del esqueleto axial en perros y mamíferos semejantes se localizaría en la porción caudal del raquis, debido a: 1. Ausencia de costillas verdaderas; 2. La relativa caída o retroceso de las apófisis espinosas; 3. El desacoplamiento entre la motilidad de la región lumbar y la cavidad abdominal que dificulta la fortaleza en la recepción de fuerzas de impacto.

Las lesiones intramedulares pueden ser estudiadas mediante técnicas de imagen avanzadas no invasivas solamente mediante la imagen por RM (IRM), que es la única técnica capaz de detectar los cambios en señal de los diferentes componentes anatómicos normales y patológicos, mediante protocolos adecuados y con más detalle y precisión en altos campos magnéticos.

La mayor parte del conocimiento que poseemos en la actualidad acerca del progreso de las lesiones raquídeas postraumáticas está basado en los estudios histológicos, fundamentales para comprender los cambios patológicos ocurridos después del trauma. Sin embargo, si nos fijásemos exclusivamente en los estudios patológicos es difícil comprender los cambios espacio-temporales del progreso de

las lesiones medulares, ya que los estudios histológicos proporcionan una visión estática de los múltiples fenómenos que ocurren previamente. Recientemente la IRM ha surgido, y se está utilizando progresivamente, como técnica no invasiva para estudiar estos cambios espaciotemporales que ocurren en las médulas raquídeas lesionadas (Sundberg LM et al, 2010).

Bilgen M et al realizaron estudios mediante IRM hasta 28 días después de una lesión medular experimental en ratas cuantificando y comparado el comportamiento por imagen y por histología de las lesiones medulares postraumáticas, en tamaño, volumen y en el tiempo (Bilgen M et al, 2000 y Bilgen M y Narayana PA, 2001) completando estudios previos con metodología similar (Falconer JC et al, 1994; Narayana PA et al, 1999). Mediante IRM de alta resolución Mihai et al, (2008) compararon los diferentes grados de lesión de un modelo experimental de lesión medular en ratas y observaron que las zonas de HIL en SP en T2 que representaban edema, se resolvían en el tiempo, correspondiéndose con la mejora funcional y neurológica.

Recientemente la aplicación de técnicas de RM por difusión (*DWMRI*), que presenta una sensibilidad extraordinaria a las variaciones del movimiento del agua de los espacios intra/extracelulares o de barreras anatómicas como membranas y haces de mielina, han permitido explorar los cambios espaciotemporales que ocurren en las médulas espinales lesionadas experimentalmente, generalmente en ratas, y cuantificarlo mediante parámetros como el tensor de difusión, proporcionando información cuantitativa de los cambios en la mielina y los tractos largos de sustancia blanca a través de toda la médula, e incluso correlacionándolo con el pronóstico neurológico (Deo AA et al, 2006; Kim JH et al, 2007; Ellingson BM et al, 2008; Kozlowski P et al, 2008; Wang S et al, 2009; Zhang J et al, 2009). En este sentido el trabajo reciente más completo y complejo multimodal ha sido realizado por Sundberg LM et al (2010) en 24 ratas sometidas a un modelo experimental de trauma raquídeo que analiza secuencialmente mediante IRM de alta resolución, utilizando un aparato de de ultra alto campo (7T) dedicado a carnívoros domésticos, obteniendo parámetros volumétricos de imagen y funcionales de difusión durante 52 días, correlacionándolo con su respuesta de recuperación

motora y funcional, y su comparación con el estudio histológico de las médulas resecadas. El estudio permitió una descripción detallada espaciotemporal de la evolución de las lesiones locales y a distancia, así como los cambios en los tractos de sustancia blanca y los mecanismos de recuperación de las lesiones de manera no invasiva, mediante RM, con su sustrato histológico final.

Los hallazgos obtenidos por los estudios basales de IRM en nuestros pacientes, específicamente las SP en T2, demuestran con aparente precisión las lesiones medulares, muchas lesiones óseas traumáticas, lesiones discales (prolapsos y retropulsiones postraumáticas, compresiones epidurales, así como afectación con edema/hematoma de los tejidos blandos y planos fasciales adyacentes), pero es muy limitada en la detección de los desgarros duros y fístulas o fugas de LCR. Así, solo en uno de los casos (nº 1) se podría haber diagnosticado un pseudomeningocele postraumático sin la ayuda de la prueba adicional de MR-Mielografía.

En nuestro trabajo las lesiones intramedulares se han estudiado mediante imagen estándar de RM a medio campo (0,5 T), con las limitaciones que supone respecto de los equipos experimentales o de muy alto campo (3T y hasta 7T), (Sundberg LM et al, 2010). Sin embargo, éste es el equipamiento habitual de las clínicas veterinarias con tecnología de RM y las imágenes obtenidas permiten detectar lesiones clínicamente sintomáticas, para su correlación clínica, y, lo más importante, poder tomar decisiones quirúrgicas prácticas inmediatas, además de permitir realizar el objeto de este trabajo, la realización de estudios de RM-Gd-IT.

Nuestro estudio demuestra que la administración de contraste intratecal, aunque es una prueba invasiva y requiere mayor tiempo de exploración radiológica (pero se realiza con el animal anestesiado aprovechando el mismo momento del estudio de RM estándar), se puede realizar en el contexto de diagnóstico habitual clínico veterinario, una vez familiarizados con la técnica. Pero sobre todo demuestra que en los casos con trauma raquídeo grave se detectan con muy alta frecuencia lesiones meníngeas y fístulas de LCR, en nuestra serie en los

seis casos. Este hecho está investigado poco en la literatura veterinaria por la falta de estudios específicos que estudien estas complicaciones.

Respecto de los hallazgos específicos del estudio de RM-Mielografía, y referente a la localización de las lesiones o desgarros dures, pueden localizarse adyacente o a distancia de la lesión vertebral traumática principal, siendo reconocidas fácilmente por el estudio de RM-Mielografía.

La incidencia de lesiones meníngeas postraumáticas de nuestra serie es superior a las encontradas en el estudio de Morris et al, realizado en humanos, mediante TC-Mielografía con introducción de contraste yodado intratecal (Morris RE et al, 1984), lo que no permite extrapolación por la probable diferencia en precisión de ambas pruebas, por el diseño diferente y porque son técnicas con sensibilidad a la detección de las lesiones referidas que parecen diferentes, como se ha comentado previamente. Sin embargo en dos recientes estudios (Akbar JJ et al, 2012; Chacen JI et, al 2014) comparan la sensibilidad de la RM y TC con introducción del respectivo contraste intratecal, en la detección de fístulas de LCR en humanos en el *síndrome de hipotensión intracraneal*. Chacen JI, en 24 pacientes, demostró la superioridad de la RM-Gd-IT respecto de su correspondiente prueba de TC al observarse las fugas de contraste solo en la primera prueba en nueve de 24 casos (38%), observándose ambas en tres de 24 casos. En ningún caso donde la prueba fue positiva para el estudio de TC la RM-Gd-IT fue negativa. Akbar JJ obtuvo resultados similares por lo que se confirman los resultados precedentes de la superioridad de la RM-Gd-IT respecto de su correspondiente de TC, pero esta vez en estudios específicos comparativos y en las fístulas de LCR raquídeas. Las razones por las cuales es superior la RM-Gd-IT respecto de su correspondiente de TC son principalmente dos. En primer lugar por razones en relación con la fuente de señal de la RM (tiempos de relajación de los tejidos) o TC (atenuación de los RX al incidir con los electrones corticales de la materia) ya que las imágenes de RM respecto de las de TC proporcionan una intrínseca superioridad de contraste entre los tejidos. Y, en segundo lugar, que los estudios de TC con contraste intratecal el tiempo de lavado del contraste yodado es más corto que el de las sustancias paramagnéticas en los estudios de RM, preservando el acortamiento preferencial

del tiempo de relajación T1 durante más tiempo y, por tanto, permitiendo la adquisición de imágenes sucesivas durante varias horas sin pérdida significativa de la señal del LCR realzado (Aime S y Caravan P, 2009; Chazen JL et al, 2014).

Atendiendo a los patrones de fuga de contraste, nuestros resultados permiten hacer una dicotomía radiológica de interés, al identificar dos comportamientos diferentes en la fuga o escape de LCR. Un primer patrón, que denominamos lineal, en el que la fuga de contraste proviene de uno o pocos trayectos bien definidos de extravasación de origen intrarraquídeo, que marcan con precisión el lugar de desgarro de la perforación dural, hacia los lugares extrarraquídeos, generalmente partes blandas y planos interfasciales. Este patrón ha sido el más predominante dentro de las fugas de LCR (tre de cinco, de un total de seis). Además hay un segundo patrón de fuga de contraste donde éste se disemina difusamente en áreas adyacentes al lugar del trauma raquídeo, sin poder distinguir qué lugar determinado es el origen del desgarro, lo que sugiere laceración meníngea difusa, generalmente adyacente al lugar más traumatizado. Este segundo patrón se ha reconocido en dos de los cinco casos con fuga de contraste de nuestro estudio.

Parece que el primer patrón, o lineal, tiende a ocurrir en pacientes con trauma ósteoarticular menos grave y asociarse con mayor frecuencia a mecanismo de avulsión o desgarro radicular y de la vaina nerviosa, como ocurrió en el caso nº 2 en el que se diagnosticó finalmente lesión postraumática del plexo braquial. Por el contrario el patrón de fuga tipo 2, o difuso, se asociaría a trauma más grave que propendería a la laceración meníngea difusa (Cammisa FP Jr et al, 1989).

La distinción de ambos patrones sería de interés de cara a los aspectos terapéuticos quirúrgicos, o por lo menos para su aplicación en humanos (Cammisa FP et al, 1989; Keenen TL et al, 1990).

Finalmente, nos referiremos en este mismo apartado a la discusión de un caso donde se identificó un pseudomeningocele, presuntamente postraumático ya

que estaba en el lugar de lesión del trauma, sin fuga de contraste fuera de las cubiertas meníngeas. Las potenciales consecuencias de esta lesión son difíciles de predecir en este caso en particular. Sin embargo, sabemos que en humanos se asocia a atrapamiento radicular y aracnoiditis (Cammisa FP et al, 1989 y Keenen TL et al, 1990).

