



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Estudio de Determinación de Beta-Traza Proteína
en Secreciones Nasales para el Diagnóstico de
Fístulas de Líquido Cefalorraquídeo

Dña. María Teresa Almela Rojo
2018

AGRADECIMIENTOS

Mi más profundo agradecimiento a Pilar Almela, directora de esta tesis, por sus sabios consejos, su ayuda y su apoyo para el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Fernando Sánchez Celemín, director de esta tesis, por su disponibilidad y ayuda para guiar mis ideas.

A todos mis compañeros del Servicio de ORL del Hospital Los Arcos del Mar Menor por su compañerismo y por haberme acogido con tanto cariño. Cito especialmente al Dr. Paco García Purriños por su gran apoyo y por transmitirme su pasión por el trabajo y sus conocimientos.

Al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Los Arcos del Mar Menor, especialmente a la Dra. Cristina Acebedo por su amabilidad y ayuda sin la que no hubiese sido posible la elaboración de este trabajo.

A Miguel Boronat, por su inestimable ayuda y colaboración en la realización de este trabajo.

Al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Virgen de La Arrixaca, especialmente al Dr. Francisco Avilés por su colaboración en la recogida de datos.

Mi más sentido agradecimiento a mis padres que siempre me han inculcado el valor del esfuerzo, por apoyarme en mi carrera y darme buenos consejos.

A mis hijos Teresa, Carlos y la pequeña Julia, por ser la alegría de mi vida.

A Carlos por su apoyo en todo momento y su gran comprensión.

A mis hijos y a Carlos.

ABREVIATURAS

AUC: área bajo la curva.

β -TP: beta-traza proteína.

CENS: cirugía endoscópica nasosinusal.

EIF: electroforesis por inmunofijación.

FLCR: fistula de líquido cefalorraquídeo.

FND: fosa nasal derecha.

FNI: fosa nasal izquierda.

HTIC: hipertensión intracraneal.

HULAMM: Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor.

HUVA: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

ORL: otorrinolaringología.

PGD₂: Prostaglandina D₂.

PGH₂: Prostaglandina H₂.

PI: punto isoeléctrico.

PIC: presión intracraneal.

RNM: resonancia nuclear magnética.

SN: secreciones nasales.

SNC: sistema nervioso central.

TC: tomografía computarizada.

TCE: traumatismo craneoencefálico.

Trf: transferrina.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

VPN: valor predictivo negativo.

VPP: valor predictivo positivo.

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Definición de fístula nasal de líquido cefalorraquídeo.....	3
1.2 Importancia de las fístulas nasales de líquido cefalorraquídeo.....	3
1.3. Fisiología del líquido cefalorraquídeo.....	4
1.4. Anatomía de la base del cráneo.....	7
1.5. Etiología de la rinorrea cerebrospinal.....	9
1.6. Localización de las fístulas nasales de líquido cefalorraquídeo.....	12
1.7. Diagnóstico de las fístulas de líquido cefalorraquídeo.....	14
1.7.1. Historia clínica.....	14
1.7.2. Exploración endoscópica.....	15
1.7.3. Pruebas de imagen.....	16
1.7.3.1. Radiografía simple.....	17
1.7.3.2. Tomografía computarizada de alta resolución.....	17
1.7.3.3. Resonancia nuclear magnética.....	20
1.7.3.4. Cisternografía con radionúclidos.....	22
1.7.3.5. Cisternografía con tomografía computarizada.....	23
1.7.3.6. Cisternografía con resonancia nuclear magnética.....	25
1.7.3.7. Cisternografía con resonancia nuclear magnética y gadolinio intratecal.....	26
1.7.4. Fluoresceína.....	27
1.7.4.1. Fluoresceína intratecal.....	27
1.7.4.2. Fluoresceína tópica.....	30
1.7.5. Otras pruebas.....	32
1.7.6. Pruebas de laboratorio.....	32
1.7.6.1. Glucosa.....	33
1.7.6.2 β_2 -transferrina.....	36
1.7.6.3 Beta-traza proteína.....	43
1.8. Tratamiento de las fístulas nasales de LCR.....	58
1.8.1 Tratamiento conservador de las FLCRs.....	59
1.8.2. Tratamiento quirúrgico de las FLCRs.....	64
1.8.2.1. Tratamiento quirúrgico de las FLCRs. Revisión de la literatura.....	66

1.8.2.2. Abordaje endoscópico de las FLCRs.....	69
1.8.2.3. Otros abordajes.....	73
1.8.3. Manejo postoperatorio de las FLCRs.....	74
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	79
2.1. Hipótesis.....	81
2.2. Objetivos del estudio.....	81
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	83
3.1 Población y protocolo de estudio.....	85
3.1.1 Criterios de inclusión.....	85
3.1.2 Criterios de exclusión.....	85
3.2 Obtención de las muestras nasales de pacientes y voluntarios sanos	87
3.3 Circuito de procesamiento de las muestras.....	89
3.3.1 Fase preanalítica.....	89
3.3.2 Fase analítica.....	90
3.3.3 Protocolo de actuación ante los resultados de β -TP.....	91
3.4 Metodología estadística. muestra y análisis estadístico.....	92
3.4.1 Descripción de la muestra.....	92
3.4.2 Análisis estadístico.....	92
3.5 Valoración del efecto en la concentración de β-TP del uso de torundas para la recogida de muestras en pacientes con rinorrea.....	92
3.6 Evaluación de la influencia de la presencia de sangre en la medida de la concentración de β-TP en SN.....	93
4. RESULTADOS.....	95
4.1 Estadística descriptiva.....	97
4.1.1 Variables demográficas.....	97
4.1.2 Antecedentes de los sujetos del estudio.....	97
4.1.3 Clínica de los sujetos de estudio.....	98
4.1.4 Pruebas diagnósticas realizadas a los sujetos del estudio.....	99
4.1.5 Gráfico exploratorio de la concentración de β -TP.....	101
4.2 Análisis ROC de la concentración de β-TP.....	102
4.3 Análisis de las técnicas de imagen.....	105

4.4 Estadística comparativa de las concentraciones de β-TP entre los distintos grupos incluidos en el estudio.....	106
4.4.1 Comparativa de la concentración de β -TP entre los sujetos con diagnóstico positivo y negativo para la presencia de una FLCR.....	106
4.4.2 Comparativa de la concentración de β -TP entre los pacientes con diagnóstico positivo y el grupo control de muestras de LCR de pacientes sanos.....	107
4.4.3 Comparativa de la concentración de β -TP entre los sujetos con diagnóstico negativo y el grupo control de sujetos voluntarios sanos.....	108
4.4.4 Comparativa de la concentración de β -TP entre los sujetos con diagnóstico negativo y el grupo control de muestras de LCR normal.....	108
4.4.5 Comparativa de la concentración de β -TP entre los sujetos con diagnóstico positivo y el grupo control de voluntarios sanos.....	109
4.5 Análisis de los pacientes con más de una determinación de concentración de β-TP en SN.....	110
4.6 Efecto en la concentración de β-TP del uso de torundas para la recogida de muestras en pacientes con rinorrea.....	112
4.7 Influencia de la presencia de sangre en la medida de la concentración de β-TP en SN.....	113
5. DISCUSIÓN.....	115
5.1 Discusión de los puntos de corte propuestos en la literatura.....	119
5.2 Análisis de nuestros resultados.....	126
5.2.1 Punto de corte óptimo de la β -TP en secreciones.....	126
5.2.2 Análisis de las técnicas de imagen.....	130
5.2.3 Análisis de la metodología de recogida de las muestras nasales mediante torundas.....	134
5.2.4 Análisis de la influencia de la presencia de sangre en la medida de la concentración de β -TP en SN.....	135
5.2.5 Utilidad de la β -TP en el seguimiento de los pacientes para valorar el cierre de las FLCRs.....	136
5.3 Factores que influyen en los niveles de la β-TP en líquidos biológicos.	

ÍNDICE

Limitaciones del test	138
6. CONCLUSIONES.....	141
6.1. Objetivo primario.....	143
6.2. Objetivos secundarios.....	143
7. BIBLIOGRAFÍA.....	145

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN DE FÍSTULA NASAL DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Una fístula de líquido cefalorraquídeo (FLCR) hacia las fosas nasales consiste en una fuga continua o intermitente de líquido cefalorraquídeo (LCR) desde el sistema nervioso central (SNC) hacia la cavidad rinosinusal (Bernal-Sprekelsen, Molina, Guilemany, Caballero, y Alobid, 2007). Esta salida de LCR desde el espacio endocraneal se produce por una disrupción de la meninge (aracnoides y duramadre), habitualmente asociada a un defecto óseo de la base del cráneo y del mucoperiostio de la cavidad nasal (brecha meningo-osteo-mucosa). Por tanto, la fístula nasal de LCR conlleva implícitamente una solución de continuidad de la duramadre que permita la comunicación entre el espacio subaracnoideo y las estructuras nasosinuales (Cano et al., 2012). Este defecto anatómico puede producir la salida de LCR por la nariz dando lugar a una rinorrea de líquido transparente y de baja viscosidad denominada rinorrea cerebrospinal (Alobid et al., 2014).

1.2 IMPORTANCIA DE LAS FÍSTULAS NASALES DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El diagnóstico y manejo de las lesiones durales y de las FLCRs supone muchas veces un reto, incluso para los más expertos cirujanos de la base de cráneo. Las lesiones durales tienen una amplia variedad de presentaciones clínicas, desde una FLCR propiamente dicha a una dehiscencia de la duramadre sin fuga de LCR. La solución de continuidad estructural puede coexistir con una herniación de contenido endocraneal (meningocele, meningoencefalocele). La comunicación del endocráneo con la fosa nasal es una patología potencialmente grave por la posibilidad de una neuroinfección que puede dar lugar a importantes complicaciones vitales, por lo que es importante realizar un diagnóstico y tratamiento correctos (Lindstrom, Toohill, Loehrl, y Smith, 2004).

La meningitis bacteriana ascendente es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, independientemente de los factores etiológicos y se cifra superior al 10% anual. Usualmente es de etiología neumocócica y presenta recidivas en el 30% de los casos (Alobid et al., 2014). La importancia de esta entidad radica en las secuelas

neurológicas a las que puede dar lugar (demencia, epilepsia, sordera, hemiplejía o hidrocefalia).

1.3 FISIOLÓGÍA DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El LCR, llamado también líquido cerebroespinal, es una sustancia incolora que protege el encéfalo y la médula espinal del daño físico y químico. También transporta oxígeno y glucosa desde la sangre hasta las neuronas y neuroglia. El LCR circula continuamente a través de las cavidades del encéfalo y de la médula espinal en un espacio denominado “subaracnoideo”. Tanto a nivel cerebral como a nivel espinal, este espacio se encuentra entre las meninges aracnoides y piamadre (figura 1) (Afifi y Bergman, 2006).

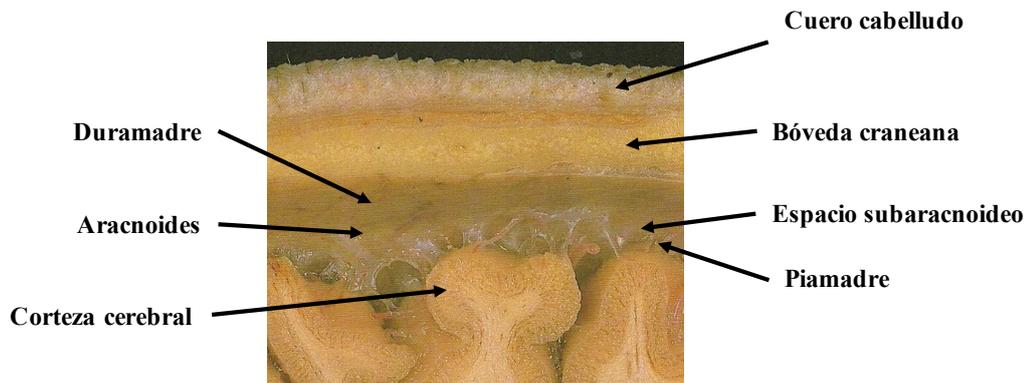


Figura 1. Estructura de las meninges [modificada de Rohen, Yokochi, y Lütjendrecoll (1998)].

El LCR está compuesto por agua (principal constituyente), proteínas, glucosa, linfocitos, electrolitos y péptidos. Contribuye a mantener una condición interna de balance (homeostasis) en el SNC. Tiene tres funciones principales:

- protección mecánica: representa un medio que amortigua los golpes sufridos por el tejido nervioso de los impactos contra el cráneo y las vértebras. Esto significa que ayuda a proteger el tejido nervioso de la médula espinal y del encéfalo. Este último prácticamente “flota” en la cavidad craneana.

- protección química: provee un ambiente químico óptimo para la transmisión de impulsos a nivel neuronal. Su composición es relativamente estable, incluso cuando existen cambios importantes en la estructura química del plasma.
- circulación: el LCR permite el intercambio de nutrientes y productos de desecho entre la sangre y el tejido nervioso (Tortora y Derrickson, 2006).

La mayor parte del LCR (60%) es producido por los plexos coroideos de los ventrículos laterales y del tercer y cuarto ventrículo, especialmente los que se encuentran en el techo del tercer ventrículo. Estos plexos son una red de capilares (vasos sanguíneos) situados en las paredes de los ventrículos. Los capilares están cubiertos a su vez por células endoteliales que son, en última instancia, las que generan el LCR a partir del plasma sanguíneo. Las células endoteliales presentan uniones muy estrechas, por lo tanto, las sustancias que pasan del plasma sanguíneo al LCR deben atravesarlas. Esta barrera formada por las células endoteliales protege del ingreso de elementos nocivos al LCR y recibe el nombre de barrera hematoencefálica.

Existen otros puntos de producción del LCR, tales como la superficie cerebral pial, espacio intracelular cerebral y el espacio perineural (Afifi y Bergman, 2006). El LCR fluye a través del espacio subaracnoideo y se reabsorbe de forma gradual hacia la circulación sanguínea por las vellosidades aracnoideas. Éstas, a su vez, se proyectan en los senos venosos duros, especialmente en el seno sagital superior. A este conglomerado se le llama granulación aracnoidea o de Pacchioni. Se han descrito sitios alternativos de reabsorción tales como la membrana aracnoidea, manguitos de las raíces de los nervios craneales y espinales, el endotelio capilar e incluso los mismos plexos coroideos (figura 2). La velocidad a la que se produce el LCR es de 0.35 mL por min (20 mL/h), siendo el volumen normal en el adulto de 100 a 150 mL. En condiciones normales, el LCR se reabsorbe tan rápido como se forma en los plexos coroideos (20 mL/h), lo cual hace que la presión se mantenga constante (5-15 cm H₂O) (Tabaouti et al., 2009).

El mecanismo que mueve el LCR a través de su ruta no se comprende en su totalidad, sin embargo hay consenso de que la mayor parte del líquido circula por las siguientes estructuras (Afifi y Bergman, 2006):

- Ventrículos Laterales

- Agujero de Monro
- Tercer ventrículo
- Acueducto cerebral o agujero de Silvio
- Cuarto ventrículo
- Agujero de Magendic (central) y agujeros de Lushka
- Espacio subaracnoideo del cerebro y la médula espinal

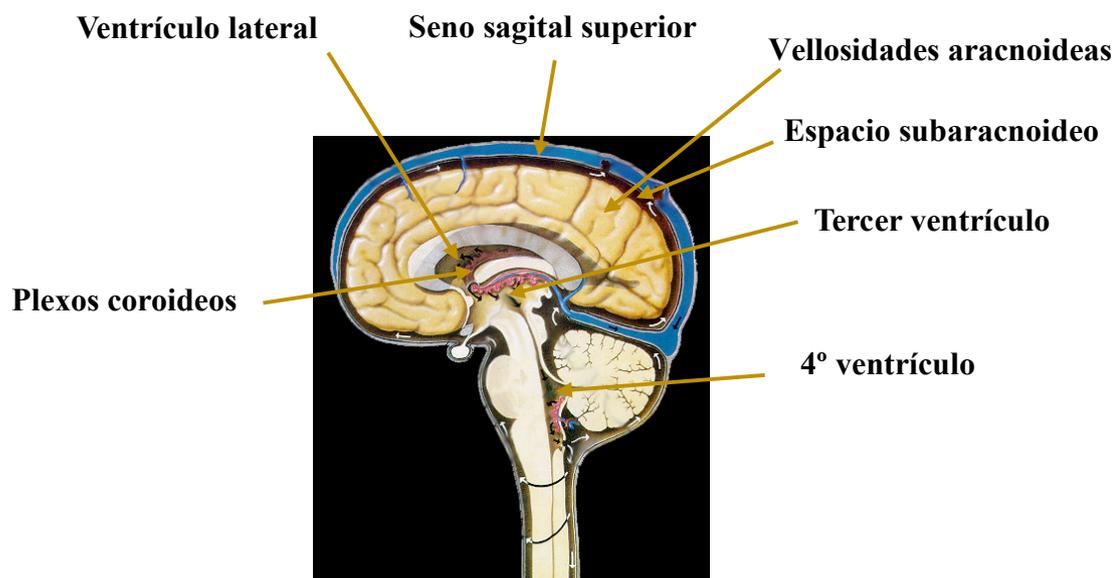


Figura 2. Producción y circulación del LCR

Hay varios factores que contribuyen al movimiento del LCR:

- impulso: el movimiento del LCR desde las áreas donde se produce hasta las áreas donde se absorbe. A este proceso se le conoce como difusión del LCR de áreas de equilibrio positivo a áreas de equilibrio negativo. Incluso se ha descrito que el LCR se moviliza al punto más cercano de reabsorción, implicando que no existe un flujo en el sentido convencional del término (Wood, 1983).

- oscilación: el LCR se encuentra en estado continuo de oscilación, con movimientos de vaivén cuya amplitud aumenta conforme se aproxima el líquido al ventrículo.
- movimiento pulsátil: por lo general, se describen movimientos rítmicos sincronizados con el pulso arterial. Se piensa que tales oscilaciones se originan por la expansión del cerebro y sus arterias durante la sístole y no tanto por las pulsaciones del plexo coroideo como se suponía con anterioridad. De hecho, estas palpitaciones ocurren casi de manera simultánea con las pulsaciones intracraneales (150 mseg en el ciclo cardiaco) (Killer et al., 2006).

Existe un factor adicional que, aunque no ha sido demostrado científicamente, podría estar relacionado con la circulación del LCR. Se trata de la diferencia en la densidad del líquido a nivel ventricular y a nivel lumbar. El análisis cuantitativo proteico revela que la concentración de albúmina aumenta 2.2 veces desde el LCR ventricular al LCR lumbar. Esto significa que el líquido junto con las proteínas tiende a descender, lo cual a su vez provocaría un impulso ascendente de una parte del mismo (Young, 2001).

1.4 ANATOMÍA DE LA BASE DEL CRÁNEO

La base del cráneo es la región ósea que separa la base del encéfalo (cerebro, cerebelo y tronco encefálico) de las regiones extracraneales adyacentes (órbita, fosas nasales, fosa pterigopalatina, fosa pterigomaxilar, espacio maxilofaríngeo y columna vertebral).

La base del cráneo está formada por el hueso frontal, los huesos temporales, el etmoides, el esfenoides, el hueso occipital y los huesos parietales. Se organiza internamente en tres compartimentos (fosa anterior, fosa media y fosa posterior) que se ordenan de delante hacia atrás, y de arriba abajo (figura 3) (Suárez et al., 2007; Valenzuela y Ebensperguer, 2002).

La mayor parte de las estructuras localizadas en la base del cráneo se relacionan internamente (endocranealmente) con las diferentes capas meníngeas (piamadre, aracnoides y duramadre), así como con sus respectivos espacios (epidural y subaracnoideo).

La fosa anterior o base de cráneo anterior está formada por el hueso frontal y etmoides y separa los lóbulos frontales y estructuras olfatorias dentro la fosa craneal anterior de las órbitas y cavidad nasosinusal.

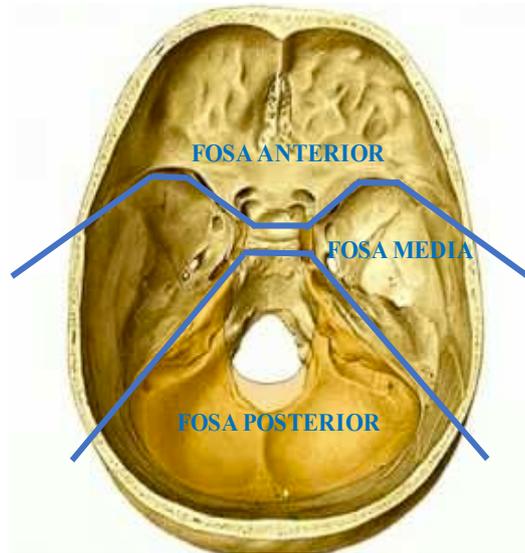


Figura 3. Anatomía de la base del cráneo

La arquitectura de la base de cráneo anterior juega un papel importante en el desarrollo de las FLCRs. La existencia de fracturas o dehiscencias óseas a este nivel pueden debilitar la barrera normal entre el espacio subaracnoideo y la cavidad nasosinusal favoreciendo la aparición de una rinorrea de LCR. La fosa anterior se relaciona cranealmente con la región orbitaria del lóbulo frontal del cerebro. En su suelo se encuentran los siguientes detalles anatómicos: en la línea media se sitúa la apófisis crista galli en la que se inserta la hoz del cerebro y la lámina cribosa del etmoides por la que pasan los nervios olfatorios desde el bulbo olfatorio a la mucosa nasal olfatoria. La parte externa del suelo de la fosa anterior está constituida por la porción horizontal u orbitaria del hueso frontal que será el techo de la órbita. El techo orbitario es una delgada lámina ósea muy vulnerable a procesos infecciosos y tumorales. El límite posterior de la fosa anterior es el borde posterior de las alas menores del esfenoides con sus apófisis clinoides y el surco quiasmático constituyendo el límite de las fosas craneales anterior y media (Valenzuela y Ebensperguer, 2002).

El seno frontal situado por delante de la fosa anterior puede, en los huesos muy

neumatizados, llegar a invadir el techo orbitario formando parte de la base anterior. El laberinto etmoidal se relaciona, en su parte superior, con el frontal, completando sus celdas y su cara externa o lámina papirácea, formará parte de la cara interna de la órbita. El conjunto de elementos etmoido-órbito-frontales dará, en la patología inflamatoria y tumoral de la región, una unidad constante. En la unión de estas estructuras, la fragilidad de la lámina papirácea, la presencia de los canales etmoidales anterior y posterior y una fina red vascular que comunica órbita con la mucosa olfatoria favorecen las interrelaciones en la patología.

La fosa anterior tiene relación con dos órganos sensoriales, el olfato y la vista. La región nasal olfatoria está situada en el techo de las fosas nasales y comunica, a través de la lámina cribosa, con el bulbo olfatorio. Tanto el globo ocular como el nervio óptico que, en su trayecto intracanalicular, a medida que progresa hacia el endocráneo se acerca más a los senos etmoidales y esfenoidal, forman un conjunto de gran importancia en la evolución de los procesos patológicos craneofaciales (Suárez et al., 2007).

1.5 ETIOLOGÍA DE LA RINORREA CEREBROSPINAL

El sistema de clasificación para las FLCRs más aceptado es el descrito por Ommaya, Di Chiro, Baldwin, y Pennybacker (1968), el cual establece dos categorías en función de la etiología de la fistula: fistulas traumáticas y fistulas no traumáticas. Existe una tercera categoría denominada espontánea que se ha descrito más recientemente y que hace referencia a aquellas fistulas que se desencadenan sin existir ningún antecedente traumático o etiología que predisponga a su desarrollo (Osorio-Valero, Carrillo-Novia, y Grande-Miranda, 2015).

Las FLCRs traumáticas representan aproximadamente el 90% de los casos. Este tipo de fistulas, a su vez, se pueden clasificar en quirúrgicas o no quirúrgicas. Las FLCRs traumáticas no quirúrgicas son las más frecuentes, representan el 80% de los casos. Se localizan a lo largo de la zona anterior o media de la base de cráneo, dependiendo de la gravedad del trauma. Son secundarias a un traumatismo craneoencefálico (TCE) causado por accidentes de tráfico, laborales, deportivos, etc. En los casos leves, frecuentemente hay espículas de hueso que mantienen abierto el defecto (meningo-osteo-mucoso) haciendo persistir la rinoliquorrea. En los casos graves, los grandes defectos estructurales

constituyen un gran desafío ya que la mayoría requieren una reparación de la base del cráneo (Wormald., 2013). El sitio más común de lesión, en el caso de las FLCRs postraumáticas no quirúrgicas, es la fosa craneal anterior. Su localización más frecuente es la lámina cribosa (35% de los casos), seguido por el seno esfenoidal (26%), las celdas etmoidales anteriores (18%), el seno frontal (10%) y, por último, las celdas etmoidales posteriores y el clivus (Lindstrom et al., 2004). Las fracturas de la fosa media de la base del cráneo pueden comprometer al seno esfenoidal o a la silla turca. En la fosa media la localización más frecuente es el hueso temporal. Puede producirse una comunicación de la fístula hacia las celdillas mastoideas, el oído medio o la porción proximal de la trompa de Eustaquio dando lugar a un derrame de LCR hacia la nasofaringe o producir una otorrea si hay perforación de la membrana timpánica (McMains, Gross, y Kountakis, 2004).

La segunda causa más frecuente de una FLCR traumática es la postquirúrgica o iatrogénica, representando aproximadamente el 16% de los casos. Se incluyen en esta categoría los defectos quirúrgicos causados por procedimientos otorrinolaringológicos o por intervenciones neuroquirúrgicas, incluyendo la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS), septoplastia, cirugía otológica, resección transnasal de los tumores hipofisarios u otras cirugías de la base del cráneo. La CENS representa entre el 1 y el 2.9% de los casos (Bachmann, Djenabi, Jungehulsing, Petereit, y Michel, 2002). Los dos sitios más frecuentes de lesión son la pared lateral de la fosa olfatoria (lámina lateral de la lámina cribosa) y el techo posterior del etmoides, cerca de la pared antero-medial del esfenoides. En cirugías transnasales de hipófisis pueden localizarse a nivel periselar. En este grupo se incluye la creación planificada de un defecto de la base de cráneo como parte de un procedimiento, no siendo ésta una complicación, sino uno de los pasos en un procedimiento quirúrgico (Jaume, Salle, Devita, Martínez, y Sgarbi, 2015).

Las FLCRs no traumáticas representan el 3-4% de los casos. Dentro de este grupo podemos distinguir dos tipos: aquellas que presentan una presión intracraneal (PIC) normal o las que tienen una PIC elevada. Las fístulas no traumáticas que presentan una PIC normal representan aproximadamente el 55% de los casos dentro de este grupo. La gran mayoría de estas fístulas se producen por un defecto congénito de la base del cráneo (dehiscencias), a lo que se suma la pulsatilidad del LCR a lo largo de los años. Se localizan más frecuentemente a nivel de la lámina cribosa y de la pared lateral de senos esfenoidales

hiperneumatizados (canal craneofaríngeo o de Sternberg). Algunas causas congénitas son defectos en el desarrollo de la base del cráneo, con meningoceles asociados, meningoencefaloceles, granulaciones o quistes aracnoideos grandes. Con menos frecuencia, las fistulas no traumáticas con PIC normal se producen por la erosión ósea causada por un tumor, por un proceso osteomielítico o por atroñas, por ejemplo, por osteomas frontales que erosionan la pared posterior. Otra de las causas podría ser la erosión ósea ocasionada por patología rinosinusal (tumores o infecciones específicas crónicas) (Castell, 2007).

Las FLCRs no traumáticas con PIC elevada representan aproximadamente el 45% de los casos dentro de este grupo. Al igual que las fistulas no traumáticas con PIC normal, las que se presentan con PIC elevada se localizan más frecuentemente a nivel de lámina cribosa del hueso etmoides y de la pared lateral de senos esfenoidales hiperneumatizados (canal craneofaríngeo o de Sternberg). Dentro de esta categoría, el 84% de los casos son debidos a tumores expansivos intra y también extracraneales de crecimiento lento, y el 16% debidos a hidrocefalia o a hipertensión intracraneal (HTIC) idiopática o benigna. Los tumores de la base del cráneo pueden causar FLCRs directamente a través de la erosión de la base del cráneo o, indirectamente, a través del desarrollo de hidrocefalia. Además, la pérdida de LCR puede producirse como secuela tras un tratamiento de radioterapia y quimioterapia empleado en grandes tumores de la base craneal (Schlosser y Bolger, 2004).

Las FLCRs espontáneas se definen como aquellas sin etiología identificada (traumatismo, tumor o anomalía congénita). Constituyen una entidad poco frecuente que se presenta con mayor frecuencia en mujeres con sobrepeso de mediana edad que suelen presentar síntomas clínicos y signos radiológicos de HTIC idiopática o benigna. Estos pacientes presentan una elevada incidencia de silla turca vacía, lo que lleva a la hipótesis de una etiología que causa la HTIC idiopática o benigna, formalmente denominado pseudotumor cerebral (Schlosser, Wilensky, Grady, y Bolger, 2003). La teoría más aceptada para el desarrollo de una FLCr espontánea está relacionada con el incremento crónico de la PIC secundario a un trastorno de la reabsorción de LCR en las granulaciones aracnoideas, en la tabla interna de la bóveda craneal o en los senos venosos. La elevación persistente y fluctuaciones significativas en los niveles de PIC pueden favorecer el desarrollo de granulaciones aracnoideas aberrantes, que penetran en la dura pero no

drenan en ningún seno venoso, de tal modo que no participan de modo efectivo en la reabsorción de LCR. Dichas granulaciones aberrantes son precursoras de pequeños orificios óseos, lo que facilita la herniación de la dura o tejido cerebral a través de los puntos de menor resistencia que suelen darse en áreas neumatizadas de la base del cráneo. Las FLCRs espontáneas pueden presentarse en cualquier parte de la base del cráneo pero son más comunes en la lámina cribosa del etmoides, línea media y pared lateral del seno esfenoidal y en los recesos esfenoidales o pterigoideos (Schlosser, Woodworth, Wilensky, Grady, y Bolger, 2006).

Por otro lado, las FLCRs espontáneas son las que asocian meningoencefaloceloes con mayor frecuencia (50-100%) (Woodworth et al., 2008). Otros factores, como variaciones anatómicas, la edad, remodelación ósea de otra etiología, infecciones recurrentes e inflamación crónica de bajo grado pueden contribuir en el desarrollo de una FLCr espontánea. Las fistulas de origen espontáneo son de evolución intermitente, persistiendo en un 60 % de los casos si no son tratadas, y con un mayor riesgo de meningitis que las de origen traumático.

1.6 LOCALIZACIÓN DE LAS FÍSTULAS NASALES DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Un dato importante para el manejo de las FLCRs es la localización del defecto dural. Las localizaciones anatómicas más frecuentes donde podemos encontrar una fistula nasal de LCR son: las áreas congénitas más débiles de la fosa craneal anterior y las áreas que con mayor frecuencia son dañadas en la cirugía nasal o de la base del cráneo. Estas localizaciones son la lámina cribosa del etmoides, fóvea etmoidal y celdillas etmoidales, el seno frontal, la región periselar y pared posterior del seno esfenoidal o frontal.

La localización más frecuente de las lesiones durales que pueden aparecer como consecuencia de la CENS incluyen la lámina lateral de la placa cribiforme y el techo etmoidal posterior, próximo al muro anterior del seno esfenoidal. La lámina cribosa es una de las localizaciones más frecuentes en el caso de las fistulas traumáticas, al ser una estructura frágil, delgada y estrechamente unida a la aracnoides que envuelve a los primeros pares craneales (Bachmann et al., 2002). Un sitio especialmente débil es la lámina lateral de la lámina cribosa, la cual representa uno de los lugares donde con más

frecuencia tienen asiento las FLCRs de la base craneal anterior, además de representar una zona estrecha de difícil acceso quirúrgico. Dicha lámina lateral de la lámina cribosa constituye la unión entre la lámina cribosa del etmoides y la fóvea etmoidal. La identificación radiológica de esta estructura es complicada y para ello es preciso la obtención de cortes coronales muy finos en la tomografía computarizada (TC)(Castell, 2007).

La localización más común de las FLCRs espontáneas es el área de la lámina cribiforme donde la dura alrededor del nervio olfatorio parece tener una extensión a través de esta lámina. Otro sitio común para la aparición de este tipo de fistulas es a través de un seno esfenoidal muy neumatizado. Un sistema de alta presión puede ser un factor contribuyente en estos casos. Raramente, este tipo de fistulas se localizan en la fosa craneal media, en las que el LCR alcanza la cavidad nasal a través del oído medio y la trompa de Eustaquio (Schlosser et al., 2006).

La localización de la lesión dural a lo largo de la base anterior del cráneo constituye un paso importante en el proceso diagnóstico de una fistula nasal de LCR. Dicho paso es fundamental a la hora de plantear una actitud terapéutica, especialmente si se va a llevar a cabo una cirugía para reparar la lesión dural (Meco y Oberascher, 2004).

Para la estandarización del diagnóstico topográfico de las FLCRs, Oberascher (1998) propone una clasificación anatómica de las fracturas de la base anterior del cráneo. Dicho autor propone una descripción por sectores de la base del cráneo anterior, mejorando la comprensión entre los diferentes especialistas involucrados en el diagnóstico y manejo de esta patología. Para alcanzar este objetivo, la base anterior del cráneo queda dividida en tres compartimentos anatómicos:

- Compartimento I: seno frontal
- Compartimento IIa: lámina cribosa
- Compartimento IIb: fóvea etmoidal
- Compartimento III: seno esfenoidal

1.7 DIAGNÓSTICO DE LAS FÍSTULAS DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

1.7.1 HISTORIA CLÍNICA

Ante la sospecha clínica de una fistula nasal de LCR, en primer lugar, es fundamental realizar una anamnesis minuciosa. La rinorrea es el síntoma presente en la mayoría de los casos, existiendo una salida de líquido claro (como “agua de roca”) generalmente unilateral y pulsátil a través de las fosas nasales. Debemos sospechar una FLCR ante la existencia de una rinorrea con las características mencionadas que persista en el tiempo, especialmente cuando existe un antecedente de TCE, de una CENS o de una cirugía de la base de cráneo (Zapalac, Marple, y Schwade, 2002).

El LCR junto con la sangre puede dar lugar al llamado “signo del halo” que consiste en una mancha de sangre rodeada de una mancha amarillenta en la almohada, la cual es muy sugerente de filtración de LCR. Se ha sugerido que este signo puede ser el primer indicio de una FLCR (Oakley, Alt, Schlosser, Harvey, y Orlandi, 2016). Hay un estudio del año 1993 llevado a cabo por Dula y Fales (1993) en el que valoran si el “signo del halo” es indicador de la presencia de una rinorrea de LCR. Para ello mezclan una gota de sangre con una gota de los siguientes fluidos: LCR, salino, agua del grifo y fluido nasal. A continuación, depositan estas mezclas de fluidos en un papel de filtro durante 10 min y valoran la aparición del “signo del halo”. Encuentran que, aunque la mezcla de sangre con LCR a concentraciones entre un 30% y 90% da lugar a este signo, también aparece en las otras mezclas de fluidos por lo que la especificidad del “signo del halo” para identificar LCR es muy pobre.

La rinorrea de LCR puede aparecer mucho tiempo después del antecedente traumático o quirúrgico debido a que el tejido fibroso o la regeneración de la mucosa nasal puede cubrir y sellar provisionalmente el defecto óseo, pero la dura madre, a su vez, puede no regenerarse. La cicatriz fibrosa puede romperse durante un mínimo trauma o tras cualquier maniobra que produzca un aumento de la PIC (estornudos, maniobra de Valsalva, etc.) (Schlosser y Bolger, 2004).

En ocasiones, una fistula nasal de LCR puede pasar desapercibida ya que puede manifestarse como un lagrimeo, cefalea, incluso como una disosmia o anosmia. Por último, debe haber una sospecha de una FLCR ante la existencia de procesos infecciosos

que afecten al SNC como es el caso de abscesos cerebrales, osteomielitis de la base del cráneo y, sobre todo, ante la existencia de episodios de meningitis recurrentes (Tabaouti et al., 2009).

1.7.2 EXPLORACIÓN ENDOSCÓPICA

El examen endoscópico frecuentemente ayuda a localizar el sitio exacto de la fístula. Se trata de un procedimiento habitual ante todo paciente con sospecha de una fístula nasal de LCR.

En la actualidad existe una amplia variedad de sistemas ópticos. El mejor instrumento para realizar una endoscopia nasal es el endoscopio rígido de 0°, 30° o 70° y de 4 mm de diámetro externo. La fibra rígida ofrece una calidad de imagen muy buena y el endoscopio rígido ofrece la gran ventaja de poder utilizarse con una sola mano, disponiendo de la otra mano para aspirar secreciones, tocar o palpar. Para llevar a cabo una exploración endoscópica adecuada es conveniente que el paciente se coloque en posición supina (acostado boca arriba) o sentado con la cabeza apoyada mientras que el explorador se coloca a la derecha del paciente si es diestro. Se recomienda que las fosas nasales se encuentren previamente anestesiadas con un anestésico tópico con vasoconstrictor. Esto va a permitir un examen minucioso del receso esfenoidal, el meato medio, el techo de la cavidad etmoidal y cualquier otra área de la cavidad nasal, minimizando las molestias. En regiones estrechas el empleo de un endoscopio de 2.7 mm de diámetro externo es muy útil (Suárez et al., 2007).

El examen endoscópico debe empezar con la óptica de 0° o 30°, humedeciendo la punta de la lente en una sustancia antivaho o sustancia jabonosa. Las primeras zonas a explorar son el vestíbulo nasal, la porción anterior del septo y la cabeza del cornete inferior. Una vez sobrepasada la cabeza del cornete inferior, dirigiendo el endoscopio hacia atrás y arriba, podemos visualizar el Agger Nasi (celdilla más anterior del complejo etmoidal), la cabeza del cornete medio y el meato medio. A este nivel, podemos identificar la apófisis unciforme y, en ocasiones, el relieve de la bulla etmoidal. Si giramos la óptica en dirección craneal, podemos ver la zona del receso frontal. La exploración continúa por el suelo de la fosa nasal hasta sobrepasar la cola del cornete inferior y el arco coanal, penetrando en la rinofaringe (cavum). Las estructuras a identificar son: el rodete tubárico, la trompa de Eustaquio y la fosita de Rosenmüller.

Girando el endoscopio, se puede visualizar el rodete tubárico contralateral. Con la óptica de 70° y de atrás hacia delante, dirigiendo la visión hacia arriba, se visualiza el techo de las fosas nasales, el cornete superior y el receso esfenoidal con el ostium esfenoidal. Introduciendo la óptica de 30° en el meato medio y luxando suavemente el cornete medio, se localiza en la parte más alta y anterior la confluencia de los tres canales denominados meatos en los que desembocan orificios para que los senos paranasales drenen su contenido en ellos. (Massegur y Trías, 2000).

Es importante evaluar perfectamente los espacios endonasales y las cavidades quirúrgicas nasosinusales en toda su extensión, ya que la ruptura ósea con la fistula puede estar distante de la cavidad quirúrgica como en el caso de la ruptura de la lámina cribosa posterior a una etmoidectomía o después de la medialización cruenta del cornete medio (Alobid et al., 2014).

1.7.3 PRUEBAS DE IMAGEN

Los estudios de imagen son fundamentales para confirmar el diagnóstico de una FLCR, evaluar una posible causa subyacente, localizar y caracterizar el sitio del defecto antes de la reparación quirúrgica y excluir un meningocele asociado con el defecto. La localización exacta del defecto es necesaria para efectuar el tratamiento quirúrgico.

La utilización de neuroimágenes para la detección de una FLCR lleva más de tres décadas de desarrollo. La imagen fue utilizada por primera vez por Dandy (1926), cuando se reconoció el valor de la radiografía simple para el diagnóstico del neumoencéfalo. La evolución de los estudios de imagen ha sido progresiva en el tiempo, a pesar de lo cual el método de elección para el diagnóstico y la localización de las FLCRs no ha sido todavía consensuado (Osorio-Valero et al., 2015).

Existen varias técnicas de imagen que pueden ayudarnos a localizar una fistula en la base del cráneo, entre las que se encuentran: la TC de alta resolución; la cisternografía con TC (TC-cisternografía), que es la técnica de elección para demostrar y describir fistulas activas; la resonancia nuclear magnética (RNM) y la cisternografía con RNM (RNM-cisternografía), indicadas en casos de herniación del contenido craneal a través de la fistula; y la cisternografía con radionúclidos, que demuestra con cierta facilidad la

existencia de la fistula, pero anatómicamente es muy poco precisa (Lund, Savy, Lloyd, y Howard, 2000; Oakley et al., 2016).

1.7.3.1 Radiografía simple

La radiografía simple de cráneo puede detectar signos indirectos de una FLCR ya que permite identificar líneas de fractura o neumoencéfalo. En la actualidad esta técnica está en desuso (Mantur et al., 2011).

1.7.3.2 Tomografía computarizada de alta resolución

La TC de alta resolución es una de las pruebas diagnósticas que se solicitan con mayor frecuencia para la localización de las FLCRs. Esta prueba permite familiarizar al cirujano con la anatomía nasosinusal del paciente y puede identificar defectos óseos asociados a la fistula (Lund et al., 2000).

La TC de alta resolución permite evaluar la integridad de las paredes óseas de los senos paranasales y estructuras vecinas, puede mostrar dehiscencia ósea, cambios quirúrgicos de la anatomía ósea, aire intracraneal y nivel líquido en los senos adyacentes. Las imágenes axiales son consideradas óptimas para la evaluación de la pared posterior del seno frontal y las paredes posterior y lateral del seno esfenoidal. Las imágenes coronales son necesarias para la evaluación de la lámina cribosa y el techo de los senos etmoidales y esfenoidales. Los cortes sagitales son útiles para valorar los defectos a nivel de la lámina cribosa (Fagerlund y Liliequist, 1987).

El uso de esta técnica se considera fundamental para localizar una FLCR, aún sobre la RNM, debido a su capacidad para visualizar mejor las estructuras óseas. El radiólogo debe manipular los datos en la estación de trabajo, bien sea para ajustar el nivel y ancho de ventana o para realizar reconstrucciones multiplanares o volumétricas para optimizar el rendimiento diagnóstico. Es importante conocer el tamaño del defecto óseo (medido en dos dimensiones) y la configuración del mismo ya que estos datos aportan una información muy útil para la planificación de la cirugía, pues de ello dependerá el abordaje (endoscópico si es posible, transcraneal si no lo es) y el tipo de injerto empleado para sellar el defecto. En general, las medidas obtenidas en la TC muestran una buena correlación con el tamaño del defecto visto en la cirugía (La Fata, McLean, Wise, DelGaudio, y Hudgins, 2008). Sin embargo, puede existir un cierto grado de sobreestimación del tamaño del defecto, probablemente debido al hueso desmineralizado

y dehisciente en los márgenes del defecto óseo, que resultan imperceptibles a pesar de la alta resolución espacial de la TC (Chan, Poon, Ip, Chiu, y Goh, 2004).

Aparte de la visualización directa del defecto óseo, otro hallazgo de imagen típico en la TC es la presencia de un nivel hidroaéreo o una ocupación por material con densidad de partes blandas de algún seno paranasal. Este hallazgo es particularmente sospechoso si presenta una morfología lobulada o antideclive y se debe a una reacción de tipo granulomatoso irritativa producida por el LCR sobre la mucosa nasal. Por otro lado, puede resultar complicado diferenciar un engrosamiento mucoperióstico de un meningocele o meningoencefalocele, o una herniación en la fosa craneal media de un colesteatoma o un granuloma de colesterol. En estos casos, en los que existe líquido o masa de partes blandas adyacentes a un defecto óseo, está indicada la realización de una RNM (Eljamel, Pidgeon, Toland, Phillips, y O'Dwyer, 1994).

Una de las grandes ventajas de la TC de alta resolución es que no precisa de actividad de la FLCR para el diagnóstico. Sin embargo, esta prueba no es capaz de detectar los daños en la leptomeninge (aracnoides y piamadre) asociados a las FLCRs y, en ocasiones, puede no detectar algunas fracturas (Abuabara, 2007). Otra desventaja que presenta esta técnica es en el caso de múltiples defectos óseos ya que puede resultar complicado determinar el defecto que está causando la FLCR, además de que un defecto óseo no necesariamente implica la existencia de un defecto dural asociado. Sin embargo, si existe un solo defecto óseo y la localización de la FLCR en la imagen corresponde con los síntomas clínicos, se puede valorar proceder a la reparación quirúrgica del defecto (Reddy y Baugnon, 2017).

Diferentes estudios han analizado la precisión diagnóstica de esta técnica en la localización de una FLCR. Existen estudios como los de Tahir, Khan, Bashir, Akhtar, y Bari (2011) y Eljamel y Pidgeon (1995) que encuentran una sensibilidad baja para esta técnica, del 43% y 48%, respectivamente. Otros estudios como el de Sillers, Morgan, y Gammal (1997) encuentran que la TC de alta resolución localiza la fistula en el 62% de los casos pero es capaz de detectar el 100% de los defectos de base de cráneo que luego son confirmados intraoperatoriamente.

Existen estudios que proponen el uso de la TC de alta resolución como única prueba de imagen para la localización de las FLCRs (Abuabara, 2007; Lloyd, Kimber, y Burrows, 1994; Stone, Castillo, Neelon, y Mukherji, 1999; Zapalac et al., 2002). Zapalac

et al. (2002) recomiendan el uso de esta técnica de imagen para la localización de la fistula en su algoritmo diagnóstico encontrando que su precisión diagnóstica es del 87%, mayor que la de la RNM-cisternografía o la TC-cisternografía y concluyen que la TC de alta resolución es una prueba más precisa y menos costosa. Stone et al. (1999) encuentran que la precisión de la TC de alta resolución es del 100% y recomiendan reservar otras técnicas diagnósticas de imagen para aquellos casos en los que los defectos óseos no sean detectados por esta prueba de imagen.

Sin embargo, no todos los defectos de la base del cráneo indican que exista una FLCR, ya que existen pacientes que presentan dehiscencias congénitas en la base del cráneo que no necesariamente implican que haya una fuga de LCR (Abuabara, 2007). Debido a esta falta de especificidad, algunos autores consideran que para llevar a cabo un diagnóstico y localización adecuados de una FLCR es precisa la combinación de la TC de alta resolución con la inyección intratecal de un trazador radioactivo. Sillers et al. (1997) proponen la combinación de la TC de alta resolución con la RNM-cisternografía, encontrando una precisión en el diagnóstico del 92%. Shetty, Shroff, Sahani, y Kirtane (1998) proponen la combinación de la TC de alta resolución con la RNM-cisternografía como alternativa diagnóstica no invasiva frente a la TC-cisternografía y encuentran que la TC de alta resolución localiza la fistula con una precisión del 93% mientras que la RNM-cisternografía es precisa en el 89% de los pacientes. Concluyen que la combinación de TC de alta resolución y la RNM-cisternografía es precisa en el 96% de los pacientes.

Por lo tanto, la TC de alta resolución permite la localización anatómica ante una sospecha de FLCR cuando existen fracturas óseas o tumores que erosionan la base del cráneo, pero no es una técnica diagnóstica útil para confirmar la presencia de una fistula. Además, la utilización de un trazador radioactivo en la TC es potencialmente peligroso y no es útil en el caso de FLCRs intermitentes, ya que sólo se confirma la presencia de la fistula cuando ésta está activa durante la realización de la prueba (Lund et al., 2000).

Podemos concluir que la TC de alta resolución es considerada la mejor técnica de imagen inicial para la localización de una FLCR y la que se solicita en la mayoría de los casos con la intención de proporcionar al cirujano el conocimiento de la anatomía. Se trata de una técnica que permite identificar las fracturas óseas o los tumores que erosionan la base del cráneo, pero no es capaz de demostrar la fistula en sí y, por tanto, no es una

técnica que nos permita confirmar la presencia de una FLCR (Abuabara, 2007; Mantur et al., 2011; Oakley et al., 2016).

1.7.3.3 Resonancia nuclear magnética

La RNM se utiliza con frecuencia en la evaluación de los pacientes con sospecha de presentar una FLCR. Sin embargo, esta modalidad de técnica de imagen no es esencial para el tratamiento de dichos pacientes ya que no proporciona los detalles óseos que muestra la TC (Wise y Schlosser, 2007).

La RNM proporciona una representación anatómica excelente de los espacios por donde discurre el LCR y de los tejidos adyacentes neurales y perineurales. Es muy útil para describir las alteraciones de los tejidos blandos como el tejido inflamatorio, un meningoencefalocele o un tumor. Las imágenes de RNM permiten detectar la herniación de tejido cerebral a través del etmoides o de los senos frontales, siendo efectiva en la evaluación de los sacos meningoencefálicos para determinar su composición (McCudden, Schlosser, y Bolger, 2002).

El factor más importante que contribuye a la efectividad de esta técnica, es la sobrestimación del brillo del LCR o aracnoides que quedan herniados a través del defecto dural u óseo en las imágenes potenciadas en T2 (Abuabara, 2007). Otra de las ventajas que presenta la RNM, es su utilidad en la evaluación de pacientes con FLCRs espontáneas que presentan una silla turca vacía. El síndrome de la silla turca vacía es un hallazgo radiológico común que aparece en pacientes con FLCRs espontáneas y en pacientes con HTIC idiopática o benigna. Además, los pacientes que presentan FLCRs espontáneas tienen una tasa muy alta de formación de meningoencefalocelos, siendo esta técnica muy efectiva en su valoración (Wise y Schlosser, 2007).

La RNM ha mostrado su utilidad en el diagnóstico de FLCRs intermitentes, pequeñas o dudosas, pues permite la obtención de imágenes dentro de un intervalo amplio de 72 h. Además, es capaz de detectar fistulas con una alta sensibilidad con <1mm de resolución espacial. Otras ventajas a destacar son la facilidad de realización, seguridad y no invasividad de la técnica (Gupta, Goyal, Mishra, Gaikwad, y Sharma, 1997).

La principal desventaja de esta técnica de imagen es que es menos útil que la TC en la demostración de ventanas óseas. Se trata de una técnica complementaria a la TC de alta resolución: si la FLCR es un hallazgo incidental en la RNM, debe completarse la

exploración con una TC de alta resolución; si en la TC de alta resolución se observa un defecto óseo, una RM para caracterizar las estructuras que se hernian a través de dicho defecto es recomendable en muchos casos (Gupta et al., 1997).

La RNM presenta otras desventajas como un alto coste y un acceso limitado (Schmerber, Righini, Lavielle, Passagia, y Reyt, 2001). Posee inconvenientes como la necesidad de mantener al paciente en una posición estática por un período relativamente largo, lo que resulta ser complejo para personas claustrofóbicas. Además, la presencia de ciertos metales puede alterar el campo magnético que genera dicha prueba lo cual constituye un potencial riesgo, contraindicándose su realización en pacientes con cuerpos extraños metálicos, como el caso de marcapasos cardíacos, prótesis de rodilla o cadera, elementos metálicos instalados frente a aneurismas cerebrales, etc. Este riesgo se debe a la generación de alteraciones en la imagen (conocidas como artefactos), lo que disminuiría notablemente la sensibilidad de la técnica y el estudio de la región a analizar.

La utilidad de la RNM para la localización de una FLCR ha sido descrita en estudios con series cortas de pacientes seleccionados (Eljamel y Pidgeon, 1995; Murata, Yamada, Isotani, y Suzuki, 1995; Nicklaus, Dutcher, Kido, Hengerer y Nelson, 1988; Wakhloo, van Velthoven, Schumacher, y Krauss, 1991). Eljamel y Pidgeon (1995) compararon la utilidad de la RNM con la TC y encontraron que la primera fue superior en la localización de 21 FLCRs inactivas. Murata et al. (1995) describieron la superioridad de la RNM (utilizando secuencias convencionales en eco de espín rápido potenciadas en T2) sobre la TC-cisternografía o la cisternografía con radionúclidos en 2 casos de FLCRs espontáneas. Estos autores destacan que la RNM es una técnica no invasiva que no utiliza radiación y no precisa de la inyección intratecal de medio de contraste o radionúclidos. Posteriormente, Gupta et al. (1997) realizan un estudio con 36 pacientes con sospecha de presentar una FLCR a los que se realiza una RNM para localizar la fístula. Encuentran una sensibilidad para esta técnica de imagen del 80% y un valor predictivo positivo (VPP) del 92% por lo que concluyen que un examen de RNM positivo exclusivamente es suficiente para planear el tratamiento quirúrgico de una FLCR. Además, encuentran que no hay diferencias en la sensibilidad de la técnica entre las fístulas activas e inactivas, y que dicha sensibilidad es respectivamente mayor que la encontrada para la TC-cisternografía. Concluyen que su recomendación es realizar una RNM como primera técnica de imagen para evaluar los pacientes con una sospecha de

FLCR y que la TC se debe realizar si el resultado de la RNM es negativo. Recomiendan realizar la TC-cisternografía como segunda opción en casos complicados incluyendo las recurrencias postoperatorias.