En la literatura médica el porcentaje de desgarros y lesiones meníngeas en pacientes operados por lesión traumática oscila entre 7-28%, con las limitaciones diagnósticas de estos estudios (Cammisa FP et al, 1989; Keenen TL et al, 1990). También se conoce que muchas lesiones meníngeas no se diagnostican si las lesiones del trauma, fundamentalmente fracturas, son tratadas conservadoramente o por abordaje anterior. Además, la falta de déficit neurológico en pacientes con trauma no excluye lesiones meníngeas o atrapamiento postraumático radicular (Denis F et al, 1991), por lo que el diagnóstico de las lesiones meníngeas, en función de la incidencia de estas lesiones en nuestro estudio, debiera extenderse al trauma menos severo e incluso sin déficit neurológico.

Los resultados de nuestro estudio indican que la detección de lesiones meníngeas o fístulas de LCR ayudan a explicar la clínica neurológica y los déficits neurológicos asociados que potencialmente pueden presentarse ulteriormente.

Desde una perspectiva fisiopatológica es interesante observar que algunas colecciones, aparentemente no relacionadas directamente con el impacto del trauma y no explicadas por los hallazgos de las exploraciones radiológicas habituales, incluida la RM estándar con contraste paramagnético i.v., que descartaría colecciones inflamatorias o postraumáticas edematosas, se explican y comprenden a la luz de los hallazgos de la RM-Mielografía con contraste paramagnético intratecal, al demostrarse colecciones de LCR con realce de contraste, como sucedió en el caso nº 2. Además, refuerza el protocolo de RM que hemos empleado, que incluye SP en T1 después de la introducción de contraste

paramagnético i.v. en caso de colecciones peritraumáticas, para distinguir o descartar lesiones inflamatorias adicionales.

Por todo ello, metodológicamente, el protocolo de secuencias de RM en estos pacientes debe incluir el habitual estándar de IRM, secuencias con contraste paramagnético i.v. en caso de colecciones alejadas del lugar de lesión y el protocolo de RM-Gd-IT que debe incluir obligatoriamente SP en T1 con supresión grasa. Estas últimas secuencias son fundamentales para la detección de fugas de LCR ya que suprimen la hiperseñal de la grasa basal de los tejidos blandos y la médula ósea, evitando confusiones o falsas señales hiperintensas del LCR fugado o no, que presenta hiperseñal por el contraste paramagnético intratecal inyectado, evitando el diagnóstico equivocado de falsa fístula o fuga.

En nuestra experiencia, además, las técnicas de saturación grasa facilitan el reconocimiento de los trayectos fistulosos no solo porque suprime la señal de la grasa de la médula ósea vertebral sino también de la hiperseñal de la grasa epidural, paraespinal, subcutánea e interfascial como se observa en las figuras 1C, 2B, 2C, 3C y 4. La detección de estos hallazgos son particularmente importantes en el periodo postraumático inmediato, aunque son importantes en la evaluación del contenido en cualquier proceso no traumático (Muñoz A et al, 2007; Albayram S et al, 2008).

Respecto de la tolerancia y seguridad de los estudios de RM mielografía/cisternografía, ya se han publicado numerosos estudios y ensayos clínicos en humanos y animales, donde se demuestra su tolerancia y seguridad a las dosis recomendadas, refiriéndose la baja incidencia de efectos secundarios o tóxicos (Morris RE et al, 1984; Di Chiro G et al, 1986; Morris TW et al, 1991; Niendorf HP et al, 1991; Skalpe IO et al, 1997; Ray DE et al, 1998; Zeng QY et al, 1999; Chung S et al, 2000; Toney GM et al, 2001; Chiapparini L et al, 2002; Tali ET et al, 2002; Broome DR et al, 2007; Muñoz A et al, 2007; Albayram S et al, 2008; Akbar JJ et al, 2012 y Chazen JL et al, 2014). El más extenso es la revisión de 100 pacientes sin que hubiera efectos significativos tóxicos atribuibles a la inyección de

contraste intratecal (Aime S y Caravan P, 2009). Nuestro estudio no incluye específicamente este apartado como objetivo primario, dado que los casos recogidos estaban en condiciones clínicas desfavorables, sin control pretraumático, y con las variables clínicas y biológicas basales desconocidas. No obstante, y con las limitaciones enunciadas, a través de la monitorización anestésica y clínica del procedimiento, no se observaron efectos clínicos o biológicos adversos atribuibles específicamente a la introducción de contraste paramagnético intratecal, aunque hay que recordar que es una prueba mínimamente invasiva, que requiere anestesia y punción raquídea, generalmente atlantoaxial en animales, con asepsia rigurosa, que también se requeriría en la mielografía tradicional o la TC-Mielografía.

Una ventaja adicional del estudio de RM-Gd-IT respecto a su previo competidor diagnóstico, la TC-Mielografía con inyección de contraste yodado intratecal, es la ausencia de radiación ionizante, que aunque es particularmente importante en humanos no deja de ser una preocupación exposicional, en este caso del veterinario que ejecutase la prueba.

Creemos que nuestro estudio revela nueva información científica relevante por varias razones:

En primer lugar, la RM-Mielografía con contraste paramagnético intratecal y el protocolo establecido, es una prueba mínimamente invasiva que requiere un soporte tecnológico y clínico adecuado pero que demuestra ser la prueba de referencia más sensible para la detección de lesiones meníngeas y fístulas de LCR en pacientes con trauma severo. En nuestro caso una sensibilidad y efectividad del 100%, claramente superior a las series referidas hasta ahora en la literatura médica humana, con una incidencia del 7,7 al 25% en la literatura neuroquirúrgica (Cammisa FP et al, 1989; Keenen TL et al, 1990; Aydinli U et al, 2001). Las complicaciones meningofistulosas raquídeas son especialmente frecuentes en casos que han sufrido trauma con impacto de alta energía, especialmente si presentan fracturas laminares, fracturas con estallido o si presentan déficit neurológico. Esta información es crucial para determinar el mejor tratamiento

quirúrgico en estos casos. Los desgarros meníngeos requieren abordaje quirúrgico ventral, más complejo que el dorsal, desbridamiento y liberación de raíces atrapadas, así como reparación de la duramadre (Keenen TL et al, 1990).

Por ello, y en segundo lugar en nuestro estudio, las fístulas de LCR se visualizan como zonas de fuga de contraste, o realce de LCR, que se origina alrededor del conducto vertebral y que se extienden a través de rutas a los espacios adyacentes y a distancia, desde un solo origen, o fuente, a numerosos e incontables trayectos, permitiéndonos una clasificación dicotómica sencilla de fugas durales en función del patrón de extensión lineal o extensión difusa del contraste. Esta información permite al neurocirujano precisar la conveniencia y extensión quirúrgica del abordaje, apareciendo como un nuevo factor, independiente de los clínico-quirúrgicos reconocidos hasta ahora, de clasificación pronóstico y abordaje quirúrgico de estos traumatismos.

En tercer lugar, dada la gran frecuencia de lesiones meníngeas y fístulas de LCR encontradas en nuestra serie no seleccionada de casos con trauma severo, la indicación de esta prueba debería extenderse a otros casos clínicamente menos severos, y hasta ahora menos sospechosos de complicaciones postraumática meníngeas.

Por último, este estudio permite alentar su aplicación en medicina humana dada la sensibilidad y efectividad de la prueba, pudiéndose extrapolar resultados igual de efectivos, dado que las condiciones de imagen en humanos, en términos de resolución espacial de imagen, son menos críticas que en carnívoros domésticos.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En primer lugar el escaso número de casos incluidos. Esto es así por varias razones pero no relacionado con el tiempo de reclutamiento de casos que fue mayor a cinco años. El trauma grave pocas veces sobrevive, porque generalmente se asocia a otras graves lesiones. Además, los dueños de los animales que sobreviven y buscan atención veterinaria, en nuestro medio, lo refieren a veterinarios generales, poco acostumbrados a tratar estas complejas patologías cuya derivación a centros veterinarios especializados no siempre es la regla. Por otro lado, e incluso en los casos que llegan a nuestro centro, muchos dueños después de recibir la información pertinente optan por la eutanasia del animal. En otros casos la ausencia de recursos económicos impide la realización de las pruebas. Por ello no es extraño que el reclutamiento de casos con esta patología sea muy escaso. Aún así, aunque el tamaño de la muestra es reducida, no está seleccionada y parece representativa, al incluir los casos aleatoriamente con los condicionantes referidos de los dueños y del entorno veterinario, pero no de los casos o lesiones.

En segundo lugar la información clínica. Los estudios de parámetros biológicos y el seguimiento clínico de los casos no han sido exhaustivos. Esta limitación, condicionada por el diseño de un estudio eminentemente radiológico, donde los protocolos han sido elaborados para la obtención de la rentabilidad diagnóstica de la prueba de imagen RM-Mielografía, en un tiempo de “urgencias”, el aprovechamiento de los tiempos ha ido encaminado a realizar las pruebas radiológicas que no son sencillas. El seguimiento a medio y largo plazo no era el objetivo del estudio, al ser un estudio de diagnóstico radiológico, no de eficacia de tratamientos o seguimiento.

Además, en el estudio se han valorado los efectos secundarios y toxicidad del agente de contraste inyectado intratecalmente de manera menos rigurosa comparado con un ensayo clínico. Desafortunadamente este defecto es común en los estudios de pruebas radiológicas que no son controlados, como en este caso, donde se reclutan los casos en el ámbito de la urgencia y cuyo objetivo no es valorar específicamente la seguridad y riesgos de los fármacos. En todo caso, este estudio se ha realizado en base a la seguridad de los agentes de contraste paramagnéticos inyectados intratecalmente, donde por debajo de las dosis de 0,25 mM/gr de cerebro de rata, no se han referido efectos fisiológicos o cambios histológicos encéfaloespinales en estudios específicos de seguridad y tolerancia (Ray DE et al, 2006; Ray DE et al, 2009 y Toney GMet al 2001). Estos estudios han concluido que estos agentes de contraste no provocan lesiones histológicas, ni clínicas por debajo de la dosis umbral de 1,25 mM/g de cerebro de rata y en humanos dosis clínicas efectivas de 0,25-0,5 mM de Gd, equivalente a 0,5-1 ml de Gd-DTPA o Magnevist®, (Arlt S et al, 2007).

Por otro lado, en este estudio se pretende extrapolar los resultados obtenidos en animales a los que se pudieran obtener en humanos. Es posible que algunos mecanismos fisiopatológicos y lesiones de carnívoros domésticos en el trauma raquídeo severo no sean claramente extrapolables a humanos y, por tanto, un número indeterminado de variables o diferencias han podido ser falsamente asumidas como correctas. De nuevo, hay que comentar que el objetivo del trabajo era esencialmente el descubrimiento de lesiones meníngeas en el contexto del trauma severo para su objetivación por una prueba noble de diagnóstico por imagen y, en este sentido, sin prejuicio de posibles diferentes mecanismos fisiopatológicos de comportamiento y respuesta diferente del humano o animales ante estas agresiones, la objetivación de las lesiones sigue una misma metodología diagnóstica. Es más, este trabajo presenta retos diagnósticos mayores que si se hubieran efectuado en humanos, toda vez que el tamaño, peso corporal, volumen meníngeo y dimensiones son claramente inferiores en los carnívoros domésticos que en los humanos. En este sentido las manufacturas de imagen empleadas han sido las habituales de los hospitales de medicina humana, no realizándose con un

escáner ideado específicamente para carnívoros domésticos. En imagen los cambios de parámetros de adquisición (como campo de visión o FOV, parámetro de secuencias, resolución espacial en términos de píxeles, etc) para adaptarse a los volúmenes y dimensiones del objeto de estudio pueden ser críticos y limitantes a la hora de detectar o discernir lesiones. Sin embargo, en nuestro estudio, estas limitaciones han sido claramente superadas por la gran sensibilidad que ha demostrado la RM-Mielografía al detectar patología meníngea postraumática en todos los casos. Es de suponer que en un mejor escenario, el humano, en términos de mejorar la calidad de imagen por las condiciones anatómicas referidas, los resultados no puedan ser inferiores, si metodológicamente se siguen los protocolos propuestos.

En último caso el objeto del estudio era comprobar la efectividad clínica y la sensibilidad de la prueba radiológica de la RM-Mielografía para detectar lesiones meníngeas y fístulas de LCR en el trauma grave antes de su uso en humanos.

La última limitación del estudio es la ausencia de confirmación quirúrgica de los hallazgos neurorradiológicos. Sin embargo, las pruebas y evidencias recogidas de estudios previos metodológicamente similares referentes a la demostración de fístulas en otras patologías y en otras regiones anatómicas mediante la inyección de contraste intratecal permiten presuponer los hallazgos radiológicos como ciertos (Jinkins JR et al, 2002; Muñoz et al, 2007; Aydin K et al, 2008; Albayram S et al, 2008; Selcuk H et al, 2010).

Finalmente hay que reseñar que la RM-Mielografía presenta las mismas contraindicaciones y riesgos que cualquier punción raquídea (meningitis) y el uso de la tecnología de campos magnéticos, como el peligro de depender de un marcapasos o cuerpos extraños metálicos con potencial *fuerza de torque* (esfuerzo de torsión) ferromagnética.

7. CONCLUSIONES

1. La RM-Mielografía, mediante la inyección de contraste paramagnético intratecal, es un procedimiento muy sensible y efectivo en el diagnóstico de las lesiones meníngeas y fístulas de LCR que ocurren en los traumatismos graves raquimedulares en carnívoros domésticos, presentando una sensibilidad del 100% en esta serie prospectiva observacional.
2. Esta técnica demuestra elegantemente de manera anatómica los trayectos fistulosos, acúmulos de LCR y lesiones meníngeas ocurridos en el trauma raquimedular.
3. El estudio de los patrones de distribución de la fuga de LCR, desde la lesión traumatizada, permite dicotomizar las fístulas en dos tipos principales que diferencian la gravedad de las lesiones y, por ello, proponerlo como nuevo criterio diagnóstico y terapéutico, independiente de las clasificaciones clínicas y quirúrgicas tenidas en cuenta hasta ahora.
4. La distribución de las lesiones y patrones de fuga de LCR observados en este estudio ayudan a comprender algunos de los mecanismos fisiopatológicos del trauma raquídeo grave, así como alguna sintomatología clínica poco aclarada.
5. El protocolo radiológico propuesto, aunque requiere gran soporte tecnológico y entrenamiento profesional, es realizable en condiciones habituales y en situaciones de urgencia. La familiarización de la técnica permite su empleo rutinario en los casos indicados.

6. La alta incidencia de lesiones meníngeas y fístulas de LCR observadas en este estudio, en el trauma grave, sugiere que esta prueba debería extenderse a casos de traumas menos severos.

7. Este estudio permite alentar su aplicación en medicina humana dada la sensibilidad y efectividad de la prueba, pudiéndose extrapolar resultados igual de efectivos, dado que las condiciones de imagen en humanos, en términos de resolución espacial, son menos críticas que en carnívoros domésticos.

8. APÉNDICES

Apéndice 1: MIELOGRAFÍA CONVENCIONAL (MC)

INTRODUCCIÓN

La MC es una técnica radiológica convencional que emplea un medio radioopaco para evidenciar patología de la médula espinal. Es un procedimiento mínimamente invasivo asociado a pequeños riesgos (10-20%), generalmente convulsiones postmielográficas, más frecuentes en perros grandes, así como lesiones intraparenquimatosas por inyección de contraste o por lesión vascular. En general estos riesgos se minimizan realizando correctamente la técnica y observando al paciente 24 h, para administrar, en su caso, medicación anticonvulsivante. La MC está contraindicada en caso de enfermedad inflamatoria meníngea o aumento de la presión intracraneal.

Las sustancias incorporadas intratecales deben de cumplir ciertas características como proporcionar un buen contraste, ser hidrosolubles (miscibles con el LCR), de fácil y rápido metabolismo y permanecer un suficiente tiempo para realizar el estudio. Aunque el medio de contraste ideal no existe, en la actualidad los contrastes yodados no iónicos, moléculas aromáticas con anillo de tres átomos de yodo de baja osmolaridad, son los más adecuados (Ioxol, Iopamidol). A concentraciones de 180mg I/ml son isoosmolares con el LCR y tienen menor probabilidad de causar efectos colaterales, como convulsiones o aracnoiditis, aunque pueden emplearse a mayor concentración sin un gran aumento de los riesgos o efectos secundarios, aunque no aporta mayor claridad a las imágenes radiológicas obtenidas.

Para realizar una mielografía debe introducirse el medio de contraste en el espacio subaracnoideo de la médula espinal, una vez descartada la presencia de

enfermedad inflamatoria mediante el examen de LCR. El volumen de contraste inyectado depende de la región que se quiera estudiar y la envergadura del animal y oscila entre 0,2-0,5 ml/kg.

La introducción del medio de contraste puede realizarse mediante punción en la región cervical o lumbar. La punción cervical en animales es más fácil que en humanos, así como la introducción del contraste, pero es más peligrosa ya que la médula espinal está adyacente. Además, como no se puede dirigir el flujo del contraste completamente en dirección caudal, existe la posibilidad de reflujo intracraneal, lo que supone un aumento del riesgo de convulsiones postmielografía. La inyección del contraste en el segmento lumbar es técnicamente más difícil pero menos peligrosa, ya que raramente se lesionan los nervios de la *cauda equina*. En esta región el flujo del contraste se dirige en dirección craneal y su paso puede forzarse para vencer la resistencia de una eventual lesión compresiva. Sin embargo, existe un mayor riesgo de artefactos en las imágenes obtenidas por la posible salida del contraste en el espacio epidural.

Para disminuir la posibilidad de lesionar las estructuras nerviosas por el movimiento de la aguja al administrar el contraste es recomendable emplear un prolongador flexible entre la aguja y la jeringa. Asimismo, es importante evitar la introducción de aire en el espacio subaracnoideo. Una vez introducido todo el líquido, y antes de realizar cualquier movimiento con el paciente, debe retirarse la aguja para evitar posibles daños por desgarramiento de la aguja. Como el contraste tiene un peso específico mayor que el LCR, puede inclinarse el paciente en el sentido necesario para favorecer su tránsito a la zona de interés.

Para interpretar una mielografía es preciso tener en cuenta la relación anatómica entre los segmentos medulares y los niveles vertebrales. El objeto de estudio se radiografiará en posición láterolateral y ventrodorsal, en casos necesarios, también en posición oblícuo.

La incorporación de los medios de contraste intravasculares en los estudios de IRM revolucionó las aplicaciones clínicas de esta técnica. La utilización de los

medios de contraste proporciona un aumento en las diferencias de intensidad de señal entre los tejidos vascularizados y los no vascularizados, que son los que se utilizan con más frecuencia en la práctica clínica.

LIMITACIONES DE LA MC

En la era de las técnicas avanzadas de imagen computerizada, las limitaciones fundamentales de la MC son debidas a que la información obtenida de las imágenes es el resultado de una semiología interpretativa indirecta de las lesiones, sin apreciación u objetivación directa de los componentes normales o patológicos de los integrantes de la médula espinal, raíces, espacios subaracnoideos y cubiertas ósteo-musculo-fasciales. Por ello su sensibilidad es baja en la detección de la mayor parte de las patologías y tanto menos sensible cuanto más complejas son las patologías o más complejos son los detalles anatómicos que se deba interpretar.

Apéndice 2: AGENTES DE CONTRASTE PARAMAGNÉTICOS UTILIZADOS EN RM

INTRODUCCIÓN

La incorporación de los medios de contraste a los estudios de IRM revolucionó las aplicaciones clínicas de esta técnica. La utilización de los medios de contraste proporciona un aumento en las diferencias de intensidad de señal entre los tejidos vascularizados y los no vascularizados, que son los que se utilizan con más frecuencia en la práctica clínica.