1.7.3.4 Cisternografía con radionúclidos

Los estudios de medicina nuclear, especialmente la cisternografía con radionúclidos, se hicieron populares en las décadas de 1970 y 1980 en la evaluación de las FLCRs (Lund et al., 2000). Este procedimiento implica la administración intratecal mediante punción lumbar de un trazador de radionúclidos y la colocación del paciente en posición de Trendelenburg (decúbito supino con la cabeza más baja que los pies) para facilitar el flujo craneal del trazador, seguida de la obtención de imágenes de la cabeza y de los senos paranasales, en proyecciones anterior y laterales, una vez que el marcador radioactivo ha llegado a las cisternas basales. El marcador más comúnmente utilizado es el tecnecio 99m marcado con DTPA (ácido dietilen-triamino-pentaacético) cuya vida media es relativamente corta, de aproximadamente 6 h (Lindstrom et al., 2004; Osorio-Valero et al., 2015). Esta técnica precisa de la colocación de un taponamiento en la cavidad nasal, estando descrito en la literatura la colocación de hasta tres taponamientos en sitios específicos de cada fosa nasal como la lámina cribosa, meato medio y receso esfenoetmoidal (Flynn et al., 1987). Posteriormente, después de varias horas, el taponamiento es retirado y la radioactividad en los mismos es medida. La acumulación de marcador en la cavidad nasal o nasofaringe representa un resultado positivo que sugiere una FLCR (Wise y Schlosser, 2007). Para comprobar que la inyección del trazador ha sido adecuada, éste debe visualizarse en el canal espinal tras la inyección del mismo (el tiempo dependerá de la vida media del trazador), y no visualizarse en el riñón o en la vejiga (Grantham, Blakley, y Winn, 2006).

Esta técnica es útil para detectar FLCRs de bajo volumen en las que no se produce la suficiente cantidad de muestra para poder realizar un estudio bioquímico de la misma y en las que la TC de alta resolución no logra demostrar el defecto óseo en la base del cráneo (Tolley, Lloyd, y Williams, 2007).

El principal inconveniente de esta técnica es que es muy poco precisa ya que no permite una localización exacta de la fístula al no poder demostrar detalles anatómicos. La sensibilidad de esta técnica según diversos autores al compararla con otros métodos

diagnósticos es baja, del 62% al 76%, y la tasa de falsos positivos de un 33% (Eljamel et al., 1994; Hubbard, McDonald, Pearson, y Laws, 1985; Stone et al., 1999).

Se trata de un estudio invasivo que lleva asociados los riesgos derivados de una punción lumbar con inyección intratecal (hipotensión licuoral, infección o sangrado en el punto de acceso) y es considerada una prueba para confirmar el diagnóstico que no permite una localización anatómica de la FLCR (Shetty et al., 1998). Además, no permite garantizar que se trate de una fistula rinológica y no otológica, ya que el trazador puede desplazarse a través de la trompa de Eustaquio hasta la nasofaringe (Oakley et al., 2016).

1.7.3.5 Cisternografía con tomografía computarizada

Desde su desarrollo a finales de 1970, la TC-cisternografía ha sido el método de elección durante años para la evaluación de una posible FLCR (Tolley et al., 2007). Esta técnica consiste en obtener imágenes tomográficas de alta resolución, y la posterior obtención de reconstrucciones multiplanos y en 3-D de la región de interés antes y después de la aplicación de un medio de contraste por vía intratecal, administrado por medio de punción lumbar. Este procedimiento permite identificar una fistula activa, la localización del defecto y su contexto anatómico precisado con gran detalle (Osorio-Valero et al., 2015).

Cuando se utiliza esta técnica de imagen, lo ideal es que el contraste sea detectado en la cavidad nasal o en un seno paranasal al completar el estudio. Un resultado positivo en la TC-cisternografía contempla la presencia de un defecto de la base del cráneo y la opacificación con medio de contraste dentro del seno o de la cavidad nasal (Wise y Schlosser, 2007). Es necesario obtener imágenes previas a la aplicación del medio de contraste para diferenciar la acumulación de material de contraste extracraneal de las paredes del seno, las secreciones espesas del seno o la sangre (Stone et al., 1999).

La utilidad de la TC-cisternografía se limita a los pacientes en los que la FLCR se encuentra activa en el momento del examen. En los casos de FLCR intermitentes o que no se encuentren activas, se ha encontrado que esta técnica suele tener la misma sensibilidad que la TC (Hegazy, 2000).

Tanto la cisternografía con radionúclidos como la TC-cisternografía son procedimientos invasivos a los que se añaden riesgos como la infección y la FLCR lumbar. Además, a pesar de que los medios de contraste con baja osmolaridad utilizados

en la actualidad tienen una incidencia muy baja de los principales efectos secundarios observados con los distintos agentes utilizados previamente, incluyendo dolor de cabeza, irritabilidad meníngea y convulsiones, dicha posibilidad se conserva. Por lo tanto, ambas técnicas están contraindicadas en los pacientes con meningitis, HTIC o masa intracraneal (Stone et al., 1999).

Oakley et al. (2016) realizan una revisión sistemática y analizan 12 estudios que utilizan la TC-cisternografía como técnica diagnóstica de imagen de una FLCR y encuentran una sensibilidad para esta técnica que varía del 33% al 100%, una especificidad del 94% y una precisión diagnóstica del 33% al 63%. Sin embargo, se ha descrito que la sensibilidad de esta técnica en el caso de fístulas intermitentes o inactivas es menor, del 40% (Eljamel et al., 1994).

Mostafa y Khafagi (2004) encuentran que la combinación de la TC de alta resolución con la RNM alcanza la sensibilidad de la TC-cisternografía siendo las dos primeras menos invasivas. Stone et al. (1999) evalúan la utilidad de la TC de alta resolución en la detección de las FLCRs frente a la cisternografía con radionúclidos y la TC-cisternografía en 21 pacientes con FLCRs demostradas quirúrgicamente, y encuentran que las sensibilidades de estas técnicas, respectivamente, son del 100%, del 76% y del 48%. Esta disminución de la sensibilidad en la cisternografía con radionúclidos y la TC-cisternografía se debe al requerimiento de que la fístula esté activa en el momento del examen. Payne, Frenkiel, Glikstein, y Mohr (2003) estudian retrospectivamente 13 pacientes a los que se realiza una TC-cisternografía como técnica de imagen ante la sospecha de una FLCR. Demuestran que la TC-cisternografía, junto a la reconstrucción de las imágenes en sus diversas modalidades (axial, coronal, sagital, 3-D), permite la localización de la fístula en todos los casos. Se realiza una RNM a 5 de los pacientes que estudian (en 4 casos tras la realización de la TC-cisternografía y en un caso como técnica de imagen inicial) y encuentran que la RNM detecta el sitio de la fístula sólo en 3 de los casos.

Algunos estudios han realizado una comparación de la TC de alta resolución con la TC-cisternografía. Lloyd et al. (1994) analizan la utilidad de la TC de alta resolución que combina cortes finos en dos planos y la comparan con la TC-cisternografía en 15 pacientes. Concluyen que la TC de alta resolución es la única técnica de imagen que se requiere para el diagnóstico de las FLCRs.

Por lo tanto, la TC-cisternografía se considera una técnica de imagen que permite tanto la confirmación de la fistula como su localización. Esta técnica no sólo permite demostrar el paso del LCR a través de un defecto óseo o dural, sino que también permite demostrar la localización de fracturas que pueden pasar desapercibidas en la TC. Sin embargo, aunque esta técnica de imagen es considerada por algunos autores como el procedimiento de elección para la evaluación de las FLCRs, tiene limitaciones ante fistulas inactivas o de bajo flujo. Se trata de un procedimiento diagnóstico válido para la localización de una FLCR, aunque las indicaciones reales de esta técnica no están descritas con exactitud (Oakley et al., 2016).

1.7.3.6 Cisternografía con resonancia nuclear magnética

La RNM-cisternografía es una técnica de imagen que se utiliza frecuentemente para el diagnóstico de las FLCRs. Se trata de un estudio no invasivo capaz de confirmar el diagnóstico y de localizar la fistula (McCudden et al., 2013). Esta capacidad para detectar la fistula es debida al brillo de señal inherente que presenta el LCR en las secuencias multiplanares potenciadas en T2 con saturación de la señal de fondo. De este modo, es posible la visualización del LCR cuando pasa de la cavidad intracraneal a los senos paranasales, así como es posible la identificación de tejidos blandos herniados a través de la base de cráneo (Tuntiyatorn y Laothammatas, 2004).

Entre sus principales ventajas, aparte de la ausencia de radiación ionizante, destaca su capacidad para detectar la fistula de manera no invasiva e independientemente de la actividad de la fistula en el momento de la exploración, al igual que la TC de alta resolución.

La RNM-cisternografía proporciona los siguientes hallazgos de imagen: una columna de LCR hiperintensa que se extiende desde el espacio subaracnoideo hacia las estructuras nasosinusales (ocupadas por aire hipointenso), acompañado o no de herniación de parénquima cerebral y/o meninges al compartimento extracraneal. Puede observarse un engrosamiento mucoso de la cavidad en la que asienta la FLCR, así como cambios en la intensidad de señal del parénquima adyacente (gliosis), o incluso realce dural en las proximidades del defecto óseo y rodeando los componentes del tejido herniado en aquellos casos en los que se administre contraste intravenoso (Ecin et al., 2013).

Oakley et al. (2016) realizan una revisión sistemática de la literatura y analizan 21 estudios en los que se discute el uso de la RM-cisternografía para el diagnóstico de las FLCRs. Encuentran una sensibilidad para la técnica del 56% al 94%, una especificidad del 57% al 100% y una eficacia diagnóstica global del 78% al 96%.

Zapalac et al. (2002) recomiendan la realización de una RNM-cisternografía solamente en el caso de que la TC de alta resolución sea negativa. Otros autores como Mostafa y Khafagi (2004), Shetty et al. (1998), Sillers et al. (1997) o Tuntiyatorn y Laothammatas (2004), recomiendan el uso combinado de estas técnicas de imagen para mejorar la eficacia. Encuentran que la eficacia combinada de la TC de alta resolución junto a la RM-cisternografía es del 92% al 100%.

Al comparar la TC-cisternografía con la RNM-cisternografía, se han descrito resultados peores para la primera en términos de sensibilidad, 33% al 72% frente a un 67% a 93%, respectivamente (Eberhardt, Hollenbach, Deimling, Tomandl, y Huk, 1997).

1.7.3.7 Cisternografía con resonancia nuclear magnética y gadolinio intratecal

Otra técnica relacionada es la RM-cisternografía con gadolinio intratecal. Se trata de una técnica invasiva con una aplicación clínica potencialmente útil en la evaluación de enfermedades del SNC que afectan al sistema ventricular o al espacio subaracnoideo. Se realiza una punción lumbar a nivel de L4-L5 en condiciones estériles con el paciente en decúbito lateral. Se extraen 4 mL de LCR y se mezclan con 0.5 mL de gadolinio 1 M (gadobutrol). Se procede a inyectar la mezcla en el espacio subaracnoideo. Posteriormente, tras extraer la aguja de punción, se mantiene al paciente en decúbito supino con ligero Trendelenburg durante 10-20 min. Aproximadamente una hora después se realizan las cisternografías bajo RNM, obteniéndose imágenes potenciadas en T1-T2 con cortes coronales, sagitales y axiales (Bigar, Romero, Foenquinos, Barbone, y Rimoldi, 2008). A pesar de que esta técnica presenta la desventaja de utilizar contraste intratecal, lo que supone asumir los riesgos derivados de la inyección del mismo (reacción alérgica, convulsiones, alteraciones neurológicas o hemorragia cerebral), se trata de una alternativa efectiva para la identificación de una FLCr. Se ha descrito una sensibilidad para esta técnica del 61% al 100%, una especificidad del 66% al 80%, un VPP del 76% y un valor predictivo negativo (VPN) del 93% (Oakley et al., 2016).

Los estudios que comparan la RM-cisternografía con o sin contraste intratecal concluyen que la RNM-cisternografía con gadolinio intratecal es más efectiva en la

localización de la fístula, pero, al tratarse de una técnica invasiva, debe reservarse para casos complicados en los que no se ha identificado la fístula con otras técnicas de imagen y los estudios de laboratorio confirman el diagnóstico (Algin et al., 2010; Ecin et al., 2013; Goel et al., 2007).

1.7.4 FLUORESCEÍNA

1.7.4.1 Fluoresceína intratecal

La inyección intratecal de contraste o de trazadores radiactivos se utiliza para confirmar la existencia de una FLCR y para localizar el origen de la misma. La inyección intratecal de fluoresceína es un método que se utiliza en las cirugías de reparación de las FLCRs. El procedimiento quirúrgico más frecuente empleado es la endoscopia endonasal y el propósito de la inyección de este colorante es la localización del área de la fístula. El principal motivo de su uso en cirugía endoscópica de una FLCR se basa en el reconocimiento del colorante en el LCR que se filtra a través de la fístula y puede ser visualizado en el examen físico o bajo visión endoscópica. Así, tras la localización de la fuga de LCR y detectado el punto de fuga que produce la rinolicuorrea, éste puede repararse (Javadi, Samimi, Naderi, y Shirani, 2013).

Para llevar a cabo esta técnica, se diluye la fluoresceína a una concentración no mayor del 5% con 10 ml de LCR (obtenidos a través de una punción lumbar), a continuación, se inyecta en el espacio subaracnoideo lumbar y se esperan aproximadamente 30 min para la difusión del preparado a lo largo del LCR. Después de la inyección de la fluoresceína, la FLCR se puede visualizar con el endoscopio. A esta dilución de fluoresceína no es necesaria ninguna fuente de luz especial u otro recurso para visualizar endoscópicamente el goteo de fluido amarillento; si se utiliza la lámpara de Wood (conocida con el nombre de luz negra), la fluoresceína aparece con un brillo amarillo-verdoso (Carrau, Snyderman, y Kassam, 2005).

Esta técnica no está exenta de riesgos. La fluoresceína es neurotóxica por lo que es importante utilizar bajas concentraciones y pequeños volúmenes para evitar las complicaciones neurológicas asociadas a altas concentraciones. Están descritos efectos secundarios como cefalea, siendo este el más frecuente, seguido de náuseas, vómitos, temperatura elevada, mareo y dolor de nuca; aunque suelen ser leves y se resuelven sin

secuelas en un periodo de 7-10 días. Las reacciones adversas severas que se han asociado a la administración intratecal de fluoresceína son las siguientes: crisis epilépticas, opistótonos, parálisis de nervios periféricos, debilidad de miembros inferiores, reacciones alérgicas, hemiparesia, disfasia, e incluso la muerte (Anari, Waldron, y Carrie, 2007; Bateman, Mason, y Jones, 1999; Keerl, Weber, Draf, Wienke, y Schaefer, 2004; Tosun et al., 2003). Además, la inyección de fluoresceína intratecal no es cómoda para los pacientes. Por tanto, en pacientes con historia previa de hidrocefalia, estenosis espinal, daño neurológico con edema cerebral o epilepsia debería contraindicarse su uso o hacerse con la máxima precaución (Jacob, Dilger, y Hebl, 2008).

La etiología de los efectos secundarios asociados al uso de la fluoresceína es incierta y se ha implicado al disolvente de la solución, el efecto tóxico directo, la irritación meníngea y la neuroactivación del SNC. La meningitis aséptica, o incluso un origen infeccioso, se incluyen en el diagnóstico diferencial, ya que el inicio de los síntomas puede ser inmediato o demorarse hasta 12 h (Rodríguez-Navarro et al., 2017).

Existen distintos estudios que analizan el uso de la fluoresceína intratecal para la localización de las FLCRs. Kirchner y Proud (1960) fueron los primeros que describieron el uso de la fluoresceína intratecal para confirmar la presencia de una FLCR y, posteriormente, Messerklinger (1972) combinó el uso de la fluoresceína intratecal con el endoscopio nasal para diagnosticar y tratar las FLCRs. Esta técnica se dejó de emplear durante un tiempo dado que se comunicaron complicaciones neurológicas. Por este motivo se realizaron diversos estudios (Keerl et al., 2004; Meco y Oberascher, 2004; Wolf, Greistorfer, y Stammberger, 1997) que concluyeron que los efectos secundarios se debían en la mayoría de los casos a errores en la dosis de administración. En la actualidad no existen guías sobre la dosis de fluoresceína intratecal que hay que emplear ni el procedimiento adecuado para obtener resultados efectivos y seguros. Se han publicado diversos estudios que demuestran que el uso de la fluoresceína intratecal a bajas dosis (alrededor 50 mg) es seguro (Oakley et al., 2016). Moseley, Carton, y Stern (1978) encuestaron a 1111 miembros de la Asociación Americana de Cirujanos Neurológicos los cuales utilizan cantidades de entre 0.1 y 5 mL de fluoresceína al 5% diluida en una cantidad de LCR del paciente que varía de 0 a 10 mL previo a la inyección intratecal. Estos miembros informan de algunos casos de efectos adversos serios que incluyen debilidad de miembros inferiores, convulsiones, déficit de nervios craneales e incluso la

muerte con dosis de entre 500 y 1250 mg.

El estudio de Wolf et al. (1997) representa uno de los más importantes en esta materia ya que presenta la serie más larga analizando 925 casos en los que la fluoresceína se había administrado intratecalmente a nivel suboccipital y más de 250 casos en los que la fluoresceína se inyecta intratecalmente a nivel lumbar. Los autores insisten en que la dosis de fluoresceína debe ser igual o menor de 1 mL al 5% (un total de 50 mg de fluoresceína). En los primeros 925 casos, encuentran tres casos de crisis epilépticas mientras que la administración intratecal a nivel lumbar no presenta ninguna. Los autores concluyen que, si se utiliza la dosis que recomiendan vía intratecal, esta técnica es segura sin complicaciones. Basándose en la experiencia de Wolf, muchos cirujanos endoscópicos adoptan esta técnica y existen en la literatura diferentes artículos posteriores que no encuentran complicaciones intraoperatorias ni efectos secundarios menores aplicando dosis de fluoresceína de 25 a 50 mg (Oakley et al., 2016).

Keerl et al. (2004) realizan 420 aplicaciones de fluoresceína intratecal. Proponen la cantidad de 0.5 a 2 mL de fluoresceína a concentraciones de 0.5% al 5%, lo que equivale de 2.5 mg a 100 mg. Observaron efectos secundarios transitorios sin evidenciar complicaciones severas. Sólo dos de sus pacientes presentaron convulsiones. El mismo año, Meco y Oberascher (2004), presentan una serie de más de 900 pacientes no encontrando complicaciones. Sin embargo, existen estudios esporádicos que presentan complicaciones severas. Las complicaciones severas están siempre relacionadas con la acción irritante de la fluoresceína debido a la utilización de altas dosis, como comunican Syms, Syms, Murphy, y Massey (1997) en un estudio experimental en perros. Este efecto tóxico es debido a la irritación química sobre la meninge y puede provocar meningitis, meningoencefalitis y perivasculitis. Estos efectos aparecen de forma inmediata tras la inyección y son más importantes si la inyección es rápida. Por lo tanto, para un uso seguro de la fluoresceína, se deben cumplir 2 criterios: dosis total inferior a la tóxica y administración lenta tras ser diluida en el propio LCR del paciente.

Placantonakis, Tabaee, Anand, Hiltzik y Schwartz (2007), para evitar riesgos, utilizan una premedicación con difenhidramina y dexametasona para proteger frente a la irritación química de la meninge. Utilizan 0.25 mL de fluoresceína al 10% (25 mg) que les permite la localización de la fístula en el 46.3% de los casos. Encuentran efectos secundarios inespecíficos transitorios como mareos, dolor de cabeza y náuseas que

consideran que probablemente no se deben a la inyección de la fluoresceína. En 2013, Javadi et al. (2013) publican que la administración de fluoresceína intratecal permite la localización de la fístula en 18 de los 20 casos que presentan (90%), y consiguen el cierre de la fístula en 16 casos (80%) utilizando fluoresceína al 5% (25 mg) sin encontrar complicaciones intraoperatorias.

A pesar de que esta técnica es ampliamente utilizada en Europa, en Estados Unidos no está universalmente aceptada como herramienta diagnóstica. Esto se debe en parte a la logística que implica la realización de una punción lumbar en un paciente ambulatorio y por las consideraciones médico-legales (el prospecto de la fluoresceína advierte de que no debe ser inyectado por vía intratecal). En Estados Unidos se utilizan las dosis y concentraciones más bajas descritas, de 0.5 a 2 mL de fluoresceína al 0.5%, lo que implica de 2.5 a 10 mg de fluoresceína diluida en LCR (Carrau et al., 2005).

Por todo lo expuesto, la prevención de aparición de efectos adversos al inyectar fluoresceína intratecal parece estar relacionada con varios factores que podrían controlarse: la valoración neurológica/ofthalmológica previa, el uso de corticoides y antihistamínicos previos, el uso de la dosis y la concentración correctas y la velocidad de inyección adecuada (Antunes y Perdigao, 2016).

1.7.4.2 Fluoresceína tópica

Algunos autores han descrito el uso de la fluoresceína tópica intranasal para el diagnóstico de las FLCRs. Esta técnica fue propuesta por Jones et al. (2000) los cuales publican que la administración de fluoresceína tópica intranasal intraoperatoriamente permite la localización del sitio de la fístula en sus tres casos. Estos autores aplican 1mL de fluoresceína al 10% en la cavidad nasal mediante un algodón o aerosol y realizan una inspección exhaustiva de la fosa nasal. La fluoresceína produce un color ambarino/amarillento en la mucosa nasal. Dichos autores asumen que la fluoresceína produce un color característico (verde fluorescente) cuando se mezcla con el LCR permitiendo distinguir el LCR de otros fluidos orgánicos. Saafan, Ragab y Albirmawy (2006) publican una serie de 25 pacientes con rinorrea de LCR que son tratados mediante un abordaje endoscópico endonasal y la aplicación de fluoresceína tópica al 5% preoperatoriamente para realizar el diagnóstico e intraoperatoriamente para localizar el sitio de la fístula. En primer lugar, colocan preoperatoriamente dos gasas de algodón embebidas en fluoresceína al 5% en ambas cavidades nasales y realizan una visualización

endoscópica de las mismas. El cambio en el color de la fluoresceína de amarillo a verde fluorescente denota la presencia de LCR. En los casos en los que no se evidencia LCR, con la intención de aumentar la PIC, indican al paciente que realice una maniobra de Valsalva o incline la cabeza hacia delante. En todos los casos realizan una reparación de la fistula mediante un abordaje endoscópico endonasal. Una vez expuesta la base del cráneo y tras la realización de hemostasia mediante la aplicación de epinefrina tópica, aplican la fluoresceína al 5% colocando una gasa de algodón embebida en la misma o mediante una jeringuilla conectada a un aspirador para poder acceder a las zonas sospechosas. Igualmente, un cambio en la coloración de la fluoresceína evidencia la presencia de LCR. Concluyen que la aplicación de fluoresceína tópica al 5% permite la localización tanto preoperatoria como intraoperatoriamente en el 100% de los casos. Además, no encuentran efectos adversos.

Liu et al. (2009) publican su serie de 15 pacientes con rinorrea de LCR. Aplican igualmente fluoresceína al 5% en las fosas nasales preoperatoria e intraoperatoriamente y encuentran una eficacia diagnóstica y eficacia en la localización de la fistula del 100% sin encontrar efectos adversos ni recurrencia tras un seguimiento de 2 a 24 meses.

Ozturk, Karabagli, Bulut, Egilmez, y Duran (2012) realizan una publicación en la que incluyen 24 pacientes con rinorrea de LCR y afirman que en todos los casos la aplicación de la fluoresceína tópica intranasal fue útil para la localización de la fistula preoperatoria e intraoperatoriamente. En relación a la técnica empleada por estos autores, aplican preoperatoriamente un vasoconstrictor nasal local (oximetazolina) y un anestésico local (lidocaína al 4%) en ambas fosas nasales y realizan a continuación una visualización endoscópica con óptica de 0° y 30° de ambas cavidades nasales. A continuación, utilizan fluoresceína tópica al 10% y la aplican en la cavidad nasal utilizando dos gasas de algodón embebidas en dicha fluoresceína que colocan a nivel del meato medio, techo etmoidal y en la pared anterior del seno esfenoidal bajo visión endoscópica. Las gasas se retiran en 5 min y se vuelve a realizar una exploración endoscópica de la fosa nasal tras la realización de una maniobra de Valsalva o indicándole al paciente que se incline hacia delante. Consideran que un cambio de coloración de la fluoresceína de amarillo-marrón a verde es indicativo de la presencia de LCR. Posteriormente, tras la confirmación de la existencia de la FLCR se realiza bajo anestesia general el abordaje quirúrgico intranasal de la misma. Tras la exposición de la base del cráneo mediante un abordaje endoscópico

endonasal, se realiza la aplicación tópica de la fluoresceína al 10% en la base del cráneo, especialmente en las zonas en las que hay sospecha de existencia de una fístula. Estos autores consideran que para llevar a cabo esta técnica es importante que el campo quirúrgico se mantenga seco previo a la inyección. La irrigación de suero, el moco o el sangrado pueden dar lugar a falsos positivos.

Sin embargo, en la actualidad, no hay ningún artículo publicado que compare la aplicación tópica de fluoresceína al 5% y al 10% (Ozturk et al., 2012).

1.7.5 OTRAS PRUEBAS

Se han descrito otras pruebas como la inyección intratecal de aire que puede formar una burbuja en el sitio de la fístula facilitando su identificación. Sin embargo, el aire es irritante para el cerebro y puede causar convulsiones. La inyección de solución salina intratecal puede incrementar la presión dentro del espacio subaracnoideo y ayudar a la identificación de la fístula (Kelley, Stankiewicz, Chow, Origitano, y Shea, 1996).

1.7.6 PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio empleadas para el análisis de fluidos con el objeto de detectar las FLCRs se basan en métodos analíticos que permiten establecer las diferencias existentes entre la composición del LCR y otros fluidos corporales (Papadea y Schlosser, 2005).

El método ideal para confirmar una fuga de LCR debe poseer alta sensibilidad, con capacidad para la identificación absoluta de pequeñas cantidades de muestra y sin riesgos para el paciente. La obtención del líquido de manera no invasiva y el procesamiento de alguno de sus componentes cumplen inicialmente estos requisitos. Ello se hace en busca de una prueba con la máxima exactitud posible ante una circunstancia que clínicamente traduce gravedad potencial (Risch et al., 2005). Por lo tanto, los métodos de laboratorio cumplen las características de no ser invasivos y poder ser utilizados como método de screening para el diagnóstico de una FLCR.

1.7.6.1 Glucosa

La existencia de un porcentaje considerable de glucosa en el LCR, filtrada desde el torrente sanguíneo, ha dado opción durante décadas a emitir un juicio diagnóstico de la existencia de una fístula (Tabaouti et al., 2009). La ubicuidad de los hidratos de carbono en el organismo sólo permite admitir el uso de esta determinación en entornos sanitarios dotados deficientemente y ante evidencias clínicas de consideración. Esta metodología es válida cuando es necesario realizar un cribado de numerosas muestras. Sin embargo, no proporciona un diagnóstico con garantía por los bajos límites de detección necesarios, además de proporcionar numerosos falsos positivos y negativos. (Baker, Wood, Brennan, Baines, y Philips, 2005; Chan et al., 2004; Joshi, Kundana, Puranik, y Joshi, 2013).

El fundamento de que un exudado nasal que no muestra trazas de glucosa es una mera secreción mucínica y otro que sí las tiene es una contaminación por LCR, es un razonamiento clásico y reconocido pero expuesto a riesgos de error diagnóstico por las características químicas que detecta la glucosa, su límite de detectabilidad y variaciones preanalíticas imprevisibles (García-Callejo et al., 2016).