El uso de contrastes de Gd de distribución extracelular aumenta la sensibilidad de la RM para detectar lesiones y su capacidad de caracterización tisular, permite realizar estudios vasculares similares a la angiografía convencional, mejora la valoración de la vascularización de un territorio anatómico

y permite analizar diferentes situaciones en pacientes a los que no se les puede inyectar contrastes yodados por alergia.

PROPIEDADES Y MOLÉCULAS

El Gd es un metal del grupo de los lantánidos del sistema periódico con una elevada capacidad paramagnética y máxima capacidad de atracción de los electrones, características muy importantes para ser un buen material de contraste.

En su estado libre es un metal muy tóxico. Por ello resulta necesario quelarlo para evitar la toxicidad del Gd libre y utilizarlo en la práctica clínica. La mayoría de los quelatos de Gd son medios de contraste extracelulares inespecíficos. Se han desarrollado múltiples fórmulas en las que se liga el Gd a diferentes quelantes orgánicos (Weinmann HJ et al, 1984).

Las características farmacológicas de los diferentes preparados de los quelatos de Gd extracelular son muy similares; la diferencia principal entre las moléculas radica en su estructura y carga iónica. Estas dos características principales condicionan su capacidad de modificar la señal de los tejidos adyacentes. La estabilidad de los quelatos de Gd se relaciona con su estructura, que puede ser lineal o macrocíclica. Los compuestos macrocíclicos fijan el ión de gadolinio más fuertemente que los de estructura lineal. Un ión más fuertemente fijado al ligando evita la liberación de Gd libre que permanece aprisionado en la estructura macrocíclica después de la inyección.

Respecto a la carga iónica, los quelatos de Gd pueden ser iónicos o no iónicos. Los quelatos de Gd iónicos contienen iones o cargas eléctricas (gadopentetato de dimeglumina, gadoterato de meglumina y gadobenato de dimeglumina) que no están presentes en los no iónicos (gadodiamida, gadoversetamida y gadoteridol). La ionicidad mejora la estabilidad de la molécula. Los agentes no iónicos tienen una menor osmolaridad y son menos viscosos (Bellin MF et al, 2003).

La concentración de las preparaciones de estos quelatos de Gd comercialmente disponibles es de 0,5 y 1 molar. La farmacocinética y biodistribución de los diferentes quelatos de Gd son similares.

FARMACOCINÉTICA

Los medios de contraste basados en Gd de distribución extracelular se llaman así porque son hidrófilos, no se unen a proteínas ni a receptores, se eliminan por la orina sin metabolizar y se consideran marcadores del líquido extracelular (Weinmann HJ et al, 1984).

Los quelatos de Gd tienen un peso molecular bajo y desde el espacio intravascular pasan rápidamente, a través de los capilares, al espacio intersticial. No atraviesan la barrera hematoencefálica ni las membranas celulares intactas y se eliminan por filtración glomerular pasiva, con una vida media en el plasma de 15 a 30 minutos. Menos del 0,1% de la dosis administrada se elimina a través de las heces y la eliminación completa del organismo se produce en las seis primeras horas desde su administración (Weinmann H et al, 1984; Bellin MF et al, 2003)

Los quelatos de Gd tienen un comportamiento farmacocinético similar al contraste yodado pero la principal diferencia radica en la magnitud su efecto.

El uso de contrastes derivados de las sales de Gd, de distribución extracelular, aumenta la sensibilidad de la RM para detectar lesiones y su capacidad de caracterización tisular, permitiendo realizar estudios vasculares similares a la angiografía convencional y mejora la valoración de la vascularización de un territorio anatómico, permitiendo analizar diferentes patologías a pacientes a los que no se les puede inyectar contrastes yodados por alergia en estudios de TC.

BASES FÍSICAS DE LOS MECANISMOS DE CONTRASTE DE LAS SUSTANCIAS PARAMAGNÉTICAS EN RM

Las sustancias y los contrastes paramagnéticos presentan específicamente la propiedad magnética de alinearse por la acción de un campo magnético principal, a diferencia de las sustancias diamagnéticas (Muñoz A, 1992).

Todos los contrastes utilizados en RM presentan la propiedad de tener electrones corticales no apareados. Cuanto mayor sea el número de ellos, de todos los posibles (hasta 7) son mayores las propiedades de potenciación de señal.

El Gd y sus sales presentan el máximo de electrones no apareados por lo que es y ha sido la sustancia paramagnética más utilizada como agente de contraste en RM. Su mecanismo de acción ultraestructural viene dado por el acortamiento de los tiempos de relajación (Tanto el T1 como el T2), fenómeno que se denomina “realce de la relajación protónica” (*proton relaxation enhancement*). Para ello es necesario que los protones del agua circundante estén muy próximos al agente de contraste (Brash RC, 1983; Brash RC et al, 1984).

El acortamiento del tiempo de relajación longitudinal, o T1, lo que hace es modificar su tasa de movimiento (rotacional y traslacional) tal que se aproxima a su frecuencia de precesión de Larmor. Como el acortamiento del T1 implica aumento de la señal de resonancia es el fenómeno más eficiente de visualizar en una imagen de RM. El acortamiento de la señal del tiempo de relajación transversal, o T2, se establece al aumentar las heterogeneidades locales magnéticas, al acercarse los electrones apareados, por lo que aumenta el desfase de los protones no estacionarios, acortando tanto el T2 como el T2*. Sin embargo, como este efecto lo que hace es disminuir la señal, solo se utiliza como agente de supresión de señales normales y no es objeto de aplicación en este trabajo de Tesis.

Como siempre que se usan campos magnéticos los efectos vienen modificados o modulados por la intensidad del campo magnético principal (del imán de la RM). El efecto paramagnético de estos agentes de contraste aumenta con la intensidad del campo magnético (en Teslas).

DOSIS Y RANGO DE ADMINISTRACIÓN

La administración i.v. de quelatos de Gd en la mayoría de los casos es por vía intravenosa. La dosis estándar de Gd intravenoso es de 0,1 mM/kg de peso, que equivale a 0,2 ml/kg de contraste cuando el contraste es 0,5 molar, que es lo más frecuente (Weinmann HJ et al, 1984, Bellin MF et al, 2003 y Soler Fernández R et al, 2008).

La forma de administración es en embolada, manual o mediante un inyector compatible con el equipo de RM, a una velocidad de inyección media de 2-3 ml/s, seguida de la inyección intravenosa de, al menos, 20 ml de suero salino (Bellin MF et al, 2003).

En los estudios dinámicos de RM el contraste debe administrarse mediante inyector para asegurar la homogeneidad de la embolada durante todo el tiempo de la inyección. Esto es especialmente importante en los estudios en los que se realiza un análisis de las curvas de captación y del comportamiento cinético del Gd, como ocurre en la detección y caracterización de las neoplasias de mama (Rausch DR y Hendrick RE, 2006).

En los estudios cardíacos no existe consenso sobre cuáles son las mejores dosis de contraste o las pautas de inyección óptimas. La mayoría de los autores utilizan para la perfusión miocárdica una dosis baja de 0,05 mmol/kg (0,1 ml/kg) administrada en embolada con inyector a una velocidad de 3-5 ml/s seguida de la inyección en bolo de 10-20 ml de suero salino (Edelman RR, 2004).

En los estudios de angiografía por RM las dosis de contraste suelen ser mayores (0,2-0,3 mmol/kg) para prolongar el tiempo de realce arterial sin realce

venoso, aunque este aumento es sólo leve. La administración del contraste en los estudios de angio-RM debe realizarse a través de la vena antecubital derecha para reducir la tendencia a la pérdida de señal en el origen de los grandes vasos, que ocurre a veces por el acúmulo del Gd en la vena braquiocefálica izquierda (Nael K et al, 2005).

Además de la vía intravenosa, el Gd puede administrarse por vía arterial, intratecal (ver *Apéndice 2*), oral o articular. Es conveniente valorar las vías aprobadas para cada producto.

La artrografía mediante RM puede obtenerse de forma indirecta o directa. En la artro-RM indirecta la administración de quelatos de Gd es i.v., seguida de 10 minutos de ejercicio de la articulación en estudio, lo que produce un realce homogéneo del líquido articular. El efecto artrográfico se consigue a los 15 minutos de la administración del contraste. En la artrografía por RM directa se administra el quelato de Gd intraarticular a una dosis de 1 ml de Gd mezclado con 5 ml de lidocaína al 1%, 5 ml de contraste yodado para visualización por radioscopia y 10 ml de suero salino (Steinbach LS et al, 2002).

EFECTOS TÓXICOS Y ADVERSOS

El gadolinio libre (Gd³⁺) es muy tóxico debido a su tendencia a precipitar y a depositarse en hígado, vasos linfáticos y médula ósea. El Gd quelado se tolera muy bien tanto a dosis bajas como altas. La incidencia de efectos adversos (0,07-2,4%) resulta muy inferior a la descrita para los efectos secundarios de los contrastes yodados, siendo generalmente náuseas, vómitos y dolor local en el lugar de la punción (Soler Fernández R et al, 2008).

EFECTOS TÓXICOS Y ANAFILAXIA

La mayoría de los efectos tóxicos del Gd quelado son leves e incluyen cefalea (3,6%), dolor, frialdad y quemazón en el sitio de la inyección (3,6%), náuseas (1,5%), vómitos (0,6%) y erupción cutánea (0,3%).

La incidencia de reacciones anafilácticas graves resulta excepcional (0,001-0,1%), (Shellock FG y Kanal E, 1999; Kirchin MA y Runge VM, 2003).

EXTRAVASACIÓN

La probabilidad de una lesión grave por la extravasación del contraste en el sitio de la inyección es mucho más baja que para una dosis equivalente de contraste yodado ya que el Gd quelado es mucho menos tóxico para la piel y el tejido celular subcutáneo que el contraste yodado (Kirchin MA y Runge VM, 2003).

NEFROTOXICIDAD

Los medios de contraste basados en el Gd extracelular se consideran seguros y no nefrotóxicos a dosis menores o iguales a 0,3 mmol/kg de peso. Esto llevó a sugerir que los quelatos de Gd podrían reemplazar a los contrastes yodados en los estudios radiológicos (TC y angiografía) de pacientes con disfunción renal.

Sin embargo, el Comité de Seguridad de medios de contraste de la Sociedad Europea de Radiología Genitourinaria ha publicado recientemente un artículo de revisión en el que concluye que el uso de quelatos de Gd en dosis equivalentes a las que se utilizan de contraste yodado es más nefrotóxico que este último en pacientes con insuficiencia renal (Thomsen HS, 2004).

Apéndice 3: AGENTES PARAMAGNÉTICOS DE USO INTRATECAL EN ANIMALES

El gadolinio (III)-ácido-diethylene triaminopentaacético (Gd-DTPA) fue el primer medio de contraste aprobado para uso intravenoso en los estudios de imagen de RM y su alto nivel de seguridad y la tolerancia han permitido su uso clínico (Siebner HR et al, 1997; Zeng QY et al, 1999).

Los diferentes protocolos experimentales se diseñaron y aplicaron de los modelos animales a humanos, demostrando resultados idénticos, tanto en contrastes paramagnético iónicos y no iónicos (gadopentetato de dimeglumina, Gd-DTPA, Magnevist®, Shering o Gadodiamida, Gd-DTPA-BMA, OmniScan®, GE Healthcare), (Niendorf HP et al, 1991; Chung S et al, 2000; Chiapparini L et al, 2002; Broome DR et al, 2007). Los datos de los estudios de toxicidad aguda y subaguda tanto fisiológicos como neurohistológicos en el SNC mostraron que cuando se utilizó Gd intratecal en dosis suficientes para mejorar la imagen de RM en la objetivación del LCR, que era improbable que se asociase a cambios agudos en la función neural o estructura (Toney GM et al, 2001).

Los primeros estudios de contraste intratecal en animales fueron realizados por Di Chiro G et al 1986, en seis chimpancés de 4 a 6 kg de peso, a los que se sometieron a seis inyecciones sucesivas y progresivas desde 0,125 a 250 mM de Gd-DTPA, en suero isotónico salino. Asumiendo que el volumen de LCR del sistema licuoral de los chimpancés era de 12 a 15 ml, la concentración incremental de Gd-DTPA en el LCR de los chimpancés fue de 0,01 (primera dosis) a 20 mM (última dosis). Se obtuvieron imágenes con buen contraste del LCR tanto en concentraciones *in vitro* como *in vivo*. No se observaron efectos clínicos adversos ni cambios en la proteinorraquia del LCR en los chimpancés. Se concluyó que la concentración y cantidad óptima más adecuada para el mejor contraste de LCR con menor dosis de Gd-DTPA era de 2 ml de Gd-DTPA a 10 mM y que producía una modificación en los tiempos de relajación $T_1=18,2$ de y $T_2 d= 17,1$ ms

Seguidamente los estudios se continuaron ([Di Chiro G et al, 1986](#)) en dos perros beagle, de peso 7,5 y 11,2 kg, usando las mismas recomendaciones, obteniéndose imágenes clínicas desde los pocos minutos a las 24 h de la inyección del Gd, con buena opacificación de la vía licuoral. Tampoco se observaron efectos clínicos adversos ni cambios en la proteinorraquia del LCR.

En 1998 [Ray DE et al](#), para comprobar la neurotoxicidad de los agentes de contraste intratecales, se realizaron experimentos con inyección intraventricular en 81 ratas macho F334 a diferentes concentraciones desde 3,8-mmol/g a 5-mmol/g de cerebro utilizando dos contrastes paramagnéticos gadodiamide (Omniscan®, Nycomed, Norway) y gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®, Schering), (contraste no iónico e iónico respectivamente), inyectando soluciones de contraste a 0,5-mol/L, con volúmenes de inyección de 2 mL/mM, a partir de trabajos previos que indicaban que el peso del cerebro de la rata del experimento (adulto F334) es próximo a los 2g.

Desde un punto de vista clínico, en ratas anestesiadas con isoflurano, se apreciaron mioclonías focales no generalizadas a concentraciones de contraste similares a 2,5-mM/g de cerebro de rata, que duraron de 1 a 153 mn. Asimismo se apreció incoordinación de la marcha, sin ataxia, durante minutos o pocas horas en todas las ratas. A partir de concentraciones superiores a 2,5-mmol/g de cerebro de rata se apreció ataxia progresiva a partir del día 15. A concentraciones mayores de 10-mmol/g de cerebro la ataxia se establecía en el cuarto día.

Los estudios neuropatológicos demostraron necrosis glial y desmielinización, preferentemente en el tálamo, tronco del encéfalo y médula espinal, asociado a pérdida neuronal en las zonas más gravemente afectadas. Estas lesiones fueron más severas en los animales anestesiados que en las ratas no anestesiadas. Todos estos hallazgos coinciden con otro estudio similar previo ([Ray DE et al, 1996](#)).

Específicamente se observó:

1. Degeneración simétrica vacuolar con aumento de la celularidad, especialmente en la microglía talámica, en áreas ventromediales y ventrolaterales.

2. Pequeñas lesiones celulares simétricas en los núcleos caudados y putámenes.
3. Hipertrofia astrocitaria en la capa granular del cerebelo que se extendía a la sustancia blanca subyacente, especialmente en el vermis y paravermis. No hubo afectación de las células de Purkinge. En algunos casos más afectados llegó a afectarse la glia de Bergmann, con cambios hipertróficos.

Las alteraciones comenzaron a las 24 h de la inyección del contraste intratecal y eran obvias a los 3 días.

Todas las lesiones eran dependientes de la concentración y dosis de contraste inyectado, comenzando típicamente a dosis mayores de 1,25 mM/g de cerebro y fueron máximas a partir de 10 mM/g. Incluso a las dosis máximas las lesiones cerebelosas no ocurrieron en el resto del SNC.

A la hora de comparar las lesiones producidas por los dos diferentes agentes de contraste (gadodiamida y gadopentetato de dimeglumina) aunque la histología de las lesiones era similar, había ciertos cambios en la distribución topográfica de las lesiones, siendo la preferencia topográfica de las lesiones del gadopentetato de dimeglumina en el tronco del encéfalo y médula espinal, mientras que la gadodiamida producía mayores lesiones en el cerebelo.

El estudio concluye la seguridad de los contrastes estudiados al no provocar lesiones histológicas, ni clínicas, por debajo de la dosis umbral de 1,25 mM/g de cerebro de rata y en humanos dosis clínicas efectivas de 0,25-0,5 mM de Gd, equivalente a 0,5-1 ml de Gadolinio-DTPA Magnevist ®.

Otro estudio similar, utilizando los dos mismos agentes de contrastes paramagnéticos gadodiamide (Omniscan, Nycomed, Norway) y gadopentetato de dimeglumina (Magnevist ®, Schering), pero esta vez en ocho cerdos de peso aproximado 20 kg (Skalpe IO y Tang GJ, 1997), investigando preferentemente parámetros fisiológicos y bioquímicos, tanto en plasma como en LCR, obtuvieron una tolerancia y seguridad similar.

En un estudio inmediatamente posterior, también en ratas sometidas a la inyección intratecal de gadopentetate dimeglumine (Magnevist®), en una sola dosis de 1,25 mM/g de cerebro (Toney GM et al, 2001) donde se investigaban los efectos agudos y subagudos fisiológicos (actividad cortical encefalográfica, actividad renal simpática, tensión arterial y cambios en el electrocardiograma) y cambios histológicos en el SNC, después de su sacrificio a los 10 días, se concluyó que la administración intratecal de Gd a las dosis referidas o inferiores no se acompañaron del alteraciones fisiológicas ni cambios histológicos de los cerebros examinados. Por ello se concluía la seguridad del uso de este compuesto a las dosis referidas sobre parámetros fisiológicos o potenciales lesiones en el SNC.

Quizás lo más interesante de estos estudios es el gran margen de seguridad que presentan los contrastes paramagnéticos inyectados intratecalmente tanto en animales como en humanos.

En este sentido la dosis letal para un humano de 70 kg (DL50) deducidos de los estudios en ratas sería de 52,5 mM. Teniendo en cuenta que las dosis clínicas usadas es 1/10.000 parte de la DL50 aunque se duplicaran o triplicaran las dosis, como ocurre en humanos porque el volumen de los espacios subaracnoideos y de los ventrículos cerebrales es mayor que en los cerdos, estarían muy lejos de dosis tóxicas. Por ello los autores consideran que no hay evidencia de ningún peligro en la utilización de los agentes de contraste por vía intratecal en humanos y animales (Skalpe IO y Tang GJ, 1997).

En humanos la revisión clínica más larga incluye 100 pacientes (Aime S y Caravan P, 2009) donde no se encontraron efectos tóxicos atribuibles a la inyección de contraste intratecal.

Se han descrito en humanos tres casos accidentales de la llamada *encefalopatía por Gd*. En el primero de los casos (Arlt S et al, 2007) se inyectó accidentalmente 20 ml (10 mM) de Gadolinio-DTPA (Magnevist®), dosis letal 10-20 veces superiores a las recomendadas, en un paciente al que inadvertidamente

en vez de las dosis de contraste yodado (mucho más altas) se introdujo el contraste paramagnético, desarrollando una encefalopatía convulsiva que duró días con cambios en LCR y con hiperproteíorraquia que evolucionó en una semana sin secuelas clínicas. El segundo de los casos ocurrió en un paciente con insuficiencia renal severa (Maramattom BV et al, 2005), a quien se administró dosis repetidas de Gadolinio-DTPA i.v., con consecuencias clínicas semejantes a los descritos anteriormente. Finalmente, a una tercera paciente (Li L et al, 2008) también se le introdujo accidentalmente una dosis intratecal 30 veces superior a la recomendada de Gd-DTPA, desarrollando una encefalopatía severa reversible.