Las ventajas de su determinación es que proporciona una información muy rápida que con la debida valoración clínica ayuda a cumplimentar un diagnóstico de FLCR (Joshi et al., 2013). En condiciones normales de flujo de glucosa al LCR y de consumo habitual de la misma, su concentración habitual es de dos terceras partes la de ese momento en la sangre periférica. Una muestra de LCR contiene en términos fisiológicos concentraciones que varían entre 50 y 100 mg/dL de glucosa.

El procedimiento analítico para la detección de glucosa se basa en el empleo de tiras reactivas de glucosa que utilizan la presencia de glucosa en el LCR. Presentan gran rapidez y bajo coste tanto en el formato colorimétrico, como en el más actual de microchip para medidores electroquímicos (figura 4). Las tiras colorimétricas se basan en la reacción enzimática específica de las enzimas glucosa oxidasa y peroxidasa. La primera genera peróxido de hidrógeno que oxida a un cromóforo en presencia de peroxidasa, desarrollando un compuesto coloreado. Dichas tiras reactivas tienen en su parte inferior una lámina de papel absorbente para recoger el exceso de muestra que está protegida por una fina malla de nylon, lo que impide el desplazamiento del reactivo. Este área tiene un color inicial que, al contacto con la muestra, desarrolla una reacción que experimenta un cambio en su coloración inicial visible al ojo humano. Este cambio en la coloración de la

tira reactiva es comparado con una escala calibrada para determinar la concentración de glucosa. No es preciso realizar ningún tratamiento añadido de la tira reactiva lo que evita el encarecimiento de la prueba (García-Callejo et al., 2016). El cambio de color de la tira reactiva se produce cuando existen concentraciones de glucosa en LCR a partir de 50 mg/dL, no existiendo modificaciones en el color de la tira para concentraciones menores (Chan et al., 2004).

Los microchips de glucosa contienen un electrodo específico con glucosa oxidasa que al reaccionar con la glucosa origina un potencial eléctrico que es medido en un medidor electrónico (glucómetro) (Baker et al., 2005).

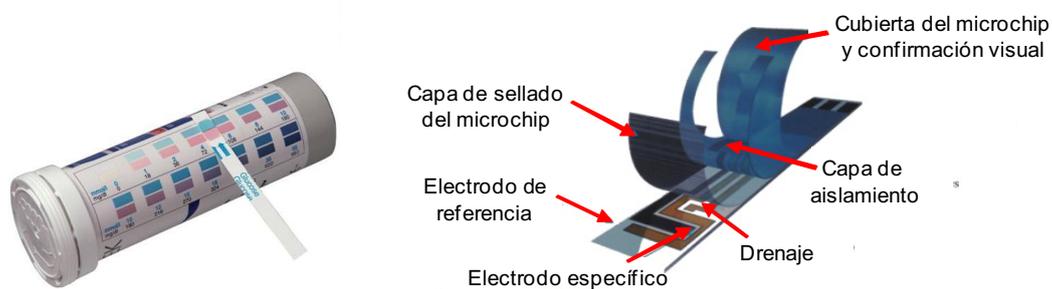


Figura 4. Tiras reactivas para glucosa. Colorimétrica (izquierda) y microchip (derecha).

Este procedimiento de identificación semicuantitativo de la glucosa en líquidos orgánicos pierde precisión diagnóstica en relación con las variaciones en sujetos con trastornos en el metabolismo hidrocarbonado, la contaminación de los exudados nasales por otros fluidos que contengan glucosa (lágrimas, moco nasal, restos de sangre en el moco nasal), por situaciones en las que disminuye la concentración de glucosa en el LCR (meningitis, hemorragia subaracnoidea, neoplasia, complicaciones neurológicas de enfermedades del tejido conectivo), por la aplicación de agentes locales o por la interacción de sustratos químicos con la reacción desencadenante del color en la tira (Chan et al., 2004).

Debido a que tanto la meningitis bacteriana como la hemorragia subaracnoidea son complicaciones asociadas a un TCE, esta situación debe ser considerada en pacientes con ausencia de glucosa en el exudado nasal estudiado pudiendo obtenerse resultados falsos negativos (Baker et al., 2005). Las concentraciones elevadas de cetonas pueden

negativizar la concentración de la glucosa, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos en circunstancias de cetoacidosis. En la tira reactiva que detecta glucosa pueden acontecer otras circunstancias que favorezcan el resultado falso negativo: los salicilatos o sus metabolitos disminuyen la reacción glucosa oxidasa; la levodopa a altas concentraciones negativiza la reacción; el ácido nalidíxico, la fenazopiridina, el azul de metileno y la rifampicina pueden interferir en el cambio de coloración de la tira; las bacterias metabolizan la glucosa, por lo que en entornos infecciosos a temperatura ambiente pueden evidenciarse falsos negativos; las tiras reactivas son sensibles a la temperatura por tratarse de una reacción enzimática por lo que las muestras refrigeradas de LCR pueden inhibir la reacción (García-Callejo et al., 2016).

Existen a la inversa otras circunstancias que favorecen la obtención de resultados falsos positivos: los oxidantes potentes como los hipocloritos y el peróxido de hidrógeno son susceptibles de generar interferencias positivas y existen varios pulverizadores nasales acuosos que contienen glucosa en concentraciones de 5 mg de glucosa por aplicación. Patel , Oyefara, Aarstad y Bahna (2007) advierten de las rinorreas que no responden a tratamiento tópico con corticoides y que muestran una prueba de glucosa positiva, ya que puede tratarse de un resultado falso positivo al tratarse de un exudado nasal contaminado por algún componente del pulverizador nasal.

Muller y Donald (1987) compararon la determinación de glucosa mediante tiras reactivas basadas en la reacción glucosa oxidasa con un método estándar de glucosa oxidasa y encontraron resultados similares con ambas técnicas. Baker et al. (2005) consideraron la aplicación clínica de la reacción de la glucosa oxidasa en la identificación de glucosa en el LCR como herramienta de laboratorio con utilidad de cribado en las sospechas de fistulas con rinoliquorrea. Proponen un algoritmo diagnóstico en el cual si se detecta glucosa en el exudado nasal y se descartan la contaminación de la muestra por sangre y la existencia de síntomas que sugieran una infección del tracto respiratorio superior se puede considerar la existencia de una FLCR. Dicho algoritmo diagnóstico podría permitir la toma de decisiones clínicas en entornos donde no estén disponibles test diagnósticos más complejos. Joshi et al. (2013) utilizan estas tiras reactivas de forma sistemática al informar de manera rápida las características citobioquímicas de exudados nasales, por lo que las recomiendan en entornos sanitarios con recursos limitados.

Sin embargo, el método de detección de glucosa mediante tiras reactivas debería haber sido relegado tras el estudio realizado por Steedman y Gordon (1987) en el que se demuestra que en el 26% de las muestras de secreciones nasales (SN) y lágrimas de pacientes sanos existe una concentración de glucosa dentro de los rangos normales para el LCR.

Un estudio más reciente es llevado a cabo por García-Callejo et al. (2016), en el que encuentran para este método diagnóstico una sensibilidad del 57%, una especificidad del 88%, un VPP de 81%, un VPN de 69.5% y una precisión diagnóstica del 73% tomando como técnicas de referencia las pruebas de imagen o la inyección intratecal para la identificación de la fístula. Se trata de cifras muy similares a las encontradas por Joshi et al. (2013). García-Callejo et al. (2016) consideran que un VPN del 69.5% y una precisión diagnóstica del 73% hacen que la relación coste-beneficio de su realización no justifica no efectuar el procedimiento cuando está disponible en cualquier centro sanitario.

1.7.6.2 β_2 -transferrina

La transferrina (trf) es una glicoproteína transportadora de hierro (Fe^{3+}) sintetizada y metabolizada principalmente en los hepatocitos que está presente en el suero y otros fluidos biológicos. El gen que codifica la síntesis de la trf, se localiza en el brazo largo del cromosoma 3 (región q21-25) y tiene una secuencia de ADN que contiene 17 exones separados por 16 intrones. Las modificaciones en la estructura molecular de la trf le confieren su microheterogeneidad, presentando diversas isoformas que pueden ser identificadas por isoelectroenfoque (Deschamps, Miña, y Diéguez, 2003).

La β_1 -trf contiene la isoforma de la proteína sializada, estando presente en el suero y en la mayoría de los fluidos corporales (Papadea y Schlosser, 2005). La β_2 -trf, anteriormente llamada proteína “tau”, es una variante de la trf producida por la actividad de la enzima neuraminidasa presente en el cerebro. Esta enzima elimina el ácido siálico de la trf resultando la formación de la β_2 -trf que es la isoforma totalmente desializada. Esta variante de la trf se encuentra específicamente en LCR, perilinfia, entornos sinoviales y en los fluidos oculares como el humor vítreo o el humor acuoso, no estando presente en sangre, SN, lágrimas o saliva (Gorogh et al., 2005; McCudden et al., 2013; Oberascher, 1988a). Por este motivo, la β_2 -trf se considera un marcador de LCR, y su determinación puede ser empleada como un método específico que detecta la presencia

de LCR en SN.

El test cualitativo para la determinación de β_2 -trf fue descrito en la década de los 80 por Oberascher (1988b) y Oberascher y Arrer (1986) y ha demostrado su utilidad durante décadas. Desde entonces, se ha utilizado como método de screening de las FLCRs y como método de control tras el cierre de las mismas. Para que la sensibilidad y especificidad de este test sean óptimos, las SN deben ser examinadas junto a muestras de suero. Esta técnica puede detectar 100 μ L de LCR en 1 mL de SN y si el test es positivo es patognomónico de LCR (Meco, Oberascher, Arrer, Moser, y Albegger, 2003).

La β_2 -trf puede ser identificada mediante diversos métodos diagnósticos (Sanders, Clark, y Katzmann, 2004). Estos métodos, que tienen diferentes características en su realización, incluyen el isoelectroenfoque, la electroforesis en gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida combinada con inmunotransferencia y la electroforesis por inmunofijación (EIF) (McCudden et al., 2013).

El isoelectroenfoque es una variante de la electroforesis en la que se crea un gradiente de pH sobre el gel de desarrollo (figura 5). De esta forma, el desplazamiento de los analitos se ve modulado por la diferente carga que adquieren al desplazarse sobre el gel. En el caso de las proteínas, cuando alcanzan una zona en la que el pH del medio coincide con su punto isoeléctrico (PI) (carga neta nula), detienen su desplazamiento. Como resultado, la separación de las proteínas presentes en la muestra se produce en función del PI de cada una de ellas (Keir, Luxton, y Thompson, 1990).

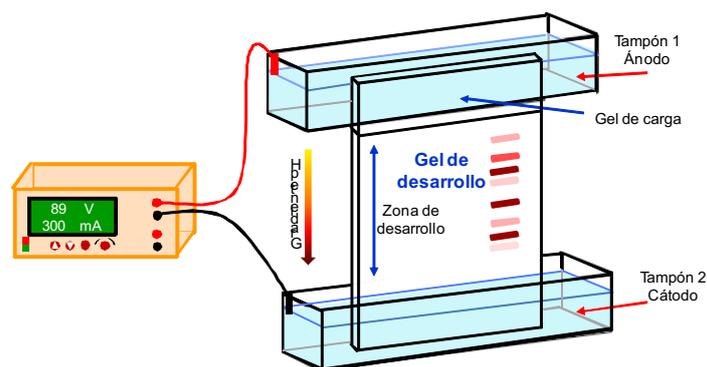


Figura 5. Esquema de un desarrollo por isoelectroenfoque

En la electroforesis clásica las proteínas deben ser fijadas, por calor o químicamente, y teñidas para su identificación y cuantificación mediante distintos tipos de tinción, como la de plata, el azul de Coomassie, o la fluorescente con SYPRO®Ruby (sal inerte que contiene el ión Ru^{2+} en forma de quelato). Los otros dos métodos mencionados: electroforesis en gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida combinada con inmunotransferencia y la EIF, pueden considerarse como variantes de la electroforesis clásica que utilizan anticuerpos para la identificación y cuantificación de proteínas específicas (Wiederkehr, 1991).

En la electroforesis sobre gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida combinada con inmunotransferencia, también conocida como Western blot o electrotransferencia, las proteínas se separan atendiendo al criterio que más interese, como puede ser la masa molecular, PI, conformación u otros. Terminado el desarrollo, las bandas son transferidas por difusión, vacío o electrotransferencia a una membrana de nitrocelulosa o de polifluoruro de vinilideno. Las uniones de las proteínas a la membrana son de tipo hidrofóbicas y no covalentes. Terminada la transferencia, los lugares de la membrana no ocupados por las bandas electroforéticas se "bloquean" recubriéndolos con una disolución de proteínas exógenas, con lo que se logra reducir el "ruido de fondo" durante la detección. A continuación, se detecta la proteína mediante un anticuerpo específico (anticuerpo primario) y tras un nuevo lavado se trata con un anticuerpo secundario que porta un elemento detectable colorimétricamente, por radiactividad, oro, etc. (Mashige, Shimizu, Iijima, y Ohkubo, 1992).

Posteriormente se ha desarrollado el proceso en una sola etapa, para el cual es necesario disponer de un anticuerpo que reconozca a la enzima y, además, lleve una sustancia o "etiqueta" utilizable en la etapa de detección. Este marcaje puede ser colorimétrico, radiactivo, quimioluminiscente o fluorescente. En los dos últimos casos la localización y cuantificación puede realizarse mediante técnicas de análisis de imagen. En la figura 6 se muestra un esquema con los procesos de Western blot de una o dos etapas.

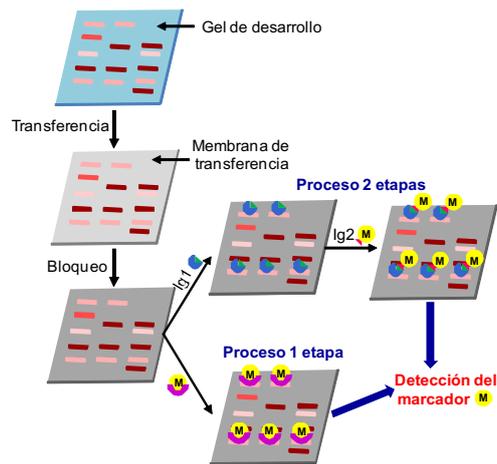


Figura 6. Esquema de Western blot de una o dos etapas

En la EIF, determinadas proteínas específicas son fijadas en el gel utilizando anticuerpos específicos. Para ello, una vez completado el desarrollo electroforético, las proteínas son fijadas mediante la aplicación de un antisuero específico que difunde dentro del gel; tras la incubación, los antígenos correspondientes, si existen, precipitan y las bandas proteicas del carril de referencia se fijan con una solución fijadora. Tras el lavado de las restantes proteínas, el complejo insoluble se revela posteriormente por distintas técnicas de marcaje (figura 7). Actualmente la EIF ha desplazado a otras técnicas en los laboratorios clínicos (Roelandse, van der Zwart, Didden, van Loon, y Souverijn, 1998).

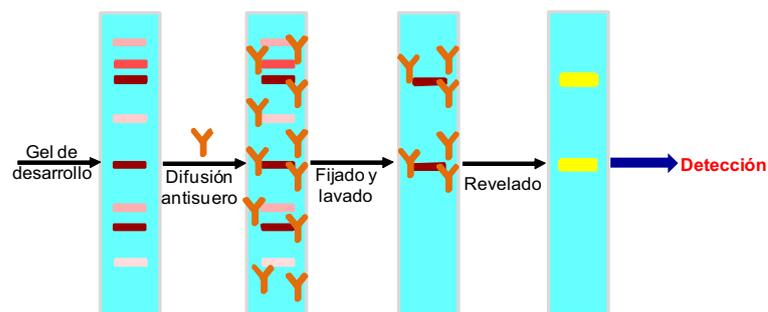


Figura 7. Esquema de la EIF

Para las trfs β_1 -trf y β_2 -trf el proceso de separación e interpretación de los resultados mediante EIF se describe a continuación. En primer lugar, la muestra de fluido es aplicada al gel y las proteínas son separadas mediante electroforesis de alta resolución

en gel de agarosa, seguido de inmunofijación utilizando un anticuerpo anti-trf. Cuando el resultado de la técnica es negativo se observa una única banda de proteína que corresponde a la β_1 -trf. Cuando existe un resultado positivo se observan dos bandas distintas, correspondiendo una a la β_1 -trf y la otra a la β_2 -trf (McCudden et al., 2013) (figura 8). Como el PI de la β_2 -trf (5.5) es más bajo que el de la β_1 -trf (5.8), la banda de la β_2 -trf migra menos hacia el cátodo que la de la β_1 -trf y se produce una separación efectiva de ambas isoformas (Keren, 2012; Nandapalan, Watson, y Swift, 1996; Zaret, Morrison, Gulbranson, y Keren, 1992).

La especificidad de la separación de las trfs por inmunofijación se consigue a partir de la separación electroforética de las isoformas, y su posterior precipitación utilizando el anticuerpo anti-trf. Dada la baja concentración de trfs existente en el LCR, para poder obtener una buena sensibilidad con esta técnica, muchos laboratorios requieren de 2 a 5 mL de la muestra de fluido que se concentra hasta 10 veces para obtener una muestra adecuada para la inmunofijación. También es posible prescindir del proceso de concentración del fluido realizando varias aplicaciones de la muestra inalterada (Papadea y Schlosser, 2005).

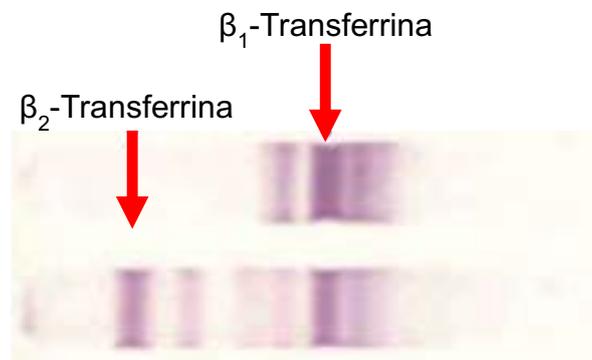


Figura 8. Separación de β_1 -trf y β_2 -trf mediante EIF [modificado de McCudden et al. (2013)].

Existen diferentes estudios que evalúan la utilidad de la β_2 -trf para confirmar la rinorrea de LCR. Oakley et al. (2016), analizan un total de 9 estudios en los que se realiza la determinación de la β_2 -trf para la confirmación de la rinorrea de LCR y encuentran para este método diagnóstico, independientemente de la técnica analítica realizada, una sensibilidad del 87% al 100% y una especificidad del 71% al 100%.

Warnecke et al. (2004) estudian 182 pacientes con sospecha de rinorrea de LCR a los que realizan la determinación de β_2 -trf. El propósito de su estudio es el de investigar la relevancia clínica de la β_2 -trf al compararla con otros métodos diagnósticos y con los hallazgos intraoperatorios. Obtienen 35 resultados positivos para la β_2 -trf y en 34 de estos pacientes se confirma la presencia de una FLCR con la historia clínica, cisternografía con radionúclidos y visualización intraoperatoria. Sus resultados muestran una sensibilidad y especificidad del 97% y 99%, respectivamente, con un VPP y VPN del 97% y 99%, respectivamente.

McCudden et al. (2013) analizan 63 muestras de pacientes con una FLCR y las comparan con muestras de pacientes sanos sin FLCR para poder establecer la eficacia del test de detección de la β_2 -trf. Encuentran una sensibilidad con esta técnica del 100% y una especificidad del 71%.

Otros autores evalúan algoritmos diagnósticos para demostrar la presencia de una FLCR en los cuáles está incluida la determinación de la β_2 -trf. Marshall, Jones y Robertson (1999) estudian 36 pacientes con FLCR y encuentran 18 pacientes con resultado positivo para β_2 -trf. En los 18 pacientes el diagnóstico de FLCR fue confirmado por otros métodos (visualización intraoperatoria y técnicas de imagen).

Zapalac et al. (2002) incluyen a 52 pacientes en su estudio y realizan la determinación de β_2 -trf a 44 de ellos. Encuentran que el análisis de la β_2 -trf es el método diagnóstico más eficaz para confirmar la presencia de una FLCR con una sensibilidad del 98%.

Una de las ventajas que presenta esta técnica, es que la proteína es estable fuera del organismo, refrigerada a 4°C, durante más de 5 días, por lo que su obtención y posterior análisis pueden diferirse en el caso de que haya dificultad para acceder a la técnica y sea preciso remitir la muestra a un laboratorio de otro centro (García-Callejo et al., 2016). Bleier et al. (2011) estudian la estabilidad de la β_2 -trf en LCR fuera del organismo. Para ello, analizan 6 muestras de LCR de pacientes a los que se les iba a realizar una reparación endoscópica de una FLCR. 3 de las muestras fueron refrigeradas a 4°C y las otras 3 se mantuvieron a temperatura ambiente durante al menos 7 días. Posteriormente realizaron una determinación de β_2 -trf mediante EIF. Concluyen que la β_2 -trf es estable fuera del organismo, incluso a temperatura ambiente y en contacto con

SN, por lo que un resultado negativo en esta prueba no se puede atribuir a una degradación de la proteína. Del mismo modo, McCudden et al. (2013) evalúan la estabilidad de un pool de LCR durante 7 días a temperatura ambiente, a 4°C y a -20°C. Encuentran que la β_2 -trf es estable durante 7 días a las temperaturas citadas.

En relación al modo de obtener las muestras de SN para la determinación de β_2 -trf, se ha descrito la recolecta directa en un tubo estéril tipo Eppendorf o colocando una esponja o tapón sintético en las fosas nasales durante al menos 2-4 h (Bernal-Sprekelsen et al., 2007; Warnecke et al., 2004).

Sin embargo, esta técnica presenta una serie de desventajas y limitaciones. A pesar de que numerosos estudios afirman que la β_2 -trf está solamente presente en LCR y no se puede encontrar en lágrimas, SN, saliva o suero (Knight, 1997; Levenson, Desloge, y Parisier, 1996; Tripathi, Millard, Tripathi, y Noronha, 1990), Gorogh et al. (2005) encuentran la presencia de ambas isoformas (β_1 y β_2), en sangre, lágrimas, secreciones óticas y saliva. Sólo encuentran que en SN la isoforma β_2 está ausente. Por lo tanto, como describen previamente Kleine, Damm y Althaus (2000) y, posteriormente, Gorogh et al. (2005), las muestras contaminadas con sangre deben ser descartadas a la hora de realizar esta técnica analítica. Encuentran que el suero contiene ambas isoformas de la trf (β_1 y β_2) pero que la β_1 es predominante. Estos autores constataron que incluso trazas de sangre producen una sobrecarga de la isoforma de la trf β_1 lo que dificulta el examen diagnóstico. Además, consideran que también deben descartarse las muestras que estén contaminadas con otras secreciones como las lágrimas.

Otra de las limitaciones que presenta esta técnica se debe a que los pacientes que presentan una enfermedad hepática severa o que realicen un abuso crónico del alcohol, presentan concentraciones más elevadas de β_2 -trf debido a una disminución de la actividad de la glicosiltransferasa hepática (Arndt, 2001; Stibler, Allgulander, Borg y Kjellin, 1978; Stibler y Borg, 1991; Storey, Anderson, Mack, Powell y Halliday, 1987). Este hecho se traduce en la posibilidad de obtener resultados falsos positivos con este test en este tipo de pacientes. Igualmente existen pacientes con variantes alélicas de la trf o con errores innatos en el metabolismo de las glicoproteínas que pueden presentar también resultados falsos positivos en este test (Skedros, Cass, Hirsch y Kelly, 1993; Sloman y Kelly, 1993).

Sin embargo, la principal desventaja que presenta esta técnica es que es muy laboriosa y precisa de una instrumentación adaptada que no está disponible en los laboratorios de todos los centros hospitalarios. A pesar de que la determinación de la β_2 -trf para el diagnóstico de las FLCR es muy específica, los resultados deben ser interpretados por personal experimentado para una correcta valoración de la banda de la β_2 -trf en el gel de agarosa y ello puede llevar en ocasiones a resultados erróneos. Otra desventaja es la larga duración de este método analítico, que es aproximadamente de 2.5 h para la inmunotransferencia y de 3 a 6 h para la EIF (Papadea y Schlosser, 2005; Schnabel et al., 2004; Warnecke et al., 2004).

1.7.6.3. Beta-traza proteína

La beta-traza proteína (β -TP), denominada también prostaglandina D₂ (PGD₂) sintasa, es una glicoproteína de masa molecular entre 23 y 29 kD. Su presencia en el LCR fue descrita por primera vez por Clausen (1961). La β -TP se produce principalmente por las células epiteliales de leptomeninges y plexos coroideos en el SNC. Es la proteína más abundante en LCR tras la albúmina (Sampaio, de Barros-Mazon, Sakano, y Chone, 2009). No obstante, también está presente y se puede medir en otros líquidos biológicos, como suero, SN, orina, líquido amniótico, perilinfa, humor acuoso o plasma seminal (Melegos, Diamandis, Oda, Urade, y Hayaishi, 1996).

En 1993 se descubre que dicha proteína es idéntica a la PGD₂ sintasa, que es una enzima responsable de la catalización de prostaglandina H₂ (PGH₂) a PGD₂ (Hoffmann et al., 1993). A nivel del SNC, la PGD₂ interviene en numerosas funciones como la transmisión sináptica, el control hipotalámico de la temperatura, recuperación de las convulsiones y la inducción del sueño y sedación. Como enzima propiamente dicha, se piensa que juega un papel importante en la maduración y mantenimiento del SNC (Urade y Hayaishi, 2000).

La concentración media de β -TP en LCR es de aproximadamente 19 mg/L, entre 33 y 35 veces más elevada que la de suero (aproximadamente 0.59 mg/L) y 50 veces más elevada que en SN (alrededor de 0.35 mg/L). Por lo tanto, el uso lógico de la determinación de β -TP para la detección de LCR en otros fluidos corporales se basa en su alta concentración en el LCR (Arrer et al., 2002). De hecho, la proporción β -TP LCR/suero de 33 es la más alta conocida hasta el momento para las proteínas específicas

del LCR (Huber, 2000). Además, dada la baja concentración de la β -TP en SN y su ausencia en las lágrimas, dicha proteína es un excelente marcador para el diagnóstico de las FLCRs, incluso en los casos en los que existe un sangrado postraumático (Bernasconi y Huber, 2017).

Los valores de referencia de β -TP en LCR, suero y SN han sido propuestos en diferentes estudios como se muestra en la tabla 1 (Arrer et al., 2002; Meco et al., 2003; Reiber, Walther y Althaus, 2003; Risch et al., 2005):

Autores	LCR	Suero	SN
Arrer et al. (2002)	19.6 \pm 5.8 n = 19	0.59 \pm 0.23 n = 116	0.39 \pm 0.29 n = 160
Reiber et al. (2003)	18.4 (9.4 – 29.2) n = 132	0.59 (0.38 – 0.86) n = 132	0.016 (<0.003 – 0.12) n = 29
Meco et al. (2003)	19.6 (11.5 – 32.6) n = 19	0.59 (0.117 – 1.44) n = 116	0.39 (0.219 – 1.69) n = 160
Risch et al. (2005)	-	-	0.30 (0.11 – 0.51) n = 169

Tabla 1. Valores normales de β -TP en LCR, suero y SN propuestos por diversos autores en mg/L.