9. BIBLIOGRAFÍA

Aime S y Caravan P. Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:1259–67

Akbar JJ, Leutmer PH, Schwartz KM, Hunt CH et al. The role of MR myelography with intrathecal gadolinium in localization of spinal CSF leaks in patients with spontaneous intracranial hypotension. *Am J Neuroradiol* 2012;33:535–40

Albayram S, Kilic F, Ozer H, Bagaki S et al. Gadolinium-enhanced MR cisternography to evaluate dural leaks in intracranial hypotension syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:116-21

Algin O y Turkbey B. Intrathecal gadolinium-enhanced MR cisternography: a comprehensive review. *Am J Neuroradiol* 2013;34:14–22

Arlt S, Cepek L, Rustenbeck HH, Prange H y Reimers CD. Gadolinium encephalopathy due to accidental intrathecal administration of gadopentetate dimeglumine. *J Neurol* 2007;254:810–12

Aydinli U, Karaeminogullan O, Tisakaya K, Oguz MD et al. Dural tears in lumbar burst fractures with greenstick lamina fractures. *Spine* 2001;26:410-415

Aydin K, Terzibasoglu E, Sencer S, et al. Localization of cerebrospinal fluid leaks by gadolinium-enhanced magnetic resonance cisternography: a 5-year-single-center experience. *Neurosurgery* 2008;62:584–89

Baglietto M, Cloquell A, Monteagudo S, Muñoz A y Mateo I. Empiema epidural asociado a abscesos paravertebrales y sublumbares en dos perros: hallazgos mediante TC y mielografía. *Clin Vet Peq Anim* 2011;31:85-90

Bali MS, Lang J, Jaggy A, Spreng D et al. Comparative study of vertebral fractures and luxations in dogs and cats. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2009;22:47-53

Begemann PG, Kemper J, Gatzka C, Gatzka C et al. Value of multiplanar reformations (MPR) in multidetector CT (MDCT) of acute vertebral fractures: do we still have to read the transverse images?. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:572-80

Bellin MF, Vasile M y Morel-Precetti S. Currently used non-specific extracellular MR contrast media. *Eur Radiol* 2003; 13:2688-2698

Bilgen M, Abbe, R, Liu, SJ, y Narayana, PA. Spatial and temporal evolution of hemorrhage in the hyperacute phase of experimental spinal cord injury: in vivo magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2000;43:594-600

Bilgen M y Narayana PA. A pharmacokinetic model for quantitative evaluation of spinal cord injury with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2001;46: 1099-1106

Borges-dos-Santo RR, RequiãoKG, Dórea Neto FA, Moreira ELT y Barrouin-Melo SM. Diagnóstico de alterações neurológicas compressivas da medula espinal de cães com o uso da Tomografia Computadorizada (TC) Helicoidal. *Pesq Vet Bras* 2014;34:569-575

Brash RC. Contrast enhancement in NMR imaging. En: Newton TH y Pots GD (eds). *Advanced imaging techniques*. Cleveland Press, San Anselmo California 1983, Vol 4

Brash RC. Methods of contrast enhancement for NMR. *Imaging and potential applications*. *Radiology* 1984;147:781-788

Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cotrell AC et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologist should be concerned?. *Am J Roentgenol* 2007;188:1-7

Bruce CW, Brisson AA y Gyselink K. Spinal fracture and luxation in dogs and cats; A retrospective evaluation of 95 case. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2008; 21:280-284

Cammisa FP Jr, Eismont FJ y Green BA. Dural laceration occurring with burst fractures and associated laminar fractures. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71:1044-52

Chazen JL, Talbott JI, Lantos JE y Dillon WP. MR Myelography for Identification of Spinal CSF Leak in Spontaneous Intracranial Hypotension. *Am J Neuroradiol* 2014;35:2007-12

Chiapparini L, Farina L, D'Incerti L, Erbetta A et al. Spinal radiological findings in nine patients with spontaneous intracranial hypotension. *Neuroradiology* 2002;44:143-52

Chung S, Kim J y Lee M: Syndrome of CSF hypovolemia. *Neurology* 2000;55:1321-1327

Cloquell A, Mateo I y Muñoz A. Spina bifida, myelomeningocele and tethered cord as the cause of incontinence and paraphimosis in a dog. Diagnosis by Computed Tomography and myelography. *Clin Vet Peq Anim* 2012; 32: 81-86

De Risio L, Adams V, Dennis R, MA y McConnell FJ. Association of clinical and magnetic resonance imaging findings with outcome in dogs with presumptive acute noncompressive nucleus pulposus extrusion: 42 cases (2000-2007). *J Am Vet Med Asso* 2009;234: 495-504

Denis F y Burkus JK. Diagnosis and treatment of cauda equina entrapment in the vertical lamina fracture of lumbar burst fractures. *Spine* 1991;16(suppl 8):440

Deo AA, Grill RRJ, Hasan KM y Narayana PA. In vivo serial diffusion tensor imaging of experimental spinal cord injury. *J Neurosci Res* 2006;83:801-810

Di Chiro G, Knop RH, Girton ME, Dietz MJ et al. MR cisternography and myelography with gadolinium DTPA in monkeys. *Radiology* 1985;157:373-377

Di Chiro G, Girton ME, Frank JA, et al. Cerebrospinal fluid rhinorrhea: depiction with MR cisternography in dogs. *Radiology* 1986;160:221-222

Edelman RR. Contrast-enhanced MR imaging of the heart: overview of the literature. *Radiology* 2004;232:653-668

Ellingson BM, Kurpad SN y Schmit BD. *Ex vivo* diffusion tensor imaging and quantitative tractography of the rat spinal cord during long-term recovery from moderate spinal contusion. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:1068-1079

Falconer JC, Narayana PA, Bhattacharjee MB y Liu SJ Quantitative MRI of spinal cord injury in a rat model. *Magn Reson Med* 1994;32:484-491

Feeney DA y Oliver JE. Blunt spinal trauma in the dog and cat: insight into radiographic lesions. *J Am Anim Hosp Assoc* 1980;16:885-890

Ferrante E, Savino A, Sances G y Nappi G. Spontaneous intracranial hypotension syndrome: report of twelve cases. *Headache* 2004; 44:615-622

Flanders AE, Schaefer DM, Doan HT, Mishkin MM et al. Acute cervical spine trauma: correlation of MR imaging findings with degree of neurologic deficit. *Radiology* 1990;177:25-33

Henke D, Gorgas D, Flegel T, Vandeveld M, et al. Magnetic resonance imaging findings in dogs with traumatic intervertebral disk extrusion with or without spinal cord compression: 31 cases (2006-2010). *J Am Vet Asso* 2013;242:217-22

Hegarty SE y Millar JS. MRI in the localization of CSF fistulae: is it of any value? Clin Radiol 1997;52:768-70

Ibarra R, Jinkins JR, Korvick D, Xiong L, Gao JH et al. Evaluation of intrathecal gadolinium-enhanced MR cisternography in a rabbit model of traumatic nasoethmoidal CSF fistula. J Magn Reson Imaging 2000;11:20-24

Jinkins JR, Rudwan M, Krumina G y Turgut TE. Intrathecal gadolinium-enhanced MR cisternography in the evaluation of clinically suspected cerebrospinal fluid rhinorrhea in humans: early experience. Radiology 2002;222:555-559

Keenen TL, Antony J y Benson DR. Dural tears associated with lumbar burst fractures. J Orthop Trauma 1990;4:243-245

Kim JH, Loy N, Liang HF, Trinkaus K et al. Noninvasive diffusion tensor imaging of evolving white matter pathology in a mouse model of acute spinal cord injury. Magn Reson Med 2007;58:253-260

King AS. Physiological and clinical anatomy of the domestic mammals. Volume 1: central nervous system. Oxford, Pa: Blackwell Science, 1988;34-37

Kirchin MA y Runge VM. Contrast agents for magnetic resonance imaging: safety update. Top Magn Reson Imaging 2003;14:426-435

Kozlowski P, Raj D, Liu J, Lam C, Yung AC y Tetzlaff W. Characterizing white matter damage in rat spinal cord with quantitative MRI and histology. *J Neurotrauma* 2008;25:653-676

Lee RR. MR imaging and cervical spine injury. *Radiology* 1996;201:617-618

Lee VS, Martin DJ, Krinsky GA y Rofsky NM. Gadolinium-enhanced MR angiography: artifacts and pitfalls. *Am J Roentgenol* 2000;175:197-205.

Li L, Gao FQ, Zhang B, et al. Overdosage of intrathecal gadolinium and neurological response. *Clin Radiol* 2008;63:1063-68

Lorenzo V, Pumarola M y Muñoz A. Meningiomatosis in a dog: magnetic resonance imaging and neuropathological studies. *J Small Anim Pract* 1998;39:486-489

Maramattom BV, Manno EM, Wijdicks EFM y Lindell EP. Gadolinium encephalopathy in a patient with renal failure. *Neurology* 2005;64:1276-1278

Mateo I, Lorenzo V, Muñoz A y Pumarola M. Brainstem abscess due to vegetal foreign body: clinical signs, magnetic resonance imaging, and histopathological findings. *J Vet Intern Med* 2007;21:535-538

Mateo I, V Lorenzo, Muñoz A y Molín J. Meningeal carcinomatosis in a dog: MR imaging features and pathological correlation. *J Small An Pract* 2010;51:43-48

Mateo I, Lorenzo V, Foradada L y Muñoz A. Clinical, pathologic and Magnetic Resonance Imaging characteristics of canine disk extrusion accompanied by epidural hemorrhage or inflammation. *Vet Rad Ultras* 2011;52:17-24

Mateo I, Orlandi R, Vazquez and Alberto Muñoz A. Brainstem Oligodendroglioma in a Puppy. *J Am Anim Hosp Assoc* 2013; 49:353-356

Mihai G, Nout YS, Tovar CA, Miller BA et al. Longitudinal comparison of two severities of unilateral cervical spinal cord injury using magnetic resonance imaging in rats. *J Neurotrauma* 2008;25:1-18