Sin embargo, hay dos situaciones especiales en las que los niveles de β -TP pueden variar: el aumento de su concentración en los diversos líquidos biológicos en pacientes con alteración renal (Priem et al., 1999) y la disminución de su concentración en pacientes con meningitis bacteriana (Dorta-Contreras et al., 1998). En el estudio realizado por Meco et al. (2003), los pacientes con una reducción de la filtración glomerular presentaban una concentración de β -TP 26 veces más elevada en suero y 7 veces más elevada en SN que los pacientes sanos. Por el contrario, en los pacientes que presentaban una fase aguda de meningitis bacteriana la concentración de β -TP en el LCR estaba 5 veces más reducida

que los pacientes sanos lo que consecuentemente reducía la concentración de β -TP en SN en la misma proporción que en el LCR.

El primer estudio que describe el uso de la β -TP como marcador para detectar una FLCR en SN fue publicado por Felgenhauer, Schadlich y Nekić (1987). Describen un método inmunológico llevado a cabo mediante inmunolectroforesis, procedimiento electroforético desarrollado por Laurell (1972) conocido como técnica del "Rocket" por la forma que la precipitación asume en el agar simulando un cohete espacial, en el cual una muestra de fluido precipita con un anticuerpo policlonal específico en ratones. Esta técnica utiliza una fina capa de agarosa fundida mezclada con un antisuero que contiene anticuerpos contra una determinada fracción del suero humano, esta capa de agarosa fundida se coloca en una lámina de vidrio y se dispone en una cámara electroforética; en la parte central se hacen orificios en línea para colocar los controles de concentración conocida de la proteína en estudio y en los otros los sueros humanos en los cuales se desea cuantificar la proteína. A continuación, se somete a separación electroforética de forma que la proteína por su carga eléctrica relativa migra hacia el ánodo o hacia el cátodo y en esta migración irá reaccionando con su anticuerpo homólogo dando una precipitación en forma de cohete. Al término del tiempo de recorrido se mide la distancia entre el vértice del cohete y el centro del orificio correspondiente; esta distancia es directamente proporcional a la concentración de la proteína en estudio. Este método electroforético podía ser desarrollado en 3 h. Con esta técnica eran capaces de detectar concentraciones de β -TP por encima de 2 mg/L. En aquel momento no había disponibilidad de anticuerpos comerciales por lo que desarrollaron un anticuerpo policlonal específico en ratones (Meco et al., 2003).

En el año 2000, Bachmann, Nekić y Michel (2000), utilizando el mismo método, proponen en un estudio retrospectivo que la β -TP puede ser utilizada para la detección de las FLCRs. Sin embargo, dado que el método propuesto por estos autores, propone un límite inferior de 2 mg/L para la detección de β -TP, esta técnica no era lo suficientemente sensible como para detectar concentraciones inferiores de β -TP que pueden resultar importantes para el diagnóstico de una FLCR. Estos autores concluyen que se trata de una técnica no invasiva, fácil de realizar que presenta una alta especificidad (cerca del 100%) y una alta sensibilidad (91.17%). La principal desventaja de esta técnica electroforética, conocida como "técnica del Rocket", era la duración de la misma,

aproximadamente de 3 h.

Para la β -TP se han desarrollado, posteriormente, otros métodos basados en la inmunoturbidimetría y la inmunonefelometría. Turbidimetría y nefelometría son técnicas ópticas basadas en la transmisión o en la dispersión de la luz cuando ésta atraviesa una suspensión de partículas sólidas. La turbidimetría mide la pérdida de energía radiante procedente de una fuente emisora, al quedar retenida parcialmente por las partículas en suspensión. Suele expresarse como disminución de la transmitancia apreciada por un detector situado en la dirección de propagación de la luz. El instrumento de medida, turbidímetro, es básicamente un fotómetro de filtro o un espectrofotómetro. En la nefelometría se determina la luz dispersada por las partículas presentes en suspensiones coloidales, humos o nieblas. La luz dispersada se suele medir con ángulos entre 15° y 90° respecto a la radiación incidente (Walton y Reyes, 1983). La figura 9 muestra un esquema combinado de ambas técnicas.

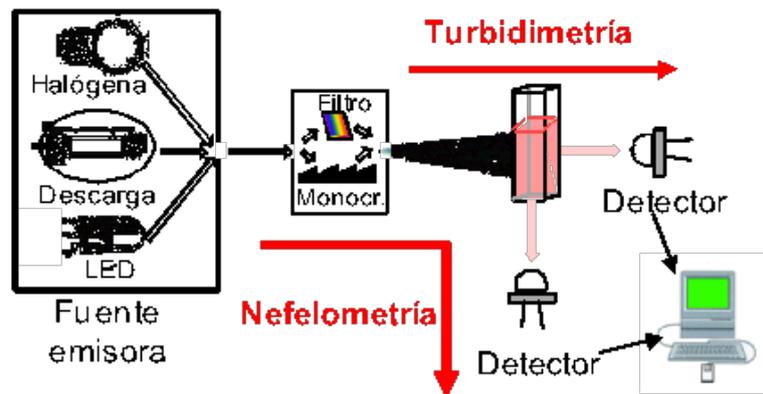


Figura 9. Esquema del fundamento de la turbidimetría y la nefelometría.

La inmunonefelometría no es más que una variación de la nefelometría, en la que se determina la dispersión de un haz radiante, habitualmente un láser, motivada por la formación de las partículas resultantes de un complejo inmunológico antígeno-anticuerpo. En la inmunonefelometría por precipitación se suelen utilizar partículas de látex recubiertas con la inmunoglobulina adecuada (figura10) (Petereit, Bachmann, Nekic, Althaus y Pukrop, 2001).

Se han desarrollado diversos test, basados en la inmunonefelometría con partículas de látex recubiertas de anticuerpos frente a la β -TP humana, para la detección rápida de pérdidas de LCR, de modo que puedan ser utilizados en diferentes nefelómetros clínicos. Tal es el caso del "N Latex β -TP Assay" para ser usado en el nefelómetro BNTM II o BN ProSpec[®] (Siemens Healthineers Diagnostics Products GmbH).

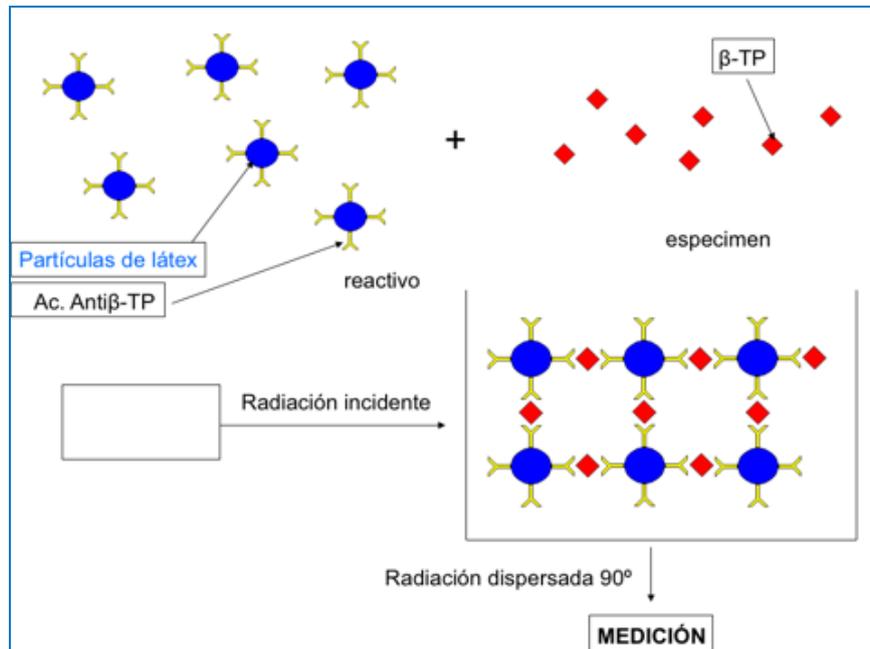


Figura 10. Fundamentos de la inmunonefelometría.

Las ventajas de esta técnica son la rapidez (<15 min), detección cuantitativa precisa y automatizada, alta especificidad y sensibilidad, baja incidencia de falsos positivos, reducido coste analítico, y resultados comparables a la determinación de β_2 -trf por EIF. Además, esta técnica permite detectar fracciones mucho más pequeñas de β -TP en las mismas muestras de fluidos (Mantur et al., 2011; Meco et al., 2003; Risch et al., 2005; Sampaio et al., 2009). Desde un punto de vista técnico, el método nefelométrico para la detección de la β -TP puede realizarse con pequeñas cantidades de muestra de secreciones (se recomiendan 5 μ L) (Petereit et al., 2001).

En relación a la metodología de recogida de las muestras de SN para la determinación de la concentración de β -TP, la mayoría de los estudios defienden la colocación de un tapón o esponja sintética en la cavidad nasal (figura 11) (Bachmann, Petereit, Djenabi y Michel, 2002; Bernasconi et al., 2017; Meco et al., 2003; Risch et al.,

2005; Sampaio et al., 2009; Schnabel et al., 2004). Se trata de una metodología no invasiva, exenta de complicaciones, con la posibilidad de repetirse en varias ocasiones, sin riesgos para el paciente y apto para pacientes comatosos.



Figura 11. Recogida de SN mediante esponja sintética nasal [tomado de Meco et al. (2003)].

Otros autores defienden la recogida de las muestras de SN en tubos estériles como es el caso de Morell-García, Bauça, Sastre, Yañez y Llompart (2017) o Reiber et al. (2003) que recogen las SN en tubos estériles tipo Eppendorf.

Meco et al. (2003) obtienen las SN mediante la colocación de un taponamiento nasal que se mantiene en la cavidad nasal durante al menos 4 h (usualmente 6 h). Estos autores afirman que la determinación cuantitativa de la β -TP presenta las mismas ventajas que la β_2 -trf al no existir cambios en los pasos preanalíticos que puedan alterar su determinación. Encuentran que la β -TP presenta una gran estabilidad incluso a temperatura ambiente por lo que tiene la ventaja de poder ser recogida y transportada sin que exista una degradación de la proteína. Sin embargo, en relación a la recogida de las SN, observan que la obtención mediante un tapón o esponja sintética nasal tipo Merocell® no provoca ninguna alteración en los resultados del test cuantitativo de β -TP, mientras que en el caso de la β_2 -trf, la recogida de muestra mediante esponja nasal puede producir una alteración en los resultados debido a una mayor absorción de las proteínas.

Risch et al. (2005) recogen las muestras de las SN también mediante tapones o esponjas sintéticas, aunque no especifican el tiempo que mantienen el taponamiento

dentro de las fosas nasales. Sampaio et al. (2009) recogen las SN de los pacientes con sospecha de presentar una FLCR y de los sujetos voluntarios sanos mediante la colocación de un taponamiento nasal que mantienen en ambas fosas nasales durante al menos 20 min con la cabeza flexionada hacia delante. Bernasconi y Huber (2017), siguiendo el método de Meco et al. (2003), colocan un taponamiento nasal que mantienen durante 4-6 h. Gorogh et al. (2005) colocan un taponamiento nasal que mantienen durante 30 min.

Las ventajas del test de la β -TP han sido destacadas por diferentes autores pero, en la actualidad, como se puede observar en la tabla 2, sigue siendo controvertido el establecimiento de un punto de corte adecuado para establecer la presencia de LCR en secreciones, siendo el rango propuesto en diversos estudios de 0.25 a 6 mg/L (Arrer et al., 2002; Bachmann, Petereit et al., 2002; Bernasconi et al., 2017; Petereit et al., 2001; Reiber et al., 2003; Risch et al., 2005; Sampaio et al., 2009; Schnabel et al., 2004). Esta variabilidad en los puntos de corte puede deberse en parte a los distintos protocolos empleados para incluir a pacientes en los estudios publicados, incluyendo voluntarios sanos sin signos clínicos de una FLCR (Risch et al., 2005). Otra causa de esta variabilidad, puede ser la contaminación de las SN, en particular con sangre, lo que puede afectar a las características diagnósticas del test.

En relación a la influencia de la contaminación de las muestras nasales con sangre existen diferentes opiniones en los estudios publicados. Hay que tener en cuenta que la causa más frecuente de una FLCR es la traumática (quirúrgica o no) y, por lo tanto, es probable que haya una contaminación de la muestra nasal con sangre. Sampaio et al. (2009) afirman que las muestras nasales contaminadas con sangre van a presentar una concentración de β -TP más elevada lo que se traduce en un incremento en el punto de corte para la β -TP. Por este motivo, afirman que las muestras nasales obtenidas de los pacientes incluidos en su estudio no contienen sangre de modo que el punto de corte que obtienen es menor. Otros autores, como Bernasconi y Huber (2017) afirman que la β -TP es un marcador ideal de la presencia de LCR, incluso cuando existe cierto sangrado postraumático, no influyendo la sangre en el resultado del test.

Autores	Punto de corte (mg/L)	Pacientes estudiados para establecer punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Petereit et al. (2001)	6	Pacientes con sospecha de licuorrea. Combinación evaluación clínica con método referencia (electroinmunoensayo)	93	100
Bachmann, Petereit et al. (2002)	6	Punto de corte establecido por Petereit et al. (2001)	80	100
Arrer et al. (2002)	1.31	SN de voluntarios sanos (percentil 97,5)	100	100
Reiber et al. (2003)	0.35	Pacientes sanos sin sospecha de FLCR y pacientes con FLCR confirmada.	100	100
Schnabel et al. (2004)	1	Pacientes con sospecha de FLCR y SN de voluntarios sanos	100	100
Risch et al. (2005)	1.1	Pacientes con sospecha de FLCR	93	100
Sampaio et al. (2009)	0.467	Pacientes con sospecha FLCR, muestras nasales de pacientes sanos y muestras de LCR	100	100
Bernasconi et al. (2017)	1.3	Pacientes con sospecha de FLCR	91.5	97.7

Tabla 2. Puntos de corte de concentración de β -TP propuestos en diferentes estudios.

Petereit et al. (2001) estudian pacientes con sospecha clínica de licuorrea. Para ello determinan las concentraciones de β -TP mediante el nuevo método nefelométrico en 100 pacientes con sospecha de licuorrea y lo comparan con el método de referencia utilizado hasta el momento (electroinmunoensayo). Además, analizan los datos clínicos, hallazgos radiológicos y quirúrgicos de 52 de los pacientes. Estos autores destacan las ventajas de la introducción de este nuevo método nefelométrico debido a su alta automatización y a que permite obtener resultados en 15 min frente a las 3-4 h que precisa el electroinmunoensayo. Además, esta nueva técnica puede ser llevada a cabo con pequeñas cantidades de muestra (5 μ L es recomendado) y es posible llevarla a cabo con un equipo de laboratorio rutinario. La sensibilidad y especificidad encontrada para este nuevo método nefelométrico al compararlo con el método de referencia (electroinmunoensayo) es del 92% y 100%, respectivamente, estableciendo el punto de corte en 6 mg/L. Al comparar los datos para β -TP obtenidos con nefelómetro con la valoración clínica y por otros métodos diagnósticos de los pacientes, la sensibilidad que obtienen para la β -TP es del 93% y la especificidad del 100%.

Arrer et al. (2002) calculan las concentraciones de β -TP en suero y SN de pacientes sanos, en pacientes en hemodiálisis o con reducción de la filtración glomerular y en pacientes con sospecha de rinorrea de LCR por lesiones sospechosas en la base del cráneo detectadas por TC o porque manifiesten signos clínicos o subclínicos de rinorrea de LCR. Además, comparan la determinación de β -TP con la de β_2 -trf en el grupo de pacientes con sospecha de rinorrea de LCR. Para establecer el punto de corte de la β -TP que permita detectar la presencia de LCR en SN, calculan el percentil 97.5 de la concentración de β -TP en SN del grupo control (pacientes sanos) y obtienen un valor de 1.31 mg/L. Estos autores encuentran una sensibilidad y especificidad para la β -TP del 100% y para la β_2 -trf del 93% y 97%, respectivamente. Sin embargo, advierten que estos criterios son sólo válidos cuando la β -TP en suero es \leq 1.27 mg/L (percentil 97.5 de la concentración de β -TP en suero del grupo control). Por lo tanto, la sospecha de rinorrea de LCR en pacientes con alteración de la función renal requiere consideraciones adicionales.

Reiber et al. (2003) proponen también un punto de corte que establezca la existencia o no de contaminación de las SN por LCR. Para ello determinan las concentraciones de β -TP en suero, SN y LCR de pacientes sanos y en 20 pacientes con

diagnóstico establecido de rinorrea de LCR. Para establecer el punto de corte que permite detectar la presencia de rinorrea de LCR escogen el valor más bajo de β -TP de los pacientes con FLCR confirmada por otros métodos diagnósticos. El punto de corte establecido por estos autores es de 0.35 mg/L con el que alcanzan una sensibilidad y especificidad del 100%.

El mismo año, Meco et al. (2003), destacan las ventajas que aporta este método analítico respecto a la determinación de β_2 -trf dada su no invasividad, alta sensibilidad y rapidez. Calculan las concentraciones de β -TP en suero, SN y LCR de pacientes sanos, así como las concentraciones de esta proteína en pacientes con reducción de la filtración glomerular y con meningitis bacteriana. Además, calculan las concentraciones de β -TP y de β_2 -trf en 53 pacientes con sospecha de rinolicuorrea. Estos autores se basan en el punto de corte establecido por Arrer et al. (2002) y concluyen que la β -TP es un método analítico que presenta ventajas respecto a la β_2 -trf al tratarse de un método no invasivo, barato, con alta sensibilidad y rapidez y añaden que no es útil en pacientes con meningitis bacteriana o con reducción de la filtración glomerular.

Schnabel et al. (2004), miden las concentraciones de β_2 -trf y β -TP en pacientes sanos y en pacientes con sospecha de rinolicuorrea a los que se realizan estudios adicionales para establecer el diagnóstico de FLCR. En los pacientes en los que se confirma el diagnóstico de FLCR, encuentran unos valores de β -TP entre 2.5 y 35 mg/L. Proponen un punto de corte de 1 mg/L, con el que consiguen una sensibilidad del 100% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de FLCR. Estos autores destacan que el método de detección de β_2 -trf es más laborioso, más duradero (2.5 h-4.5 h) y requiere múltiples pasos más complicados. Destacan en su artículo, que la determinación de β -TP es más rápida y fácil de realizar.

Risch et al. (2005) tienen también como objetivo el establecer un punto de corte adecuado para el diagnóstico de las FLCRs. Para ello, realizan un estudio prospectivo que tiene el fin de establecer la sensibilidad y especificidad para la β_2 -trf y β -TP, y estudian si la determinación de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero aporta algún valor diagnóstico adicional en la evaluación de las FLCR como fue sugerido por Kleine et al. (2000) en un estudio realizado in vitro. Los pacientes incluidos en el estudio (n=105) son aquellos que presentan una sospecha de licuorrea a los que se le han realizado otras pruebas diagnósticas para establecer si existe o no una FLCR. Los pacientes en los que

no hay evidencia clínica de FLCR ni evidencia con otros métodos diagnósticos se asignan al grupo de diagnóstico positivo y cuando ocurre lo contrario, no hay evidencia clínica de FLCR ni en las pruebas diagnósticas, se asignan al grupo de diagnóstico negativo. Realizan una determinación cuantitativa de la β -TP en secreción y suero y una determinación cualitativa de la β_2 -trf en secreción y suero en dichos pacientes con sospecha de FLCR. Estos autores encuentran para la β_2 -trf una sensibilidad del 84% y una especificidad del 100%. Encuentran que el mejor punto de corte de la β -TP para discriminar los pacientes con una FLCR es de 1.1 mg/L. Con este punto de corte, la sensibilidad de la β -TP es del 93% y la especificidad del 100%, con un VPP para la detección de la fístula del 100% y un VPN para la exclusión de la fístula del 98%. Si lo que se pretende es alcanzar un VPN del 100% que excluya la FLCR, proponen que el punto de corte debe ser de 0.68 mg/L con el que se alcanzaría una sensibilidad del 100% a cambio de una disminución en la especificidad del test (91%). En su estudio también se evidencia un mayor valor de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero en pacientes con diagnóstico positivo para FLCR que en los pacientes con dicho diagnóstico negativo. Finalmente, estos autores proponen que, en aquellos casos en los que la concentración de β -TP en secreciones se encuentre entre 0.68 y 1.1 mg/L, se realice la determinación de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero. Si dicha proporción es mayor de 4.9, existe una alta posibilidad de la existencia de una FLCR y si es menor de 1 hay una baja probabilidad de presentarla. Combinando la sensibilidad del punto de corte de 0.68 mg/L para secreciones con la especificidad de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero de 4.9, las características diagnósticas de este método son las siguientes: una sensibilidad del 98%, una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 99%.

Sampaio et al. (2009) estudian un grupo de pacientes (n=16) con sospecha clínica de rinorrea de LCR (presencia de rinorrea, antecedentes de cirugía nasal o de base de cráneo o con meningitis recurrente) y determinan la concentración de β -TP en las SN de dichos pacientes. Además, determinan las concentraciones de β -TP en muestras nasales de pacientes sanos y muestras de LCR sin signos de inflamación. El procesamiento de las muestras de fluidos se realiza con el nefelómetro y se calculan las concentraciones de β -TP para cada una de ellas. Estos autores consideran que estableciendo el punto de corte para β -TP en SN entre 0.244 y 0.467 para el diagnóstico de una FLCR, la sensibilidad del test es del 100%, la especificidad del 100%, el VPP del 100% y el VPN del 100%. Además, estos autores concluyen que la medida de la concentración de la β -TP es útil

para establecer el lado en el que se ha producido la FLCR lo que es muy útil para plantear y llevar a cabo un abordaje quirúrgico de la misma.

Un estudio más reciente llevado a cabo por Bernasconi et al. (2017) incluye a 121 pacientes con sospecha de presentar una FLCR a los que se realiza la determinación de la concentración de β -TP en SN y secreciones óticas. Además, estos autores revisan la historia clínica de los pacientes (datos clínicos, pruebas de imagen, hallazgos intraoperatorios en su caso) para establecer o descartar el diagnóstico de FLCR. Encuentran que, estableciendo el punto de corte para la β -TP en secreciones en 1.3 mg/L, obtienen una sensibilidad para el test del 91.5%, una especificidad del 97.7%, un VPP del 93.1% y un VPN del 97.2%. Proponen que, si se establece un punto de corte inferior, de 0.7 mg/L, la sensibilidad y el VPN se incrementarán (98.3% y 99.3%, respectivamente), pero disminuirán la especificidad y el VPP (80.2% y 62.4%, respectivamente). Realizan la determinación de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero y, coincidiendo con el estudio de Risch et al. (2005), encuentran que dicha proporción es mayor en pacientes con FLCR que en los que no presentan fistula. Finalmente proponen que, en aquellos casos en los que la concentración de β -TP en secreciones se encuentre entre 0.7 y 1.3 mg/L, se realice la determinación de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero. Si dicha proporción es ≥ 2 se confirma la presencia de LCR en secreciones mientras que si dicha proporción es < 2 se descarta. Concluyen su estudio proponiendo un algoritmo diagnóstico similar al propuesto por Risch et al. (2005): en aquellos casos en los que la concentración de β -TP en secreciones se encuentre entre 0.7 y 1.3 mg/L, debe realizarse la determinación de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero. Si dicha proporción es ≥ 2 , se confirma la existencia de una FLCR y si es < 2 hay una baja probabilidad de presentarla.

En la tabla 3 se comparan los algoritmos diagnósticos para la interpretación de la β -TP en secreciones propuestos por Risch et al. (2005) y Bernasconi et al. (2017).

Risch et al. (2005)	β -TP secreción	< 0.68 mg/L presencia LCR
		0.68-1.1 mg/L considerar proporción β -TP secreción/ β -TP suero
		≥ 1.1 mg/L ausencia LCR
	β -TP secreción/ β -TP suero	≥ 4.9 presencia LCR
		< 1 ausencia LCR
Bernasconi et al. (2017)	β -TP secreción	< 0.70 mg/L presencia LCR
		0.70-1.30 mg/L considerar proporción β -TP secreción/ β -TP suero
		≥ 1.30 mg/L ausencia LCR
	β -TP secreción/ β -TP suero	≥ 2 presencia LCR
		< 2 ausencia LCR

Tabla 3. Niveles de β -TP en secreciones recomendados para el diagnóstico de una FLCR de acuerdo a los algoritmos diagnósticos de Risch et al. (2005) y Bernasconi et al. (2017).

La determinación de β -TP para el diagnóstico de las FLCRs comparte las mismas ventajas que la determinación de la β_2 -trf: ambas son técnicas no invasivas que se pueden aplicar a pacientes comatosos, siendo ambas proteínas estables fuera del organismo por lo que puede diferirse su análisis sin existir prácticamente cambios en los pasos preanalíticos (Meco et al., 2003). Sin embargo, la determinación de la concentración de β -TP en SN como marcador de LCR, con el objeto de diagnosticar las FLCRs, aporta una serie de ventajas respecto a la determinación de β_2 -trf en SN, como viene reflejado en la tabla 4 (Sanders et al., 2004).

	β - TRAZA PROTEÍNA	β_2- TRANSFERRINA
Sensibilidad	Mayor sensibilidad	Menor sensibilidad
Especificidad	Igual especificidad	Igual especificidad
Complejidad técnica analítica	Más sencilla (Nefelometría)	Más compleja (Inmunoelectroforesis)
Metodología analítica	Técnica automatizada Lectura directa por nefelómetro	Parcialmente automatizada Evaluación visual
Tiempo de la técnica analítica	Más rápida (15 min)	Más lenta (2.5 h – 4.5 h)
Coste	Más barata	Más cara

Tabla 4. Ventajas de la determinación de β -TP frente a β_2 -trf.

En relación a las características diagnósticas en términos de sensibilidad y especificidad, y, como ha sido reflejado en los diferentes estudios publicados al respecto, la determinación de la β -TP presenta mayor sensibilidad que la determinación de la β_2 -trf y una especificidad similar (Arrer et al., 2002; Bachmann, Petereit et al., 2002; Bernasconi et al., 2017; Petereit et al., 2001; Risch et al., 2005; McCudden et al., 2013; Schnabel et al., 2004) . Estos datos vienen reflejados en la tabla 5.

Autores	β_2 – TRANSFERRINA		β -TRAZA PROTEÍNA	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
Petereit et al. (2001)			93%	100%
Arrer et al. (2002)	93%	97%	100%	100%
Bachmann, Petereit, et al. (2002)			80%	100%
Schnabel et al. (2004)			100%	100%
Risch et al. (2005)	84%	100%	93%	100%
McCudden et al. (2013)	87.4%	93.8%	100%	85.7%
Bernasconi et al. (2017)			91.5%	97.7%

Tabla 5. Sensibilidad y especificidad de la β_2 -trf y de la β -TP para la detección de una FLCR.

En relación a la técnica analítica, la β_2 -trf puede ser detectada por electroforesis con inmunotransferencia o EIF siendo ambas técnicas muy laboriosas y lentas (2.5 h para la inmunotransferencia y 4.5 h para la EIF). La detección de la β_2 -trf mediante EIF (técnica más utilizada) implica una metodología complicada debido a la interferencia de altas concentraciones de trf con la banda de la β_2 -trf que dificulta la interpretación. La dilución previa de las muestras no proporciona ninguna mejora en la técnica ya que la β_2 -trf quedaría diluida a concentraciones inferiores al límite de detección (Schnabel et al., 2004). Además, la técnica de determinación de la β_2 -trf es realizada manualmente, precisando de un equipo específico no disponible en todos los centros y la lectura de los resultados requiere un ojo experimentado para una correcta interpretación (Meco et al., 2003).

La detección de la β -TP mediante nefelometría presenta la ventaja de ser menos laboriosa y más rápida (requiere menos de 15 min), lo que adicionalmente proporciona la ventaja de poder utilizarse intraoperatoriamente. La metodología analítica para la detección cuantitativa de la β -TP está automatizada por lo que no precisa de un trabajo manual que pueda alterar la interpretación de los resultados. Además, el test de detección de β -TP puede ser ampliamente extendido debido a que el equipo empleado para su medición, nefelómetro, se encuentra hoy en día disponible en la mayoría de los centros hospitalarios (Meco, Arrer y Oberascher, 2007). Otra ventaja que presenta la β -TP frente a la β_2 -trf es que la técnica de laboratorio más utilizada para la detección de la β_2 -trf, la EIF, requiere un volumen mínimo de 2-5 mL de muestra mientras que el test cuantitativo de la β -TP requiere pequeños volúmenes (5 μ L es recomendado) (Bernasconi y Huber, 2017; Petereit et al., 2001).

Por último, hay que añadir que el test para la detección cuantitativa de β -TP es aproximadamente un tercio más barato (16 €) que el test empleado para la medición de la β_2 -trf (40 €) (Meco et al., 2003).

1.8 TRATAMIENTO DE LAS FÍSTULAS NASALES DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

La FLCR constituye una entidad comprometida tanto para el paciente, por las posibles complicaciones intracraneales graves a las que puede dar lugar, como para el

médico, ya que su diagnóstico no siempre es fácil. Los datos publicados en la literatura indican que la causa más frecuente de la aparición de una FLCR es el TCE, pudiendo acontecer una fistula en el 80% de los casos de traumatismos graves (Lopatin, Kapitanov y Potapov, 2003). La segunda causa más frecuente es la iatrogénica, y la CENS representa entre el 1 y el 2.9% del total de los casos (Bachmann, Djenabi, et al., 2002).

La selección de los pacientes con rinorrea de LCR que son candidatos a tratamiento conservador o quirúrgico es un tema ampliamente discutido en la literatura. La mayoría de las FLCRs traumáticas ceden espontáneamente en los primeros 7-10 días en el 80-90% de los pacientes (Brodie y Thompson, 1997; Mincy, 1966; Yilmazlar et al., 2006). Sin embargo, el cese espontáneo de la fístula no garantiza que el desgarró dural esté completamente sellado lo que puede dar lugar a una meningitis bacteriana y, por tanto, hay que considerar el tratamiento quirúrgico de las fístulas y los defectos de la base de cráneo para prevenir una infección ascendente.

1.8.1 TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LAS FLCRs

El tratamiento conservador de una FLCR tiene el objetivo de prevenir el incremento de la PIC para frenar la fuga de LCR y permitir la resolución del defecto dural. Este tratamiento incluye el mantenimiento de reposo durante 7-10 días con elevación de la cabecera de la cama de 15 a 30° (esta maniobra permite prevenir el gradiente negativo entre la cavidad intracraneal y los senos paranasales que podría favorecer el ascenso de bacterias intracranealmente), el control estricto de la tensión arterial y evitar maniobras que pueden aumentar la PIC como sonarse la nariz, estornudar o realizar maniobras de Valsalva (Ziu, Savage y Jimenez, 2012). Se ha descrito que el tratamiento conservador es efectivo entre un 39.5 y 68% de los casos pero mejora hasta el 85% si se mantiene durante 7 días (Mincy, 1966; Yilmazlar et al., 2006).

Dado que la dura no tiene capacidad de regeneración por sí misma, lo que permite la resolución de una fistula mediante tratamiento conservador es el recubrimiento del defecto dural con una capa de tejido fibroso o de mucosa nasal regenerada. Sin embargo, la ausencia de un sellado completo del defecto dural en aquellas fístulas que no se someten a una reparación quirúrgica puede ser debida a la formación de coágulos locales, mucosa lacerada, adhesiones de tejido inflamatorio sobre el desgarró dural y/o

herniación de tejido cerebral. También puede deberse a que la cicatrización en la zona solamente puede proceder de la aracnoides o de la mucosa nasal, por lo que la cobertura cicatricial de la duramadre se limita a una fina capa de mucosa, que en muchas ocasiones no es suficiente para prevenir una meningitis en casos de rinosinusitis (Bernal-Sprekelsen, Alobid, Mullol, Trobat y Tomas-Barberan, 2005). Otra causa del fallo del tratamiento conservador es la presencia de un encefalocele o meningocele dentro de la línea de fractura que impide la osteogénesis del hueso o que el defecto dural sea muy grande para permitir el cierre por mucosa nasal o tejido fibrótico (Phang et al., 2016).

El riesgo de meningitis bacteriana en una FLCR postraumática sometida a tratamiento conservador es de un 0.62% en las primeras 24 h después del traumatismo, y el riesgo acumulativo de meningitis es del 5-11% al final de la primera semana y puede alcanzar el 55-88% cuando se prolonga más de una semana (Eljamel y Foy, 1990; Mincy, 1966; Ziu et al., 2012). Por este motivo, se ha sugerido mantener una actitud expectante ante una rinolicuorrea aguda postraumática entre 72 h y una semana previamente al planteamiento de un tratamiento invasivo dado el aumento significativo del riesgo de meningitis tras la primera semana (Brodie y Thompson, 1997; Lindstrom et al., 2004; Yilmazlar et al., 2006; Ziu et al., 2012). Por el contrario, los casos de rinorrea recurrente o rinorrea que aparece de forma diferida, en pocas ocasiones ceden espontáneamente por lo que el riesgo infeccioso aumenta significativamente y requieren habitualmente tratamiento quirúrgico, incluso en casos de fracturas levemente desplazadas de la base craneal anterior (Rocchi et al., 2005; Schlosser y Bolger, 2004).

Bell, Dierks, Homer y Potter (2004) realizan un estudio retrospectivo en el que incluyen a 735 pacientes con antecedente de TCE de los que 34 presentan una FLCR que se presenta como rinorrea (9 pacientes) y otorrea (25 pacientes). Encuentran que el tratamiento conservador permite la resolución de la FLCR en 28 de los pacientes con fístula estudiados (85%) y de los 6 pacientes restantes, 2 pacientes precisaron un drenaje lumbar para la resolución de la FLCR y sólo 4 pacientes requirieron la reparación quirúrgica de la fístula. Mincy (1966) publica que el cierre espontáneo de las FLCRs postraumáticas se produce en el 68% de los casos dentro de las primeras 48 h y en el 85% de los casos en la primera semana.

Cuando las medidas conservadoras no son suficientes para la resolución de la FLCR, se recomienda realizar una derivación del LCR mediante un drenaje lumbar o un drenaje ventricular externo que permita disminuir la PIC para prevenir la fístula. En la mayoría de los casos se realiza un drenaje lumbar mientras que el drenaje ventricular es un tratamiento más agresivo que también permite la derivación del LCR. El drenaje ventricular tiene la ventaja de permitir la monitorización de la PIC por lo que debe ser considerado en casos seleccionados, como los pacientes que se vayan a beneficiar de dicha monitorización de la PIC debido a la severidad del traumatismo o a una puntuación baja en la escala de Glasgow (Bratton et al., 2007). Además, es conveniente la realización de un drenaje ventricular en lugar de un drenaje lumbar en los casos de edema cerebral, contusiones intraparenquimatosas u otras lesiones no susceptibles de evacuación quirúrgica (Ziu et al., 2012).

Las indicaciones de la derivación del LCR son las siguientes: pacientes con FLCRs intermitentes en los que no es posible identificar el defecto dural; en el manejo inicial de una fístula mediante tratamiento conservador; o de modo profiláctico tras la reparación quirúrgica de la fístula. No debe ser utilizado en pacientes que presentan una FLCR de modo diferido o en el caso de fistulas recurrentes (Phang et al., 2016). Sin embargo, en la actualidad, existe un extenso debate en relación a cuándo es conveniente el drenaje lumbar o el drenaje ventricular, o cuál es la duración más apropiada de la derivación del LCR previa al planteamiento de un tratamiento definitivo que permita el sellado de la fístula sin aumentar el riesgo de meningitis. Desafortunadamente, los estudios que analizan la derivación del LCR no son capaces de establecer si el éxito del tratamiento se debe a la derivación del LCR por sí mismo o a la duración prolongada del tratamiento conservador (Shapiro y Scully, 1992).

Phang et al. (2016) sugieren que la derivación del LCR debe emplearse como tratamiento complementario del manejo conservador de una FLCR pero que no debe prolongarse más de 7 días. Otros autores como Bernal-Sprekelsen et al. (2007) consideran que el drenaje lumbar puede tener una indicación en los casos en los que la pérdida de LCR se produce por el arrancamiento de las filar olfatorias en la lámina cribosa ya que la mayoría de las veces se consigue el cierre cicatricial de estas fistulas. Dado que aquí no hay un defecto de la base del cráneo con exposición de duramadre, tampoco hay indicación de cirugía. Consideran que el cierre ha de producirse con la reconstrucción y

con la ayuda de las maniobras ortostáticas, no mediante una reducción del flujo de LCR a través del defecto, y que el drenaje constituye una fuente potencial de entrada de gérmenes que pueden favorecer una meningitis bacteriana y en una pérdida de LCR, por lo que lo desaconsejan como tratamiento estándar para reducir la PIC.

En relación a las complicaciones asociadas al drenaje lumbar, se ha estimado que la incidencia de dolor de cabeza es de un 58 a un 63% y la tasa de infección atribuible al drenaje es de aproximadamente un 10% (Shapiro y Scully, 1992) Es conveniente que el drenaje del LCR en adultos se realice a un ritmo de 100 a 360 mL/día para prevenir un neumoencéfalo con el potencial riesgo de una herniación transtentorial, especialmente cuando el defecto dural está comunicado con un seno aireado. Para prevenir esta complicación, la cabeza del paciente debe ser elevada (Prosser, Vender, y Solares, 2011; Yilmazlar et al., 2006). Otras complicaciones asociadas al drenaje lumbar son las náuseas y la radiculopatía lumbar transitoria.

Como se ha comentado previamente, la meningitis es la complicación más frecuente en la rinorrea de LCR postraumática. Aunque la incidencia de infección en estos pacientes es de un 11 a 38%, el uso de antibioticoterapia profiláctica continúa siendo controvertido. Debido a que la incidencia de meningitis en los pacientes que presentan una FLCR traumática es mayor en las primeras semanas y el riesgo acumulativo se incrementa con el tiempo, tradicionalmente se ha recomendado el uso de antibióticos de forma profiláctica durante los 7 primeros días desde que se produce el trauma que ocasiona la fistula (Hand y Sanford, 1970). Sin embargo, estudios más recientes desaconsejan esta práctica (Choi y Spann, 1996; Eftekhar et al., 2006; Eljamel y Foy, 1990). Incluso hay autores que defienden que el uso de antibióticos de modo profiláctico puede aumentar la tasa de meningitis bacteriana. Ello se debe a que, en ausencia de infección, los antibióticos apenas atraviesan la barrera hematoencefálica. Estos antibióticos conseguirían controlar el *Streptococcus pneumoniae*, pero no *Staphylococcus aureus*, gérmenes gramnegativos y hongos, que pueden acabar originando la meningitis. Solamente el cloranfenicol, ya fuera de uso, y el cotrimoxazol tienen una excelente penetración en LCR en condiciones normales (Eljamel y Foy, 1990).

Dado que el *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno que se aísla con mayor frecuencia en los pacientes con una FLCR postraumática, algunos centros han

recomendado la vacuna neumocócica conjugada 13 valente en pacientes con una FLCR, aunque esta medida no haya sido nunca evaluada mediante un ensayo controlado aleatorizado (Phang et al., 2016).

Choi y Spann (1996) realizan un estudio retrospectivo en el que revisan 293 pacientes con fracturas postraumáticas de la base del cráneo y a 115 de dichos pacientes se les diagnostica una FLCR. Estos autores encuentran que el uso de antibióticos incrementa el riesgo de infección al considerar todos los pacientes con fracturas de base de cráneo. Además, encuentran un incremento en los casos de meningitis tempranas después de interrumpir el tratamiento con antibioticoterapia. Estos hallazgos apoyan la postura de desaconsejar el tratamiento con antibióticos profilácticos en estos casos. Frazee, Mucha, Farnell y Ebersold (1988) revisan 347 pacientes y concluyen que la profilaxis antibiótica no reduce la frecuencia de meningitis. Rathore (1991) analiza un total de 10 artículos que abordan el uso de la profilaxis antibiótica en pacientes con FLCR y encuentran que la tasa de meningitis en los pacientes tratados con profilaxis antibiótica es del 8% mientras que en los pacientes no tratados con antibióticos es del 3%. Eljamel (1993) realiza una revisión de 215 pacientes con diagnóstico definitivo de FLCR postraumática, de los cuales 106 fueron tratados con profilaxis antibiótica y 109 no y no encontraron diferencias significativas en el riesgo de meningitis entre los dos grupos.

Según las recomendaciones de la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana ("Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery and after head injury. Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy", 1994) no está indicada la antibioticoterapia profiláctica en los siguientes casos: fistulas idiopáticas e iatrogénicas (sin infección), malformaciones y tumores. Por el contrario, sí estaría indicada en las fistulas traumáticas o tras un traumatismo penetrante, en las lesiones quirúrgicas de la base del cráneo con infección sinusal simultánea y cuando hay indicios clínicos de meningitis incipiente. Posteriormente, en el año 2001, el mismo grupo de trabajo, tras el análisis de los estudios disponibles sobre el tema, desaconseja el uso de la antibioticoterapia profiláctica en las fracturas de la base del cráneo por los siguientes motivos: los antibióticos comunmente empleados penetran pobremente las meninges no inflamadas por lo que es improbable que los antibióticos erradiquen los patógenos de la vía aérea superior como el neumococo. Además, consideran el tratamiento antibiótico puede favorecer la colonización por cepas que son

resistentes a los antibióticos, lo que complicaría el manejo de un posible episodio de meningitis futuro ("Management of cerebrospinal fluid leaks," 2001).

En el año 2015, Ratilal, Costa, Pappamikail y Sampaio (2015) analizan todos los ensayos controlados aleatorizados publicados hasta el momento que comparan el uso de profilaxis antibiótica frente a placebo o no intervención y concluyen que no es posible recomendar el empleo de profilaxis antibiótica tras una fractura traumática de la base del cráneo. Sin embargo, advierten de que es preciso realizar ensayos controlados aleatorizados más amplios que permitan llegar a una conclusión en la materia.

1.8.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS FLCRs

El tratamiento quirúrgico de las FLCRs se reserva para los casos en los que la fístula no cierra espontáneamente o cuando no responde al tratamiento conservador. Sin embargo, se ha recomendado una intervención quirúrgica temprana en los casos en los que la patología intracraneal lo requiere o la fractura de la base del cráneo hace preveer que va a ser imposible un cierre espontáneo del defecto, como es el caso de fracturas amplias de la base del cráneo, fracturas acompañadas de complicaciones o la presencia de un neumocéfalo a tensión (Yilmazlar, 2006).

Ratilal et al. (2015) consideran que la única intervención que ha demostrado reducir el riesgo de meningitis es el cierre quirúrgico de la fístula, por lo que este sería el tratamiento definitivo de la misma.

Eljamel y Foy (1990) realizan un análisis de 160 casos de FLCr postraumática en el que describen un riesgo global de meningitis antes del tratamiento quirúrgico del 30.6% y un riesgo acumulativo de 1.3% por día en la primera-segunda semana, del 7.4% por semana en el primer mes y hasta del 85% a los 10 años de seguimiento. Tras el tratamiento quirúrgico, encuentran que el riesgo de meningitis se reduce del 30.6% al 4% y a los diez años de seguimiento la reducción es del 85% al 7%. Por este motivo, se ha sugerido que el cierre quirúrgico debe plantearse en el momento que el paciente esté preparado.

Las indicaciones relativas de la cirugía son las siguientes:

- Cuando existan daños concomitantes intracraneales, por ejemplo, un cuerpo extraño o una fractura de la base del cráneo desplazada o conminuta, que implican la necesidad de un tratamiento quirúrgico dada la ausencia de curación espontánea

y el riesgo infeccioso que conlleva.

- Fracturas que asocien la presencia de un encefalocele o meningocele en la RNM lo suficientemente grande como para impedir el cierre de la fractura (Sakas et al., 1998). La presencia de un meningocele, encefalocele o ambos, está asociada con alto riesgo de meningitis recurrente. Esto se debe a que la masa encefálica herniada en el defecto osteodural mantiene el defecto abierto y la posible curación natural del defecto dural se interrumpe. Esta situación implica la necesidad de un tratamiento quirúrgico con reparación dural, incluso aunque no se observe FLCR (Lee y Senior, 2008).
- Fracturas mayores de 1 cm las cuales presentan una tasa de complicaciones infecciosas sustancialmente mayor.
- Fracturas cercanas a la línea media de la base del cráneo. Cuanto más medial es la fractura de la base craneal más probable es el desarrollo de una FLCR, ya que en la región de la lámina cribiforme la dura está particularmente adherida al hueso subyacente. Por este motivo, las fracturas del tercio medio facial con desplazamiento de la región etmoidal pueden crear una comunicación entre la cavidad nasal y la base craneal anterior. Dichas fracturas están asociadas a un mayor riesgo de meningitis y tienen menos posibilidades de curación espontánea (Sakas et al., 1998).
- Cualquier fractura en la que ha fallado el tratamiento conservador (incluidas las fístulas que aparecen de forma diferida).
- Fracturas asociadas con meningitis y FLCR persistente.
- Fracturas que se presentan de forma diferida después de más de 13 días (Schlosser y Bolger, 2004).

Por lo tanto, la tasa de complicaciones infecciosas está en clara relación con las siguientes variables: la duración prolongada de la rinorrea, la existencia de fracturas desplazadas de gran tamaño, la proximidad de las fracturas a línea media o la existencia de un meningoencefalocele. En estos casos estaría indicado el tratamiento quirúrgico de la fístula.

Cuando se plantea el tratamiento quirúrgico de una FLCR hay que tener varias consideraciones en cuenta: el edema cerebral debe ser resuelto antes de la intervención quirúrgica, los pacientes que presentan un episodio de meningitis deben ser intervenidos

cuando estén afebriles y con un recuento celular menor de 100 células/mL y deben haber recuperado el estado de consciencia que presentaban previamente a la infección durante al menos una semana (Phang et al., 2016).

1.8.2.1 Tratamiento quirúrgico de las FLCRs y defectos de la base anterior del cráneo. Revisión de la literatura

El tratamiento quirúrgico de esta patología ha cambiado a lo largo de los años. Dado que la meningitis bacteriana ascendente es la principal complicación que se deriva de los defectos de la base de cráneo, y que puede ocurrir años después del traumatismo que lo origina o en ausencia de una fistula activa, es importante llevar a cabo un manejo adecuado de esta entidad (Schick, Kahle, Weber y Draf, 1998).

Dandy (1926) publicó la primera reparación dural con éxito de una FLCR a través de una craneotomía bifrontal con una tasa de éxito menor del 60%. Este procedimiento fue muy utilizado hasta finales de los años cuarenta. Las desventajas de la craneotomía frontal eran su significativa morbilidad y la anosmia permanente por la movilización y desgarramiento de las cintillas olfatorias. A pesar de la magnitud del procedimiento, el cierre de la fistula no se garantizaba después del abordaje por craneotomía. Años más tarde, Dohlman (1948) realiza el primer acceso extracraneal con una incisión nasofrontal que reducía el número de complicaciones y con un índice de éxito entre el 60 y el 80%. En 1952, Hirsch (1952) realiza el primer abordaje endonasal de una dehiscencia en la silla turca vía transeptal realizando un colgajo septal. Posteriormente, Montgomery (1973) describe su experiencia con colgajos septales a través de un abordaje nasal externo para tratar la rinorrea de LCR y McCabe (1976) publica su experiencia con colgajos mucoperiósticos del septum y del cornete medio a través de un abordaje mediante etmoidectomía externa.

Wigand (1981) fue el pionero en el uso del microscopio endonasal para el cierre de dehiscencias etmoidoesfenoidales. Esta técnica aportaba ventajas con respecto a las anteriores, puesto que reducía las complicaciones y el índice de éxito se acercaba al 90% (Presutti, Mattioli, Villari, Marchioni, y Alicandri-Ciufelli, 2009). Posteriormente, Calcaterra (1985) describe el uso de injertos libres de músculo o fascia para el tratamiento de las FLCRs a través de una etmoidectomía externa. En 1989, Yessenow y McCabe (1989), basándose en los 20 años de experiencia desarrollados por McCabe, publican un estudio en el que incluyen 16 pacientes con rinorrea de LCR a los que intervienen

realizando un colgajo osteomucoperióstico y obtienen una tasa de cierre de las fistulas del 100% tras realizar un seguimiento de los pacientes desde los 1.6 a los 22 años.

La reparación endoscópica de los defectos de la base anterior del cráneo fue introducida hace años por los especialistas en otorrinolaringología en preferencia a los abordajes externos más agresivos, y hoy en día es una técnica establecida con escasa morbilidad.

La introducción del abordaje transnasal endoscópico para el tratamiento de esta entidad aporta ciertas ventajas. La cirugía endoscópica permite obtener un excelente campo de visión para poder detectar la dehiscencia ósea y obtener en el mismo acto quirúrgico un injerto de mucosa para sellar la fistula. Por la tanto, este abordaje presenta menor morbilidad y una mayor tasa de éxito de cierre de la fistula (Armengot, Gomez-Gomez y Garcia-Lliberos, 2013).

Las primeras series publicadas sobre el abordaje endoscópico de las fistulas nasales de LCR son las de Maggiano et al. (1989). Posteriormente, Mattox y Kennedy (1990) y Stankiewicz (1991) publican sus series sobre la reparación endoscópica de las fistulas. Existen múltiples publicaciones posteriores que estudian el uso de injertos libres, colgajos locales, o ambos, para el cierre de una FLCR.

Amedee, Mann y Gilsbach (1993) publican el uso de múltiples injertos libres, incluyendo mucosa septal, fascia y grasa abdominal en 22 pacientes que fueron sometidos a un abordaje microscópico transnasal para la reparación de una FLCR. Estos autores tuvieron éxito en el cierre de todas las fistulas excepto en un paciente (95% de tasa de cierre). Dicho paciente presentaba una FLCR espontánea situada en la pared lateral del seno esfenoidal y fue reparada posteriormente con una técnica endoscópica requiriendo un endoscopio de 70° para poder visualizarla.

Burns, Dodson y Gross (1996) y Marks (1998) publican el uso de la mucosa del cornete medio con y sin injertos de hueso y obtienen una tasa de cierre del 83% (35 de 42) y del 94% (16 de 17), respectivamente. Anand, Murali y Glasgold (1995) publican resultados similares, realizando la reparación de la fistula en 11 de 12 pacientes. El único caso que no fue exitoso requirió posteriormente un abordaje transcraneal para su cierre.

Lanza, O'Brien y Kennedy (1996) reparan 42 defectos de la base del cráneo en 36 pacientes utilizando un injerto mucopericóndrico o mucoperióstico y cartílago septal (en

32 de los 36 pacientes) y otras variaciones de la técnica (en 4 de los 36 pacientes). Publican resultados buenos, similares a estudios recientes y sólo dos de sus pacientes (6%) presenta una recurrencia o persistencia de la fístula en el seguimiento de los mismos durante dos años. Ese mismo año, Weber et al. (1996) publican sus casos utilizando injertos libres o colgajos vascularizados con una técnica onlay o underlay, y obtienen una tasa de éxito del 100% en 42 pacientes consecutivos. También este año, Gjuric, Goede, Keimer y Wigand (1996) publican su serie de 30 pacientes utilizando una amplia variedad de materiales para el abordaje endoscópico de las fístulas. Sólo uno de sus pacientes presentó una fístula recurrente que requirió una reparación a través de abordaje subfrontal.

La revisión de la literatura muestra que la viabilidad del injerto o colgajo empleado y la experiencia del cirujano en el abordaje endoscópico de las fístulas influye en la tasa de éxito de esta cirugía. Una vez que se ha identificado el punto exacto de la fuga de LCR y tras preparar bien el campo receptor, existen múltiples tipos de injertos y técnicas que se pueden emplear para el cierre de la misma. Entre ellos encontramos la fascia lata, la fascia del músculo temporal, el cornete medio, la grasa abdominal o el colgajo de mucosa nasoseptal (Armengot et al., 2000; Casiano y Jassir, 1999; Kelley et al., 1996; Lanza et al., 1996; Marks, 1998; Schmerber et al., 2001; Stankiewicz, 1991). Según los resultados publicados, parece que el uso de injertos de cartílago o de hueso no es necesario salvo en aquellos casos en los que exista una herniación del cerebro o de las meninges. La mayoría de las técnicas parecen tener resultados similares en manos experimentadas. La elección del material para injerto dependerá de cada caso particular, de la experiencia del cirujano y del tamaño del defecto osteodural. Lo que sí es importante saber es que la presencia de un defecto discontinuo, una inapropiada preparación del campo quirúrgico o una incorrecta elección del colgajo pueden ser factores de riesgo para el fracaso de la cirugía (Carrau et al., 2005).

Hegazy (2000) publica un metanálisis de todos los artículos publicados en inglés desde 1990 a 1999 en los que se presente una serie de al menos 5 pacientes con una FLCR que haya sido reparada mediante un abordaje endoscópico. Estos autores analizan el tipo de injerto empleado, la técnica quirúrgica llevada a cabo, el uso o no de antibiótico profiláctico, el uso o no de taponamiento o la existencia de complicaciones quirúrgicas. Analizan un total de 14 estudios con un total de 289 fístulas. La tasa de éxito en el cierre

de las fistulas es del 90% (259/289) en un primer tiempo y del 52% en un segundo tiempo (17 de las 30 fistulas persistentes), alcanzando un cierre global del 97% (276/289). No encontraron diferencias significativas respecto al tipo de injerto empleado o la técnica quirúrgica llevada a cabo. La incidencia de complicaciones mayores (meningitis, hematoma subdural o absceso cerebral) fue menor del 1%.