Moriyama E, Ogawa T, Nishida A, Ishikawa S y Beck H. Quantitative analysis of radioisotope cisternography in the diagnosis of intracranial hypotension. *J Neurosurg* 2004;101:421-426

Morris RE, Hasso AN, Thompson JR, Hinshaw DB, y Vu LH. Traumatic dural tears: CT diagnosis using metrizamide. *Radiology* 1984;152:443-446

Morris TW, Ekholm SE y Prentice LJ. The effects of gadolinium-DTPA and DOTA on neural tissue metabolism. *Invest Radiol* 1991;26:1087-90

Muñoz A. Magnetismo y susceptibilidad magnética. Diamagnetismo y paramagnetismo. Ferromagnetismo y superparamagnetismo. El efecto paramagnético de la melanina. Mecanismo de acción de los agentes de contraste en RM. *Radiología* 1992;34:379-384

Muñoz A, Hinojosa J y Esparza J. Cisternography and ventriculography gadopentate dimeglumine-enhanced MR imaging in pediatric patients: Preliminary report. Muñoz A, Hinojosa, Esparza J. Am J Neuroradiol 2007;28:889-894

Muñoz A y Castillo M. Indications for adult and pediatric Magnetic Resonance Imaging-gadolinium-enhanced cisternography and myelography: Experience and Review of the Literature. Current Med Imag Review 2008;4:170-80

Muñoz A, Mateo I, Lorenzo V y Martinez J. Imaging diagnosis: Traumatic dural tear diagnosed using gadopentate dimeglumine. Vet Rad Ultras 2009;50:502-5

Muñoz A, Mateo I, Lorenzo V y Jeronimo Martinez J y Jose Crespo. *MR cisternography/myelography of post-traumatic spinal CSF fistulae and meningeal lesions in small animals.* Acta Radiol 2013;54:569

Nael K, Laub G y Finn JP. Three-dimensional contrast-enhanced MR angiography of the thoraco-abdominal vessels. Magn Reson Imaging Clin N Am 2005;13:359-380.

Narayana P, Abbe R, Liu SJ y Johnston D. Does loss of gray- and white-matter contrast in injured spinal cord signify secondary injury? In vivo longitudinal MRI studies. Magn Reson Med 1999;41:315-320

Niendorf HP, Haustein J, Cornelius I, et al. Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience. Magn Reson Med 1991;22:222-232

Olby N. Current concepts in the management of acute spinal cord injury. J Vet Intern Med 1999;13:399-407.

Pau A, Silvestro C y Carta F. Can lacerations of the thoraco-lumbar dura be predicted on the basis of radiological patterns of the spinal fractures?. Acta Neurochir (Wien) 1994;129:186-187

Phal PM, Riccelli LP, Wang P, Nesbit GM y Anderson JC. Fracture Detection in the Cervical Spine with Multidetector CT: 1-mm versus 3-mm Axial Images. Am J Neuroradiol 2008;29:1446-1449

Rausch DR y Hendrick RE. How to optimize clinical breast MR imaging practices and techniques on your 1.5-T system. Radiographics 2006;26:1469-1484

Ray DE, Cavanagh JB, Nolan CC y Williams SCR. Neurotoxic effects of gadopentetate dimeglumine: behavioural disturbance and morphology after intracerebro-ventricular injection in rats. Am J Neuroradiol 1996;17:365-373

Ray DE, Holton JL, Nolan CC, JB y Harpur ES. Neurotoxic potential of gadodiamide after injection into the lateral cerebral ventricle of rats. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19:1455-1462

Reiche W, Komenda Y, Schick B, Grunwald I et al. MR cisternography after intrathecal Gd-DTPA application. Eur Radiol 2002;12:2943-49

Schievink WI. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. JAMA 2006;295:2286-96

Selcuk H, Albayram S, Ozer O, Ulus S et al. Intrathecal Gadolinium-Enhanced MR Cisternography in the Evaluation of CSF Leakage. AJNR Am J Neuroradiol 2010;31:71-75

Shellock FG y Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. J Magn Reson Imaging. 1999;10:477-484

Shores A. Spinal trauma: pathophysiology and management of traumatic spinal injuries. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1992;22:859-888

Siebner HR, Gräfin von Einsiedel H y Conrad B. Magnetic resonance ventriculography with gadolinium DTPA: report of two cases. Neuroradiology 1997;39:418-422

Silvestro C, Francaviglioa N, Bragazzi R, Piatelli C y Vialle GL. On the predictive value of radiological signs for the presence of dural lacerations related to fractures of the lower thoracic or lumbar spine. J Spinal Disord 1991;4:49-53

Skalpe IO y Tang GJ. Magnetic resonance imaging contrast media in the subarachnoid space: a comparison between gadodiamide injection and gadopentetate dimeglumine in an experimental study in pigs. Invest Radiol 1997;32:140-8

Slijpe EJ. Comparative biologic-anatomical investigations on the vertebral column and spinal musculature of mammals. *Verhandelingen der Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Afdeling Natuurkunde*, 1946. Tweede Sectie 42:1-12

Soler Fernández R, Rodríguez García E y Méndez Díaz C. Medios de contraste basados en gadolinio de distribución extracelular. EN; *Medios de contraste en radiología*. Coordinadores, Luis Martí-Bonmatí, Yolanda Pallardó Calatayud. Buenos Aires ; Madrid : Médica Panamericana, cop. 2008 [i.e. 2007]

Spelle L, Boulin A, Tainturier C, Visot A, et al. Neuroimaging features of spontaneous intracranial hypotension. *Neuroradiology* 2001;43:622-627

Steinbach LS, Palmer WE y Schweitzer ME. Special focus session. MR arthrography. *Radiographics* 2002;22:1223-1246.

Summers B, Cummings J y de Lahunta A. *Veterinary neuropathology*. St Louis: Mosby, 1995;189-207

Sundberg LM, Herrera JJ y Narayana PA. In vivo longitudinal MRI and behavioral studies in experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2010;27:1753-67

Tali ET, Ercan N, Krumina G, Gaida K et al. Gadolinium (gadopentetate dimeglumine) enhanced magnetic resonance myelography and cisternography. Results of a multicenter study. *Invest Radiol* 2002;37:152-159

Thomsen HS. Gadolinium-based contrast media may be nephrotoxic even at approved doses. *Eur Radiol* 2004;14:1654-1656

Toney GM, Chavez HA, Ibarra R, Jinkins J y j Randy J. Acute and subacute physiologic and histologic studies of the central nervous system after intrathecal gadolinium injection in the anesthetized rat. *Invest Radiol* 2001;36:33-40

Varejao A, Muñoz A y Lorenzo V. Magnetic Resonance Imaging of the intratemporal facial nerve in idiopathic facial nerve paralysis in the dog. *Vet Rad Ultras* 2006;47:328-333

Wang S, Wu EX, Qiu D, Leung LH, et al. Longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study of radiation-induced white matter damage in a rat model. *Cancer Res* 2009;69:1190-1198

Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR y Wesbey GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *Am J Roentgenol* 1984;142:619-624

Zhang J, Jones M, DeBoy CA, Reich DS, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of Wallerian degeneration in rat spinal cord after dorsal root axotomy. *J Neurosci* 2009;29:3160-3171

Zeng QY, Xiong L, Jinkins JR, Fan Z y Liu Z. Intrathecal gadolinium-enhanced MR myelography and cisternography: a pilot study in human patients. *Am J Roentgenol* 1999;173:1109-1115

Zotti A, Giancesella M, Gasparinetti N, Zanetti E y Cozzi B. A preliminary investigation of the relationship between the "moment of resistance" of the canine spine, and the frequency of traumatic vertebral lesions at different spinal levels. Res Vet Sci 2011;90:179-84

10. PUBLICACIONES DEL AUTOR RELACIONADAS CON LA TESIS

PONENCIAS

1. Ponencia: "Utilización del gadolinio intraventricular e intratecal en resonancia magnética en neuropediatría"

IX Congreso Nacional de la SENC. Santander, 2004

Pág. 36 del libro del Congreso

Autores: J Hinojosa, **A Muñoz González**, J Esparza, MJ Muñoz

2. Ponencia: "Intrathecal Gd-DTPA enhanced MR imaging in dogs with traumatic spinal lesions".

22nd Symposium ESVN-ECVN. Bologna, 2009. Ponencia 25.

Pág. 80 del libro del Congreso

Autores: Lorenzo V , Mateo I, Martínez J, **Muñoz A**

ARTÍCULOS CON FACTOR DE IMPACTO (FI)

1. **Muñoz A**, Hinojosa J, Esparza J. *Cisternography and Ventriculography Gadopentate Dimeglumine-Enhanced MR Imaging in Pediatric Patients: Preliminary Report.* AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28:889-894

Este es un trabajo seminal original, prospectivo, donde por primera vez se utiliza la inyección de contrastes intratecales paramagnéticos en

niños, en una variedad de entidades infrecuentes con denominador común neuroquirúrgico, en los cuales la administración de Gd-intraventricular/intratecal ayudó decisivamente a modificar los criterios de tratamiento en 8 de 10 niños, después de un protocolo estenso de imagen avanzada. Su importancia quedó puesta de manifiesta al dedicarlo un editorial la revista: Intrathecal Gadolinium: Its Time Has Come? AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:3
DOI: 410.3174/ajnr.A0884

Índices de Calidad:

Publisher: American Society of Neuroradiology

Impact Factor: 3.675; 5-year Impact Factor: 3.827

H Index: 113

Eigenfactor: AJNR in top 10% of similar journals

ISSN: 0195-6108

CONTRIBUCIÓN DEL CANDIDATO EN EL TRABAJO

-Primer autor.

-Responsable de la integridad, concepción, diseño, obtención, análisis e interpretación de los datos, búsqueda bibliográfica, redacción, revisión crítica y aprobación final del manuscrito.

-Único interlocutor con los revisores.