Los avances en la CENS han hecho que el uso de endoscopios para el diagnóstico y el tratamiento de las FLCRs se haya generalizado. Psaltis, Schlosser, Banks, Yawn y Soler (2012) realizan una revisión bibliográfica en la que se incluyen series muy amplias de pacientes. Analizan 55 estudios con un total de 1778 fistulas reparadas. Encuentran una tasa de éxito en el cierre de las fistulas del 90% en un primer tiempo y de un 97% en un segundo tiempo. La incidencia de complicaciones fue del 0.03%. Estos autores concluyen que el abordaje transnasal endoscópico debe ser considerado actualmente como la técnica de referencia para el tratamiento de las FLCRs.

Sin embargo, existen ciertas situaciones donde la indicación del uso del endoscopio para el cierre de una fistula es controvertida, como es la existencia de extensos desgarros de la duramadre, grandes defectos óseos, fracturas múltiples, o la asociación de lesiones cerebrales importantes. En estos casos, están indicados los abordajes transcraneales (Presutti et al., 2009). Existen además ciertos factores que pueden contribuir a que el abordaje endoscópico sea menos eficaz como son la dificultad para localizar la fistula antes de la cirugía, la existencia de un gran defecto óseo tras TCE o intervención neuroquirúrgica o en los casos de HTIC (Mirza, Thaper, McClelland y Jones, 2005).

1.8.2.2 Abordaje endoscópico de las FLCRs y defectos de la base anterior del cráneo

El primer paso de esta cirugía consiste en la preparación del enfermo. Una vez en la mesa operatoria y bajo anestesia general, se mechan ambas fosas nasales con una mezcla de anestésico tópico que se mezcla con un vasoconstrictor (1 mL de adrenalina 1/100000), durante 10 min como mínimo. En el caso de que se vaya a emplear la inyección intratecal de fluoresceína, aproximadamente 60 min antes de la intervención se extraen mediante punción lumbar 10 ml de LCR en los que se diluyen de 0.5 a 1 mL de fluoresceína al 5%. La mezcla se reinyecta lentamente (Armengot et al., 2013). Dado que el peso específico de la fluoresceína es mayor al del LCR, el paciente se ha de colocar en

posición de Trendelenburg durante unos 45 a 60 min antes de iniciar la cirugía. Se emplean endoscopios de 4 mm y de 0, 30 y 70°. La fluoresceína confiere una coloración amarillenta al LCR que facilita su identificación. En algunas ocasiones, cuando la pérdida de LCR es escasa o nula, se pueden emplear unos dispositivos que se intercalan entre el cable de luz fría del endoscopio y el equipo de luz fría que permiten destacar la fluoresceína (la lámpara de Wood confiere a la fluoresceína una coloración amarillo-verdosa) (Carrau et al., 2005).

Una vez identificada la fuga de LCR, es fundamental realizar una buena exposición del defecto. Es muy importante realizar una exéresis de las esquirlas óseas que permitirá evitar la aparición de una osteítis circunscrita. A continuación, se realiza una resección de la mucosa del hueso circundante dejando desnudo el hueso. Este paso va a favorecer que el injerto que coloquemos quede adherido y va a facilitar la reepitelización. Hay que evitar aspiraciones innecesarias para sortear la evacuación de LCR. Después se realiza la separación de la duramadre del hueso circundante y se coloca el injerto (por ejemplo de fascia lata) entre la duramadre y la cara interna del hueso (underlay) que sirva de cierre de la FLCR y de soporte. Este es el paso más importante de la cirugía que debe permitir el cierre de la fistula. A continuación, se coloca un injerto libre de mucosa (por ejemplo de cornete medio o inferior) sin hueso para cubrir la reconstrucción. Esta técnica permite una reconstrucción en dos capas. El injerto se puede sellar mediante cola de fibrina o utilizar la sangre circundante comprobando que queda estanco. Después se fija con Espongostán® o Surgicel®, que son materiales hemostáticos absorbibles que se embeben de sangre y permiten mantener el injerto in situ favoreciendo la formación de tejido de granulación. Por último, se taponan las fosas con una esponja sintética tipo Merocel® o con mecha embebida en pomada antibiótica que se retira aproximadamente a las 72 h (Bernal-Sprekelsen et al., 2005).

En relación al abordaje quirúrgico endoscópico existen una serie de consideraciones especiales que se describen a continuación.

1.8.2.2.1 Abordaje del techo etmoidal y lámina cribosa

Las FLCRs situadas en techo etmoidal y lámina cribosa son las más frecuentes. En un gran número de casos es preciso realizar una etmoidectomía completa que va a

permitir el abordaje de los defectos a este nivel. Las dificultades de cierre a nivel de la lámina cribosa se deben a la falta de apoyo medial óseo del injerto (hacia el septum). Por ello es recomendable en estos casos colocar el injerto sobre la duramadre y apoyarlo doblado en la crista galli (overlay). Finalmente, la PIC favorece que el injerto se vaya colocando sobre el defecto. A nivel de la lámina cribosa, hay que prestar especial atención a la disposición anatómica de la arteria cerebral anterior, el bulbo olfatorio y arteria etmoidal anterior ya que, en ocasiones, pueden presentar variantes anatómicas (Bernal-Sprekelsen et al., 2005).

1.8.2.2.2 Abordaje del seno esfenoidal

Para el tratamiento quirúrgico de las FLCRs del seno esfenoidal se puede llevar a cabo un abordaje transeptal o, preferiblemente, un abordaje endoscópico directo (transnasal-transesfenoidal) descrito por Carrau, Jho y Ko (1996) para la cirugía de la glándula pituitaria. Las FLCRs que afectan a la pared posterior del seno esfenoidal presentan menor dificultad en el cierre dado que suelen ser defectos pequeños. En estos casos es preciso localizar el relieve de la carótida interna lateralmente para evitar su lesión. Una vez identificado el defecto, se puede colocar un injerto de fascia o músculo sobre éste y posteriormente obliterar el seno con grasa abdominal (Carrau et al., 2005). Tosun et al. (2003) emplean la técnica de obliteración con grasa abdominal en un 58% de los casos de su serie. Otros autores prefieren no realizar obliteración del seno dado que podría formarse un mucocelo a largo plazo y, alternativamente, prefieren rellenar el seno con un material reabsorbible que da soporte a la reconstrucción (Bernal-Sprekelsen et al., 2005). Posteriormente, la pared anterior del seno esfenoidal es reforzada con Surgicel® o Espongostán®.

Los defectos que afectan a la pared lateral del seno esfenoidal presentan mayor dificultad dadas las estructuras neurovasculares próximas a dicha pared: cercanía de la carótida interna y la proximidad del seno cavernoso con sus pares (III, IV, V1, V2 y VI). Es fundamental una adecuada visualización de esta área y, en ocasiones, en función de la neumatización, puede ser difícil visualizar el seno completamente (Schick, Weber, Mosler, Keerl, y Draf, 1996). Por ello, hay que llevarse la pared anterior del seno lateralmente y, en ocasiones, extender la esfenoidectomía hacia la fosa pterigopalatina y

realizar una ligadura de la arteria esfenopalatina.

Los grandes defectos postquirúrgicos después de la cirugía del plano esfenoidal, de zona hipofisaria y clivus son difíciles de reparar. En estos casos, el colgajo propuesto por Hadad et al. (2006), que consiste en un colgajo pediculado neurovascular procedente del mucopericondrio septal y nutrido por la arteria nasoseptal, procedente de la arteria nasal posterior (rama de la esfenopalatina), puede ser útil en grandes defectos a este nivel.

1.8.2.2.3 Abordaje del seno frontal

Las FLCRs que afectan al seno frontal son raras y su tratamiento es complicado. En muchas ocasiones están asociadas a un meningocele o menigoencefalocele lo que complica su manejo.

Tradicionalmente, el tratamiento de las FLCRs del seno frontal requería una cirugía abierta con la creación de un colgajo óseo. Actualmente, el abordaje nasal endoscópico ha permitido un tratamiento menos invasivo con menor morbilidad. La elección del abordaje más apropiado depende de la localización y de la amplitud del defecto. Es muy importante realizar una buena exposición del defecto para lo que es preciso abrir todas las celdas etmoidales que se sitúan alrededor del ostium del seno frontal, como el Agger Nasi y las celdas suprabulbares posteriores, obteniendo un buen acceso al receso frontal (Patron, Roger, Moreau, Babin, y Hitier, 2015). Si no somos capaces de alcanzar el defecto con el instrumental después de la apertura completa del seno frontal, es preciso realizar una sinusotomía frontal (Shi et al., 2010).

Para poder realizar un abordaje endoscópico de los defectos localizados en la pared posterior del seno frontal, éstos se han de limitar a la zona central del mismo (receso frontal o infundíbulo frontal). Para poder acceder a esta zona es preciso realizar un Draf II o III, ampliando medialmente el receso frontal y realizando una exéresis de la porción superior del septum nasal y del suelo del seno frontal. A pesar de que un Draf III permite una exposición amplia de los defectos situados centralmente, en ocasiones, el instrumental no es capaz de alcanzar el defecto y es preciso realizar, como mínimo abordaje adicional, una trepanación (Carrau et al., 2005).

El mantenimiento de la permeabilidad del seno frontal debe ser una de las

principales prioridades de esta cirugía. El tipo de injerto adecuado para cerrar estos defectos depende de la preferencia del cirujano: grasa, músculo, hueso y cartílago, fascia lata o fascia temporal, colgajos libres o pediculados de mucosa (Verillaud et al., 2012).

A pesar de que la CENS es actualmente la técnica de elección para el abordaje de las FLCRs de la base anterior del cráneo, las características anatómicas del seno frontal hacen que en muchas ocasiones sea preciso un abordaje osteoplástico que consiste en la realización de un colgajo con charnela perióstica. Esta técnica abierta tiene como inconvenientes la producción de cicatrices (supraciliar y coronal) e incluso irregularidades óseas frontales. Las limitaciones para la técnica endoscópica son un receso frontoetmoidal estrecho, la localización del defecto en las expansiones laterales frontales o cuando no es posible establecer un drenaje estable hacia las fosas nasales a pesar de la apertura amplia del suelo del seno frontal (López Llames, Llorente Pendás, Suárez Fente, Burón Martínez, y Suárez Nieto, 2003).

Woodworth, Schlosser y Palmer (2005) presentan una serie de 7 casos, 6 de los cuales fueron intervenidos mediante un abordaje endoscópico y una de ellos precisó una osteoplastia frontal. Concluyen que la técnica endoscópica para el abordaje de las FLCRs del seno frontal es efectiva si se preserva un correcto drenaje del seno hacia las fosas nasales, evitando así el colgajo osteoplástico y la obliteración del seno. La mayor limitación para el abordaje endoscópico es la extensión superior y lateral del defecto en el seno frontal fuera del alcance de los instrumentos.

Shi et al. (2010) tratan exitosamente mediante abordaje endoscópico a 12 de sus 15 pacientes (92%) con un seguimiento posterior de 30 meses. Posteriormente, Jones, Virgin, Riley y Woodworth (2012) publican la serie más larga de abordaje de FLCR del seno frontal con una serie de 37 pacientes y un éxito de cierre en un primer tiempo del 91.9% con un seguimiento de un año. 3 de sus pacientes requirieron una segunda intervención que fue exitosa en dos de ellos, lo que supone una tasa de cierre del 97.3%.

1.8.2.3 Otros abordajes

Los abordajes extracraneales vía transorbitaria transpalpebral o transconjuntival o los abordajes bicoronales con exposición intradural también pueden ser utilizados para la

reparación de fracturas de la base anterior del cráneo. Sin embargo, dichos abordajes han sido desplazados en la actualidad por los abordajes endoscópicos debido a su mayor tasa de éxito y menor morbilidad y mortalidad asociadas. Los abordajes intradurales se han asociado a complicaciones incluyendo contusiones, hematoma, edema, convulsiones, encefalomalacia o anosmia (Prosser et al., 2011).

Las indicaciones de los abordajes extracraneales son las siguientes: cuando el abordaje endoscópico no ha permitido el cierre de la fístula, cuando el defecto de la base de cráneo es demasiado grande para un cierre endoscópico, o cuando se requiere una reparación craneofacial.

El cierre primario del defecto dural extraduralmente suele realizarse mediante un injerto pericraneal cuyos bordes están adheridos a la dura y utilizando pegamento de fibrina. En el caso de que el paciente presente anosmia, se puede realizar una elevación extradural de la dura desde la lámina cribosa y cubrir el defecto óseo mediante un injerto de hueso llenando la fosa olfatoria en la línea media. Para completar dicho sellado se puede utilizar un injerto pericraneal vascularizado. En el caso de que la función olfatoria esté intacta, debe emplearse un abordaje intradural en el que es precisa una retracción cuidadosa del lóbulo frontal y disección adecuada del nervio olfatorio. En este caso, se pueden emplear injertos de pericráneo suplementados con un colgajo rotado vascularizado de dura para sellar el defecto (Phang et al., 2016).

1.8.3 MANEJO POSTOPERATORIO DE LAS FLCRs

Tras la intervención quirúrgica, está indicado mantener al paciente en reposo absoluto durante 48-72 h, con el cabezal de la cama incorporado para reducir la PIC. El paciente debe evitar maniobras de Valsalva que puedan aumentar la PIC durante al menos 10 días, así como evitar realizar ejercicio físico durante 4 semanas. Igualmente se pautan laxantes para evitar esfuerzos defecatorios que puedan aumentar la presión abdominal durante una semana. Está indicada la protección antibiótica de amplio espectro (amoxicilina-ácido clavulánico o cefalosporina de tercera generación) por vía intravenosa durante 6-8 días hasta que se retira el taponamiento. Al alta el paciente debe mantener

tratamiento antibiótico vía oral durante una semana (Armengot et al., 2013).

En relación a la colocación de un drenaje lumbar en el postoperatorio, algunos autores defienden esta medida (Mattox y Kennedy, 1990), mientras que otros defienden que no es necesario si no hay un aumento de la PIC (Bernal-Sprekelsen et al., 2005). Casiano y Jassir (1999) realizan un estudio para valorar la necesidad del drenaje lumbar en pacientes con rinorrea de LCR sometidos a un abordaje endoscópico. Incluyen a 33 pacientes con diagnóstico de FLCR a los que realizan una reparación endoscópica y no colocan un drenaje lumbar. Consiguen la reparación de la fistula en 32 pacientes (97%) por lo que concluyen que no es necesaria la colocación de un drenaje lumbar para la reparación exitosa de una FLCR.

El manejo postoperatorio del paciente que ha presentado una FLCR implica un control exhaustivo del mismo para descartar la persistencia de una apertura dural que exponga al paciente al riesgo de presentar una meningitis. En la actualidad, no existe ningún protocolo estandarizado para valorar la eficacia de la reparación dural. Además, existe una falta de información en la mayoría de los estudios en relación al seguimiento postoperatorio de estos pacientes, incluso en aquellos trabajos que verifican la eficacia de nuevas técnicas quirúrgicas para el cierre de una FLCR (Meco et al., 2007).

La mayoría de los trabajos afirman que el éxito de la reparación dural para el cierre de las FLCRs es de aproximadamente un 90% tras una primera cirugía, en función del abordaje realizado y del tamaño del defecto dural (Gassner, Ponikau, Sherris y Kern, 1999; Hegazy, 2000; Meco et al., 2007; Persky et al., 1991; Schlosser y Bolger, 2004). Gassner et al. (1999), estudian la evolución de 95 pacientes a los que se les realiza la reparación de una FLCR mediante diferentes técnicas en la Clínica Mayo. Encuentran una tasa de éxito de cierre del 91.6% tras un seguimiento medio de 109 meses y concluyen que el abordaje endoscópico es el que presenta la menor tasa de recurrencias. Meco et al. (2007) estudian la evolución de 32 pacientes que son sometidos a una reparación dural como tratamiento quirúrgico de cierre de una FLCR mediante diferentes técnicas en función de la etiología, la localización y el tamaño del defecto dural (abordaje endoscópico, transfacial, subfrontal, etc.) Encuentran que, en función del tamaño del defecto, la tasa de éxito de cierre es del 95.7% en el caso de que la duraplastia no exceda

los 2 x 2 cm y del 88.9% si el defecto es mayor. Persky et al. (1991) incluyen en su estudio a 48 pacientes con FLCR de los cuales 42 son sometidos a una reparación dural, 36 de ellos mediante un abordaje extracraneal. Encuentran una tasa de cierre para el abordaje extracraneal del 86%. Hegazy, Carrau, Snyderman, Kassam y Zweig (2000) realizan un metanálisis en el que incluyen todos los artículos publicados en inglés desde 1990 a 1999 que incluyan un mínimo de 5 pacientes con una FLCR que sea reparada mediante un abordaje endoscópico. Encuentran que el abordaje endoscópico es exitoso en el 90% de los casos (259/289) en un primer tiempo; 17 de los 30 pacientes presentaron una persistencia de la fistula (52%) que fue reparada exitosamente en un segundo tiempo. Por lo tanto, el 97% de las fistulas (276/289) fueron reparadas con éxito mediante un abordaje endoscópico.

En la mayoría de los estudios, la tasa de éxito quirúrgico se determina en función del seguimiento y examen clínico del paciente apoyado por entrevistas telefónicas o cuestionarios realizados a los pacientes en relación a los síntomas que presentan (Castelnuovo et al., 2001; Gassner et al., 1999). El examen del paciente se basa fundamentalmente en el control endoscópico, quedando reservadas las técnicas de imagen para casos seleccionados en los que se sospecha una recurrencia (rinorrea o meningitis) (Castelnuovo et al., 2001; Schick, Ibing, Brors, y Draf, 2001). Sin embargo, otros autores como Meco et al. (2007) consideran que la valoración endoscópica postoperatoria no es un buen método de screening si se realiza de forma exclusiva, ya que en el caso de las fistulas subclínicas pueden pasar desapercibidas en la endoscopia.

En relación a la realización de técnicas de imagen tras la reparación de una FLCR, tanto la TC como la RNM permiten localizar y controlar la colocación del injerto en el defecto dural pero no permiten el diagnóstico de persistencia de la fuga de LCR (Meco et al., 2007). Se han utilizado otras técnicas de imagen como la TC-cisternografía o la RNM-cisternografía para controlar el cierre tras la reparación dural. La TC-cisternografía es una técnica invasiva que expone al paciente a radiación mientras que la RNM-cisternografía carece de dichas desventajas ya que no precisa de la inyección intratecal de contraste como se ha expuesto previamente. Sin embargo, en el caso de fistulas subclínicas puede dar lugar a resultados falsos negativos (Sillers et al., 1997). Por lo tanto, estas dos técnicas

de imagen no cumplen los requisitos para ser utilizadas como método de screening postquirúrgico.

Otra técnica que ha sido utilizada para el control de la reparación dural es la aplicación de fluoresceína en el postoperatorio. Se trata de una técnica invasiva que implica la inyección intratecal de la fluoresceína por lo que algunos centros la utilizan sólo en casos seleccionados, mientras que otros lo hacen de forma rutinaria siempre que el paciente lo acepte (Meco y Oberascher, 2004). Schick et al. (2001) realizan 136 reparaciones durales a 126 pacientes a lo largo de 18 años de los cuales 71 pacientes (56%) aceptan el control postquirúrgico con endoscopia tras la aplicación de fluoresceína intratecal. Concluyen que se trata de una técnica invasiva no exenta de riesgos y que tampoco puede considerarse como un buen método de screening para el control de la reparación dural de las FLCR.

En último lugar, los test de laboratorio como la determinación de la β_2 -trf o la β -TP en SN cumplen los requisitos de ser técnicas no invasivas, altamente sensibles y específicas y exentas de riesgos, por lo que podrían ser utilizadas como método de screening para el control postquirúrgico tras la reparación de una FLCR. Meco y Oberascher (2004) proponen un algoritmo diagnóstico para las FLCRs e incluyen la determinación de la β_2 -trf como herramienta para el screening postoperatorio en estos pacientes. Sin embargo, dadas las ventajas que presenta la determinación de la β -TP frente a la β_2 -trf, las cuales han sido destacadas previamente, estos mismos autores publican un estudio posterior en el que proponen la determinación de la β -TP como método de screening postoperatorio ya que presenta las mismas ventajas que la β_2 -trf con mejoras en la sensibilidad, coste y dificultad en el método analítico (Meco et al., 2007).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Dada la efectividad de la determinación de la concentración de β -TP en SN como marcador de la presencia de LCR, el establecimiento de un punto de corte adecuado de la concentración de β -TP en SN que confirme la presencia de LCR, permitiría el diagnóstico fiable de las fistulas nasales de LCR.

2.1 HIPÓTESIS

El establecimiento de un punto de corte adecuado de la concentración de β -TP en SN que confirme la presencia de LCR permite el diagnóstico fiable de las fistulas nasales de LCR.

2.2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.2.1 Objetivo primario:

- Determinar un punto de corte adecuado de la concentración de β -TP en SN que permita el diagnóstico fiable de una fístula nasal de LCR.

2.2.2 Objetivos secundarios:

- Determinar la especificidad de la β -TP.
- Determinar sensibilidad y resto de parámetros (VPP, VPN).
- Valorar la eficacia del test de la β -TP para confirmar el cierre de las FLCRs tras el tratamiento de las mismas.
- Valorar la eficacia de las pruebas de imagen en el diagnóstico de las FLCRs.
- Determinar el efecto en la concentración de β -TP del uso de torundas para la recogida de muestras en pacientes con rinorrea.
- Evaluar la influencia de la presencia de sangre en la medida de β -TP en SN.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 POBLACIÓN Y PROTOCOLO DE ESTUDIO

Previamente a la realización de este estudio, se ha obtenido la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA) y del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Sta. M^a del Rosell.

3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Entre enero de 2010 y diciembre de 2016 se han incluido prospectivamente 162 pacientes del HUVA que cumplen los siguientes criterios:

- Pacientes mayores de 18 años (no embarazadas) que han acudido directamente al servicio de otorrinolaringología (ORL) o han sido derivados por otros servicios (neurocirugía o neurología, por ejemplo) con clínica sugerente de una fístula nasal de LCR:
 - Rinorrea acuosa repetitiva continua o intermitente tras TCE, cirugía nasal o de base de cráneo.
 - Rinorrea acuosa unilateral espontánea sin mejoría tras un tratamiento médico adecuado para la rinitis.
 - Y/o presencia de episodios de meningitis recurrentes (más de uno).
- Pacientes con un TCE grave, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con sospecha clínica de presentar una FLCR.

3.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se han excluido de este estudio:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con meningitis actual.
- Pacientes con alteraciones del macizo facial que imposibiliten la colocación del taponamiento nasal.
- Pacientes con enfermedad renal

Se ha llevado a cabo una revisión exhaustiva de las historias clínicas de los pacientes con sospecha de FLCR y se han recogido los siguientes datos:

- Edad y sexo de los sujetos.

- Antecedentes personales de interés: signos clínicos sugestivos de FLCR (rinorrea acuosa persistente continua o intermitente), antecedente de cirugía nasal o de base de cráneo, antecedente de TCE, antecedente de meningitis recurrentes (más de un episodio).
- Clínica que presentan los sujetos de estudio: rinorrea espontánea o que acontece tras un TCE, cirugía nasal o de la base de cráneo, o episodios de meningitis recurrentes (más de un episodio).
- Concentración de β -TP en SN.
- Pruebas de imagen complementarias realizadas a los sujetos de estudio: TC, TC-cisternografía, RNM, RNM-cisternografía, cisternografía con radionúclidos.
- Diagnóstico positivo o negativo de la existencia de una FLCR.
- Seguimiento realizado a los pacientes durante un mínimo de 6 meses.

Aquellos pacientes en los que la anamnesis, exploración clínica y/o exploraciones complementarias son sugestivas de una FLCR y, por lo tanto, presentan un diagnóstico positivo para la presencia de una FLCR, se han incluido en el grupo de los casos positivos (pacientes con diagnóstico positivo de FLCR). Los pacientes en los que la historia clínica, exploración clínica, pruebas complementarias y/o seguimiento mínimo de 6 meses no han sido sugestivos de una FLCR y, por tanto, no han sido diagnosticados como tales, se han incluido en el grupo de casos negativos (pacientes con diagnóstico negativo de FLCR).

Inicialmente se incluyeron en el estudio 246 pacientes, sin embargo, se ha podido acceder a la historia clínica completa y, por tanto, obtener los datos suficientes para llegar a un diagnóstico definitivo en 162 pacientes, los cuales representan la población incluida en este estudio.

Los valores de concentración β -TP en SN obtenidos de los pacientes incluidos en el estudio se han comparado con los valores de β -TP obtenidos de dos grupos control reclutados de:

- Controles negativos: pacientes voluntarios sanos (25 pacientes) sin antecedentes de cirugía nasal ni de base de cráneo, sin presencia de rinorrea, sin antecedente de TCE ni de meningitis recurrentes y sin alteraciones renales, procedentes del servicio de ORL del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor (HULAMM).
- Controles positivos: 15 muestras de LCR normal sin signos de inflamación

(recuento celular, glucosa y proteínas normales) obtenidas mediante punción lumbar de un pool proporcionado por el servicio de análisis clínicos del HUVA.

Además, en 21 de los 162 pacientes incluidos en el estudio con clínica sugerente de una FLCR se han recogido muestras de SN y determinado la concentración de β -TP en ellas en más de una ocasión (dos o más veces), con la finalidad de hacer un seguimiento de los mismos tras el manejo conservador o quirúrgico de su patología.

3.2. OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS NASALES DE PACIENTES Y VOLUNTARIOS SANOS

La obtención de las muestras de SN de los sujetos de estudio con sospecha de presentar una FLCR, así como las de los sujetos voluntarios sanos, se ha realizado introduciendo a cada sujeto una torunda o apósito intranasal. El apósito utilizado es un tapón nasal preformado con hilo estéril (Mondomed®) de 80x15x30 mm que se introduce en cada fosa nasal a cada uno de los sujetos (figura 12).

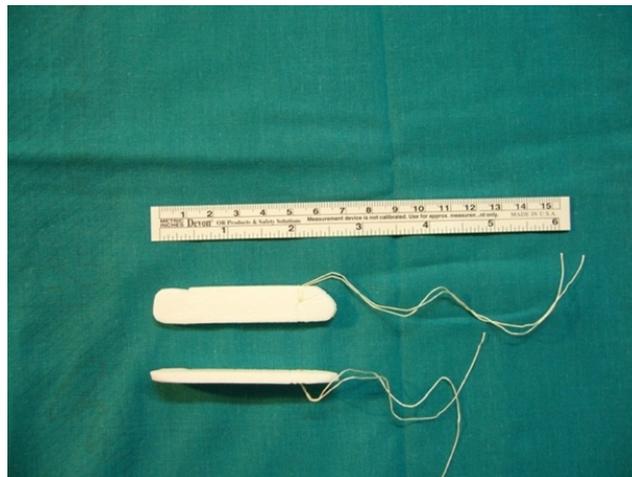


Figura 12. Tapón nasal preformado con hilo.