2. **Muñoz A** y Castillo M. *Indications For Adult and Pediatric Magnetic Resonance Imaging Gadolinium-Enhanced Cisternography and Myelography: Experience and Review of the Literature.* **Current Med Imag Review** 2008;4:170-180

Este trabajo es una revisión pedida por el editor de la revista al autor para hacer una puesta al día de las indicaciones de la inyección intratecal de Gd en las lesiones que afectan al espacio subaracnoideo del encéfalo y médula espinal. En este trabajo se describen las evidencias recogidas en la literatura mediante estudio metaanalítico de los principales artículos de este tema en la literatura. Se establece las indicaciones actuales y las futuras perspectivas así como la seguridad y protocolos de empleo de esta técnica.

Índices de Calidad:

Publisher: Bentham Science Publishers

Impact Factor 1.059

ISSN: 1573-4056

CONTRIBUCIÓN DEL CANDIDATO EN EL TRABAJO

-Primer autor.

-Responsable de la integridad, concepción, diseño, obtención, análisis e interpretación de los datos, búsqueda bibliográfica, redacción, revisión crítica y aprobación final del manuscrito.

-Único interlocutor con los revisores.

3. **Muñoz A**, Mateo I, Lorenzo V, Martínez J. *Imaging diagnosis: Traumatic dural tear diagnosed using gadopentate dimeglumine. Vet Rad Ultras* 2009;50:502-505

Este trabajo es un case report del primer estudio clínico de inyección de Gd Intratecal en un animal, para la demostración de patología

postraumática quimedular (avulsión de plexo braquial con pseudomeningocele roto y extravasación de LCR).

Índices de Calidad:

Publisher: Wiley Library

Impact Factor: 1.262

ISSN: 1740-8261

ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2014:32/133 (Veterinary Sciences)

CONTRIBUCIÓN DEL CANDIDATO EN EL TRABAJO

-Primer autor.

-Responsable de la integridad, concepción, diseño, obtención, análisis e interpretación de los datos, búsqueda bibliográfica, redacción, revisión crítica y aprobación final del manuscrito.

-Único interlocutor con los revisores.

4. **A Muñoz**, María Martínez-León, Élide Vázquez, Sandra Pérez da Rosa y José Crespo. *Intracystic Gadolinium-Enhanced MRI in the Evaluation of Residual Giant-Cystic Craniopharyngiomas in Children: Report of Four Cases.* J Neuroimag 2014;24: 393–398

J Neuroimag Article first published online: 15 NOV 2012, DOI: 10.1111/j.1552-6569.2012.00719.x

Es una serie clínica corta retrospectiva neurorradiológica realizada en pacientes pediátricos que aborda la utilidad específica de la inyección intraquística cerebral de contrastes paramagnéticos (sales de gadolinio), en restos tumorales de craneofaringiomas gigantes cuyo retratamiento quirúrgico es problemático porque

la recidiva es la regla y supone gran morbilidad. Este subtipo de tumor es un caso infrecuente de craneofaringiomas, pero que es potencialmente curable. En este sentido las estrategias actuales de tratamiento son la inyección intraquística de radioisótopos. Sin embargo esta inyección debe ser certificada previamente con métodos de imagen que demuestren que no haya salida (escape) del radioisótopo, ya que de otra manera la salida del radioisótopo de la cavidad y su difusión por los espacios subaracnoideos es una iatrogenia peligrosa que se debe evitar con certeza y seguridad. Hasta ahora la técnica radiológica electiva era la inyección de contraste yodado hidrosoluble dentro de la cavidad quística y estudio de TC del encéfalo posteriormente.

Los autores de este trabajo demuestran que la sustitución de la prueba de TC después de la inyección de contraste yodado hidrosoluble dentro de la cavidad quística por su correspondiente de imagen de RM, mediante inyección intraquística cerebral de contrastes paramagnéticos (sales de gadolinio), en restos tumorales de craneofaringiomas gigantes, y su correspondiente estudio de RM, presenta una resolución anatómica y efectividad mejor que la prueba mediante TC.

En el estudio se reúne una casuística cooperativa de tres grandes instituciones nacionales (H. 12 de Octubre de Madrid, H. Valle de Ebrón de Barcelona y H. Carlos Haya de Málaga). Se describe la técnica ya aplicada en estudios previos por el primer autor.

Aunque el estudio no es comparativo, ya que no hay justificación ética para comparar ambos estudios en un mismo niño para obtener resultados en pruebas invasivas, los autores recogen cómo en uno de los casos (caso 4) al que se le realizó un TC después de la de la inyección de contraste yodado hidrosoluble dentro de la cavidad quística por petición neuroquirúrgica, y cuyo resultado fue negativo para la fuga de contraste, la inyección del radioisótopo produjo un cuadro de encefalitis química compatible con irritación química por escape del radioisótopo. Para certificar esta posibilidad se realizó un estudio de RM cerebral después de la inyección intraquística de contraste paramagnético. Aunque el caso no deja de ser anecdótico, nunca se podrá realizar estudio comparativo de estas técnicas, y en Neurorradiología de investigación aplicada a la clínica este estudio sugiere la

superioridad de esta prueba respecto de su correspondiente de TC, como se está demostrando en otros escenarios semejantes con otras patologías (fístulas de LCR e hipotensión intracraneal) y en niños, como también publicó Alberto Muñoz en patologías neuroquirúrgica, ORL y malformativa.

Se concluye la eficacia, seguridad y potencial superioridad de la RM después de la inyección intraquística de contrastes paramagnéticos para la valoración de la inyección intraquística de radioisótopos en los craneofaringiomas gigantes recurrentes.

Factores de Calidad:

Publisher: Journal of Neuroimaging

Impact Factor: 1.720

ISSN: 1552-6569

ISI Journal Citation Reports® Ranking: 2010: Clinical Neurology: 130/185; Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging: 78 / 111

CONTRIBUCIÓN DEL CANDIDATO EN EL TRABAJO

-Primer autor.

-Responsable de la integridad, concepción, diseño, obtención, análisis e interpretación de los datos, búsqueda bibliográfica, redacción, revisión crítica y aprobación final del manuscrito.

-Único interlocutor con los revisores.

5. **Alberto Muñoz**, Isidro Mateo, Valentina Lorenzo, Jeronimo Martinez and Jose Crespo. *MR cisternography/myelography of post-traumatic spinal CSF*

fistulae and meningeal lesions in small animals. Acta Radiol 2013;54:569-573. Originally published online 30 April 2013

DOI: 10.1258/ar.2012.120264

Es un estudio prospectivo neurorradiológico no seleccionado, realizada en 5 animales (cuatro perros y un gato), que acuden a un centro veterinario especializado en enfermedades neurológicas de animales. El estudio se realiza en casos de traumatismo raquídeo grave en los cuales se investiga el estudio de las fístulas de LCR mediante la inyección intratecal de contrastes paramagnéticos (sales de gadolinio), para saber la potencialidad de este método en su detección.

Se sabe que en humanos los traumatismos severos raquídeos que además presentan fístula de LCR presentan peor pronóstico por esta específica complicación. Este subtipo de traumatismos presenta riesgo adicional de meningitis de repetición, así como aracnoiditis progresivas. Por ello es importante una prueba neurorradiológica fiable en su detección.

Hasta ahora, dentro del cierto desconocimiento de esta complicación, el método de referencia era la TC-Mielografía. Al igual que en el trabajo anterior, la RM con inyección intratecal de contraste paramagnético permite detectar con más sensibilidad y exactitud si existe o no fístula, su extensión y daños medulares asociados. En nuestro estudio, en función de los patrones de distribución de las fístulas de LCR, se han descrito dos tipos diferentes de lesiones. Así el patrón 1 de fístula se refiere a aquellas lesiones cuyas salidas de líquido están limitadas a una o dos fuentes o rupturas durales, cuyo curso se puede seguir a través de las imágenes de RM postcontraste intratecal (figuras 1 y 2 del trabajo), asociadas a mejor pronóstico. El patrón 2 se refiere a salidas de LCR difusas y el contraste se disemina en zonas adyacentes a la lesión sin que se encuentre “fuentes” concretas de salida de LCR (figuras 3 y 4 del trabajo), y se asocia a peor pronóstico debido a laceraciones difusas meningo-durales.

En el trabajo se concluye que la diferenciación entre los dos patrones radiológicos de fístulas de LCR postraumáticas es importante, de cara a un tratamiento conservador o quirúrgico, y es potencialmente aplicable a lo que puede ocurrir en humanos.

En conjunto es un trabajo neurorradiológico realizado en animales, sin que se hayan sacrificado especímenes al efecto, sino como resultado de la atención en Medicina Veterinaria, con traslación potencial a humanos. Por tanto es un trabajo del primer autor que completa a los previos y da otro paso más en la demostración de la utilidad del Gd intratecal en ciertas patologías complejas que afectan a las meninges y su contenido.

Índices de Calidad:

Publisher: Wiley Library

Impact factor: 1.603

ISSN: 1600-0455

Ranking: 72/125 (Radiology, nuclear medicine & medical imaging)

CONTRIBUCIÓN DEL CANDIDATO EN EL TRABAJO

-Primer autor.

-Responsable de la integridad, concepción, diseño, obtención, análisis e interpretación de los datos, búsqueda bibliográfica, redacción, revisión crítica y aprobación final del manuscrito.

-Único interlocutor con los revisores.

11. DERECHOS INTELECTUALES DE IMPRESIÓN

9/3/2015 Rightslink® by Copyright Clearance Center

Copyright Clearance Center RightsLink®

Home Create Account Help

SAGE

Title: MR cisternography/myelography of post-traumatic spinal CSF fistulae and meningeal lesions in small **ANIMALS**

Author: Alberto Muñoz, Isidro Mateo, Valentina Lorenzo, Jeronimo Martinez, Jose Crespo

Publication: Acta Radiologica

Publisher: SAGE Publications

Date: 06/01/2013

Copyright © 2013, © SAGE Publications

Gratis Reuse

This type of use includes making copies (print or electronic) for students, staff or faculty at a non-commercial academic institution in a coursepack, library reserve, virtual learning environment, etc.

LOGIN

If you're a **COPYRIGHT** .com user, you can **LOGIN** to RightsLink using your [copyright.com](#) credentials. Already a RightsLink user or want to [learn more?](#)