En el caso de los pacientes con sospecha de presentar una FLCR que han sido remitidos directamente a la consulta de ORL o han sido derivados desde otros servicios (neurología o neurocirugía), el otorrinolaringólogo introduce al paciente un tapón nasal preformado en cada fosa nasal que el paciente debe mantener hasta al día siguiente que debe acudir a la consulta para retirarlo.

En el caso de las pacientes que presentan sospecha clínica de presentar una FLCR tras TCE y se encuentran en la UCI, se acude a dicho servicio para colocar el taponamiento nasal que se retira a la mañana siguiente. En el caso de los pacientes que en el transcurso de una cirugía nasal o de base de cráneo hay sospecha de que pueda haberse producido una FLCR, se mantiene el taponamiento nasal durante al menos 24 h y al retirarlo se deriva para su procesamiento.

Los sujetos voluntarios sanos que constituyen el grupo control negativo del estudio, los cuales han dado su consentimiento para participar en el mismo y, por tanto, acceden a la colocación de un taponamiento nasal, han firmado previamente un consentimiento informado. A dichos sujetos se les ha colocado un tapón nasal preformado durante la realización de una intervención quirúrgica (excluyendo cirugía nasal) bajo anestesia general, y se les ha retirado antes de la finalización de la cirugía, manteniendo el taponamiento en el interior de la nariz durante un tiempo medio aproximado de 2 a 3 h (tiempo no inferior a 2 h).

Una vez retirados los taponamientos nasales de cada uno de estos grupos de pacientes, se ha introducido cada uno en una duquesita indicando el orificio nasal al que pertenecen y se han remitido al servicio de análisis clínicos del HUVA, solicitando la determinación de la concentración de β -TP (figuras 13 y 14).

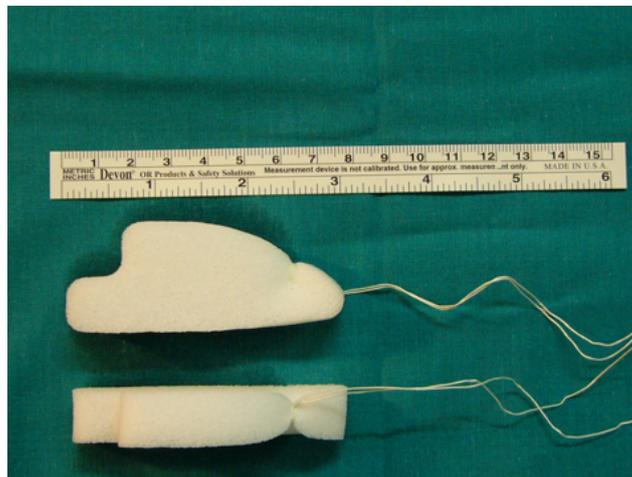


Figura 13. Tapones nasales con las muestras de SN.



Figura 14. Duquesita en la que se introducen los tapones nasales para remitirlos al servicio de análisis clínicos del HUVA.

3.3 CIRCUITO DE PROCESADO DE LAS MUESTRAS

3.3.1 FASE PREANALÍTICA

Las muestras se han procesado en el laboratorio de análisis clínicos del HUVA. Cada tapón nasal se introduce en un tubo cónico y se centrifuga a 2500 r.p.m durante 10 min obteniendo un infranadante como se muestra en las figuras 15 y 16.



Figura 15. Tubo cónico para procesamiento de las muestras.



Figura 16. Infranadante obtenido tras centrifugado de los tapones nasales.

3.3.2 FASE ANALÍTICA

El protocolo analítico utilizado se basa en el ensayo N Latex BTP para uso en el nefelómetro BN-ProSpec® (Dade Behring, una compañía del grupo Siemens Medical Solutions Diagnostics), mostrado en la figura 17.



Figura 17. Nefelómetro BN ProSpec System.

El infranadante obtenido tras el centrifugado de los tapones nasales se procesa en dicho nefelómetro para cuantificar la concentración de β -TP. El ensayo utiliza el N latex

BTP, un reactivo policlonal reforzado con látex que proporciona alta sensibilidad, especificidad y reproducibilidad entre lotes. La metodología de esta técnica es la siguiente: el reactivo utilizado consiste en 50 μL de partículas de poliestireno recubiertas de 1.8 mg/100 mg de anticuerpos policlonales de conejo purificados por inmunoafinidad contra la β -TP humana y 15 μL de reactivo suplemento para nefelómetro para evitar interferencias con los anticuerpos antiIgG. La aglutinación tiene lugar cuando las muestras contienen β -TP. A continuación, el nefelómetro puede calcular la cantidad de β -TP aglutinada a partir de la luz dispersada comparándola con la de una curva patrón de siete puntos de β -TP humana purificada ((Arrer et al., 2002; Bachmann, Petereit, et al., 2002; Meco et al., 2003; Sampaio et al., 2009). El rango de medición es de 0.25 a 15.8 mg/L con una dilución inicial de 1:100. Las muestras con niveles más altos o más bajos de β -TP se pueden medir de nuevo con una dilución adecuada. El límite de detección más bajo del ensayo es de 0.0025 mg/L y el mínimo volumen para una muestra es de 5 μL . La imprecisión analítica es del 2.3-6.5%. El ensayo dura aproximadamente 15 min (Sampaio et al., 2009).

3.3.3 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE LOS RESULTADOS DE β -TP

En primer lugar, se ha generado una base de datos en la que viene recogida la evaluación clínica de los pacientes que pueda estar en relación con el acontecimiento de una FLCR: antecedentes y clínica sugestivos de la presencia de una FLCR, pruebas complementarias realizadas a los pacientes y seguimiento clínico de los mismos. Como se ha mencionado previamente, teniendo en cuenta estos datos, se ha establecido un diagnóstico positivo o negativo para la presencia de una FLCR para caao uno de los individuos.

Además, se ha registrado en dicha base de datos, la concentración de β -TP obtenida tras el procesamiento de las muestras de las SN de los sujetos.

3.4 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA. MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.4.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se trata de un estudio clínico prospectivo que incluye los siguientes sujetos:

- 162 pacientes del HUVA con sospecha clínica de presentar una FLCR.
- 25 pacientes voluntarios sanos (controles negativos) sin sospecha de presentar una FLCR reclutados del HULAMM.
- 15 muestras de LCR no patológicos de pacientes sanos (controles positivos) recogidas de un pool del servicio de análisis clínicos del HUVA.

3.4.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el presente trabajo experimental se ha utilizado el software estadístico R Development Core Team (2017) en su versión 3.4.2. Además, para la tabla de descriptivos se ha utilizado el paquete tableone Yoshida, Kazuki y Bohn (2017), para el gráfico exploratorio el paquete ggplot2 Wickham (2009) y para el análisis ROC los paquetes pROC Robin et al. (2011) y caret Max Kuhn. Contributions from Jed Wing (2017).

También se ha utilizado el programa GraphPad Prism version 6.00 para comparar entre dos grupos experimentales mediante la realización de una t de Student no pareada. En cada grupo experimental se ha calculado la media y su correspondiente error estándar. Las diferencias se consideraron significativas para un valor de $p < 0.05$.

3.5 VALORACIÓN DEL EFECTO EN LA CONCENTRACIÓN DE β -TP DEL USO DE TORUNDAS PARA LA RECOGIDA DE MUESTRAS EN PACIENTES CON RINORREA

Se ha estudiado la influencia de la preparación de las muestras de SN mediante torundas sobre la concentración de β -TP y si ésta varía según los niveles de proteína en la muestra.

Para ello, se han recogido 3 pools de LCR sin alteraciones (recuento celular, glucosa y proteínas normales) y se han diluido con suero fisiológico al 30%, 10%, 5% y 1%. Se ha impregnado 2 mL de cada dilución sobre torundas Mondomed[®] estériles de 80x15x30 mm durante 30 min. Posteriormente, se centrifugan durante 10 min a 2500 rpm. Se ha medido la concentración de β -TP en cada pool y en cada líquido extraído mediante nefelometría utilizando un nefelómetro BN ProSpec[®] (Dade Behring).

3.6 EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA PRESENCIA DE SANGRE EN LA MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE β -TP EN SECRECIONES NASALES

Se ha estudiado el efecto de la presencia de sangre en la concentración de β -TP en muestras de SN y LCR.

Para ello, se ha recogido un pool de SN de pacientes de la consulta ORL del HUVA y un pool de LCR normal del servicio de análisis clínicos del HUVA que se han contaminado con un pool de sangre en diluciones seriadas de 1/2 a 1/1024. A cada una de las diluciones se le ha determinado la concentración de β -TP mediante nefelometría en un nefelómetro BN-ProSpec[®] (Dade Behring).

4. RESULTADOS

4.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

4.1.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Se trata de un estudio prospectivo en el que han participado 162 sujetos con sospecha de presentar una FLCR de los cuales 64 son varones, el 39.50% de la muestra, y 98 son mujeres, el 60.50% de la muestra. Las edades de los sujetos del estudio están comprendidas entre 18 y 86 años, con una media de 48.54 años \pm 18.91. Estos datos vienen recogidos en la figura 18.

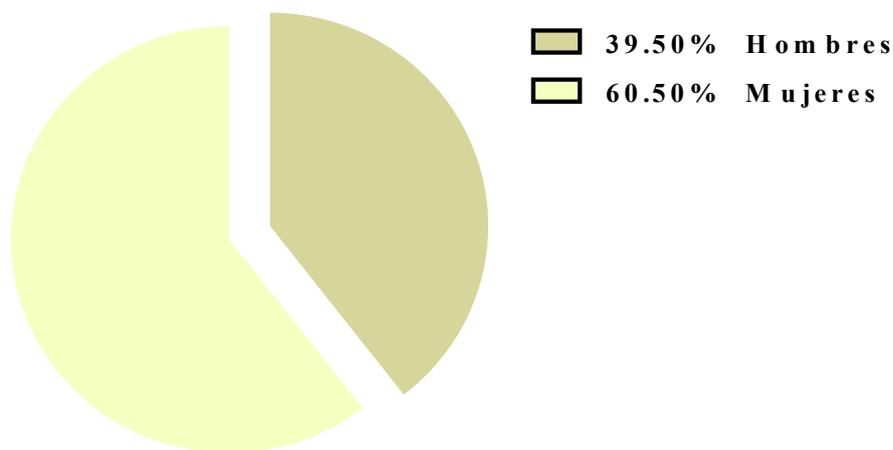


Figura 18. Sexo de los pacientes incluidos en el estudio.

4.1.2 ANTECEDENTES DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

De los 162 sujetos incluidos en el estudio, 73 presentan antecedente de TCE (45.10%); 49 presentan antecedente de cirugía nasal o de la base del cráneo (30.20%) y 40 pacientes no presentan ningún antecedente clínico de interés y son incluidos en el estudio por la presencia de rinorrea espontánea (24.70%). Estos datos se muestran en la figura 19.

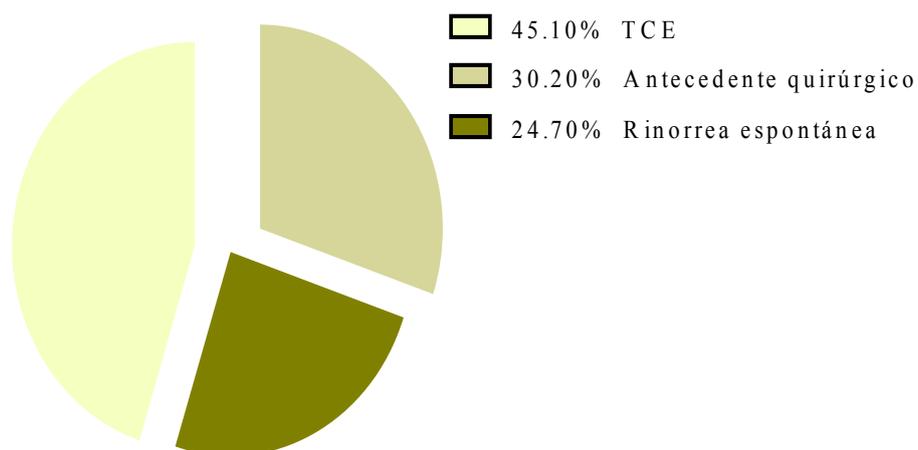


Figura 19. Antecedentes de los pacientes incluidos en el estudio.

4.1.3 CLÍNICA DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO

Los síntomas que presentan los pacientes, por los que son estudiados para descartar la presencia de una FLCR, son los siguientes: 40 pacientes presentan rinorrea espontánea (24.70%); 30 pacientes presentan rinorrea tras un TCE (18.50%); 29 pacientes presentan rinorrea tras cirugía (18%); 20 pacientes presentan episodios de meningitis recurrentes (más de un episodio) (12.30%). Los 43 pacientes restantes (26.50%) no han referido ninguna clínica y corresponden a pacientes ingresados en la UCI tras un TCE en los que hay una alta sospecha de presentar una FLCR (figura 20).

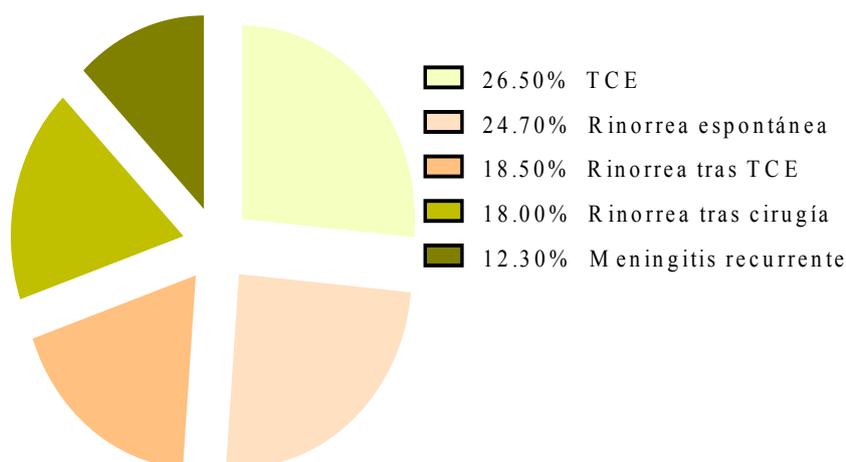


Figura 20. Clínica de los pacientes incluidos en el estudio.

4.1.4 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS REALIZADAS A LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

4.1.4.1 Determinación de β -TP

Se ha realizado el estudio bioquímico de las SN de los 162 sujetos de estudio con clínica sugerente de una FLCR mediante la determinación de la concentración de β -TP. Al analizar los resultados de la β -TP, hemos encontrado pacientes en los que se han obtenido dos muestras de SN (una muestra de cada fosa nasal) y otros pacientes en los que sólo se ha obtenido una muestra de una de las fosas nasales. En total, se han obtenido 200 muestras de SN procedentes de los 162 sujetos incluidos en el estudio. Se ha determinado la concentración de β -TP a cada una de estas muestras y cada uno de los valores de β -TP procedentes de dichas muestras se ha analizado como variable independiente. Las concentraciones de β -TP en este grupo de sujetos han oscilado de 0.002 a 100 mg/L (media 6.05 mg/L; desviación estándar 12.57).

Se han obtenido muestras de SN de sujetos voluntarios sanos (25 sujetos), que no presentan antecedente de cirugía nasal o de base de cráneo, sin clínica de rinorrea, sin meningitis recurrentes, ni antecedente de TCE. De cada sujeto se han obtenido dos muestras (una muestra de cada fosa nasal) y el valor de la concentración de β -TP de cada una de estas muestras se ha analizado de forma independiente. Las concentraciones de β -TP en este grupo han oscilado de 0.08 a 0.53 mg/L (media 0.33 mg/L; desviación estándar 0.12).

Se han obtenido 15 muestras de LCR de pacientes sanos obtenidas mediante punción lumbar de un pool proporcionado por el servicio de análisis clínicos del HUVA. La concentración de β -TP en este grupo ha oscilado de 4.30 a 38.60 mg/L (media 18.53 mg/L; desviación estándar 10.52).

4.1.4.2 Pruebas de imagen

De los 162 sujetos del estudio con sospecha de presentar una FLCR, se ha realizado una TC a 128 de ellos, siendo esta técnica de imagen la más utilizada para el estudio topográfico de los pacientes con sospecha de una FLCR. La segunda técnica de imagen más utilizada en este grupo de pacientes ha sido la RNM, que se ha realizado a 35 de ellos. En tercer lugar, la técnica de imagen más empleada para el estudio diagnóstico de los pacientes con sospecha de FLCR ha sido la cisternografía con

radionúclidos, que se ha realizado a 7 de los pacientes de este grupo. En cuarto lugar, a 3 de los pacientes se les ha realizado una TC-cisternografía para el estudio diagnóstico y topográfico ante la sospecha de una FLCR. En último lugar, a 2 de los pacientes se les ha realizado una RNM-cisternografía para el estudio diagnóstico de una posible FLCR.

En total, se han realizado 175 pruebas de imagen a los 162 sujetos en los que se sospecha que pueden presentar una FLCR. Estos resultados vienen recogidos en la figura 21.

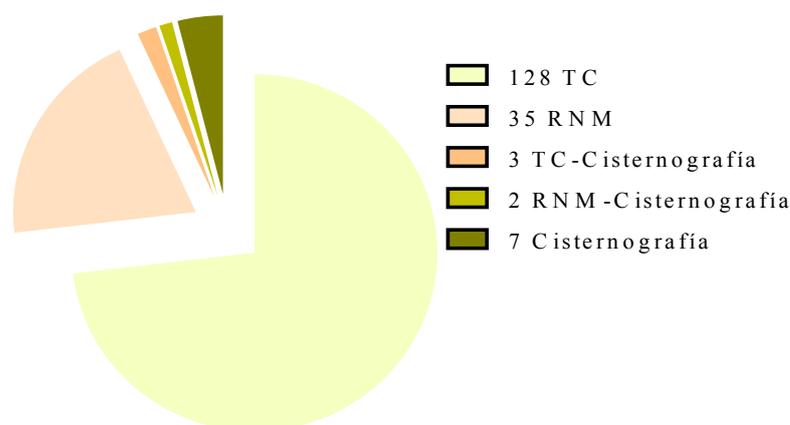


Figura 21. Pruebas de imagen realizadas a los pacientes.

4.1.4.3 Diagnóstico general de FLCR

Teniendo en cuenta los datos previos (antecedentes, clínica, técnicas de imagen y evolución clínica), se ha considerado que hay presencia de una FLCR y, por lo tanto, el diagnóstico es positivo en 57 de los 162 sujetos en los que hay sospecha de presentar una FLCR, lo que supone un 35.19% de los sujetos de este grupo.

Se ha descartado la presencia de una FLCR en función de los datos previos mencionados (antecedentes, clínica, técnicas de imagen y evolución clínica) y, por lo tanto, el diagnóstico es negativo en 105 de los 162 sujetos en los que hay sospecha de presentar una FLCR, lo que supone un 64.81% de los sujetos de este grupo. Estos resultados vienen recogidos en la figura 22.

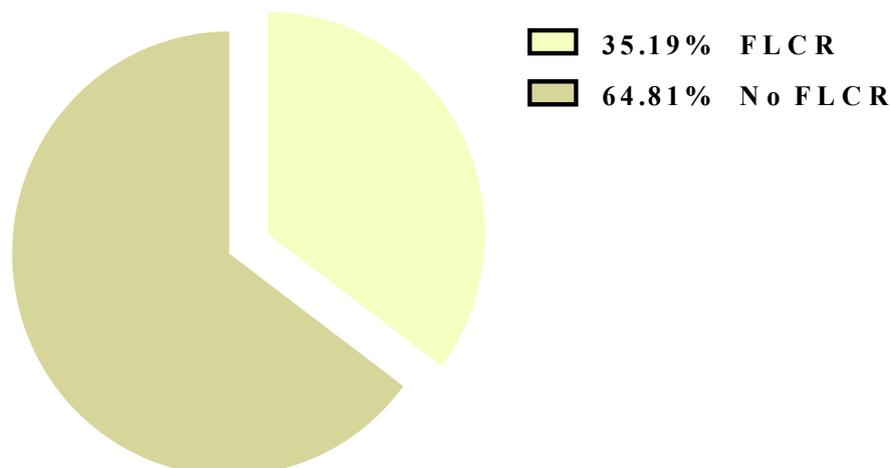


Figura 22. Diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio.

4.1.5 GRÁFICO EXPLORATORIO DE LA CONCENTRACIÓN DE β -TP

A continuación, se representa gráficamente (figura 23) la variable de la concentración de la β -TP según el diagnóstico general (positivo o negativo) de la presencia de una FLCR. Como para el diagnóstico negativo (0) los valores son muy cercanos a cero, se representan los mismos datos en la escala logarítmica (se suma 1 a los datos y se calcula el logaritmo en base 10, para obtener los valores mayores a 0).

La concentración de β -TP de los sujetos con diagnóstico positivo, según el diagnóstico general, vienen representados con puntos de color rojo. La concentración de β -TP de los sujetos con diagnóstico negativo, según el diagnóstico general, vienen representados con puntos de color azul.

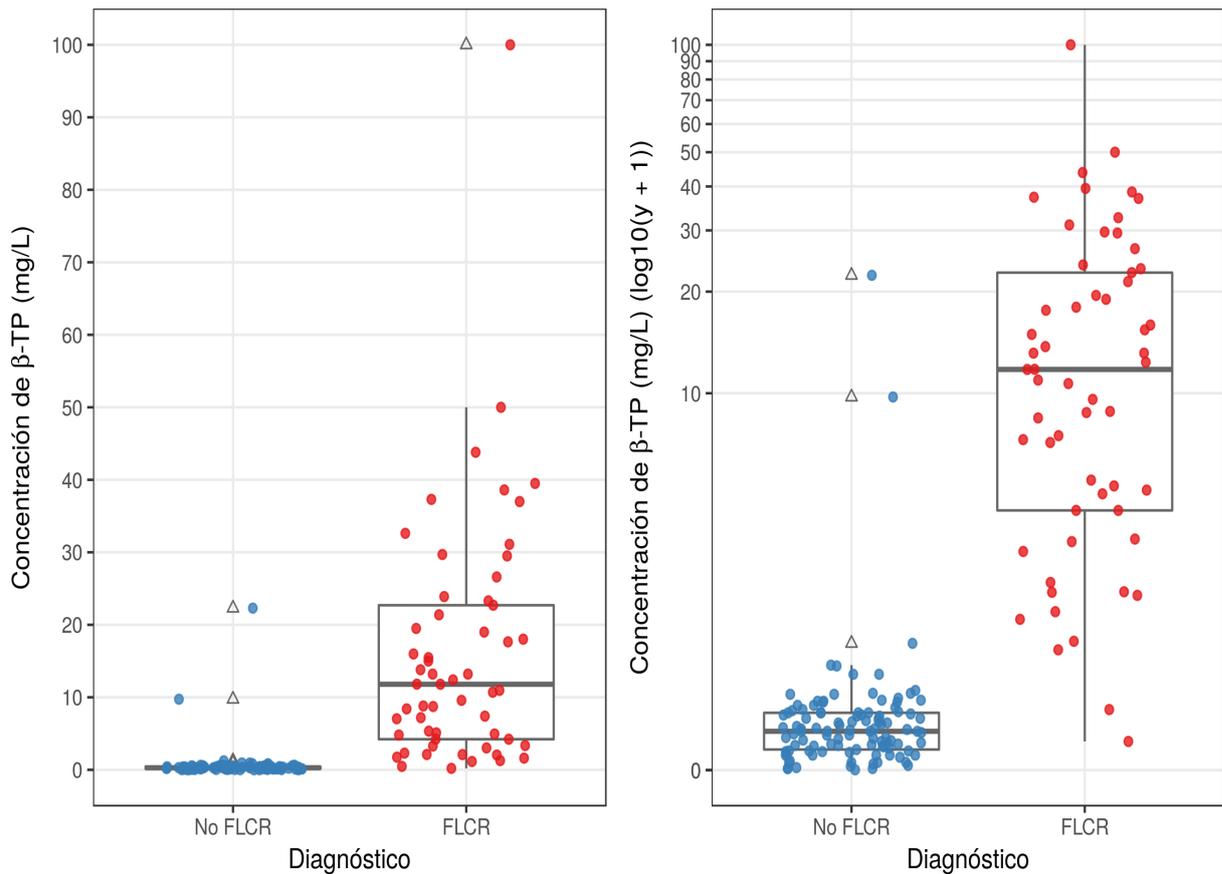


Figura 23: Boxplot de las concentraciones de β -TP según el diagnóstico general. Escala normal (izquierda) y logarítmica sumando uno (derecha).

4.2 ANÁLISIS ROC DE LA CONCENTRACIÓN DE β -TP

Los pacientes con diagnóstico positivo, es decir, en los que se ha considerado que hay presencia de una FLCR, poseen concentraciones de β -TP superiores (media 16.07 mg/L; desviación estándar 16.94) que los pacientes con diagnóstico negativo, es decir, que no presentan una FLCR (media 0.61 mg/L; desviación estándar 2.34).

La curva obtenida con el análisis ROC para la determinación de las características diagnósticas de la β -TP en la detección de las FLCRs se muestra en la figura 24.

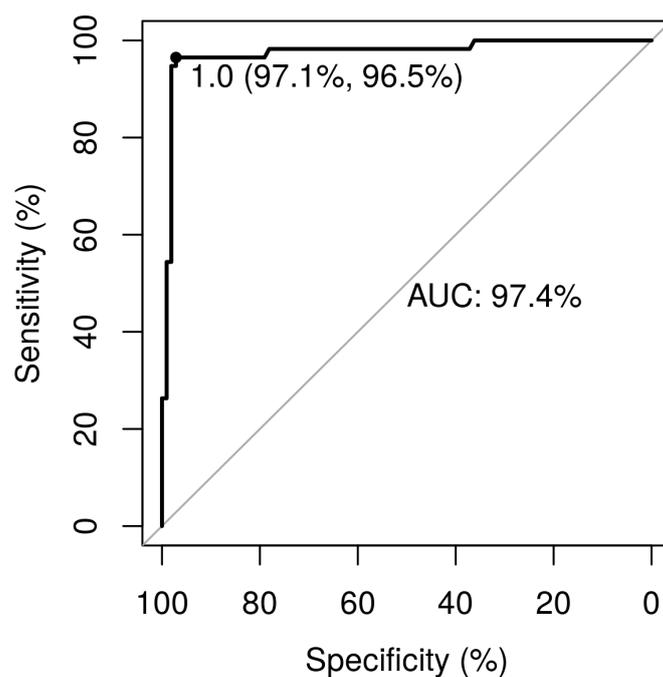


Figura 24. Curva ROC de la concentración de β -TP según el diagnóstico.

Podemos observar que se obtiene un área bajo la curva (AUC) de 0.974, por lo que la concentración de β -TP se considera un discriminante excelente del diagnóstico. Cuando aplicamos el análisis ROC, para la obtención del punto de corte óptimo, encontramos una concentración de β -TP de 1 mg/L.

A continuación, se calcula la tabla de confusión (tabla 6) utilizando el valor de 1 mg/L como el de corte.

	Diagnóstico negativo	Diagnóstico positivo	
β - TP < 1 mg/L	102	2	104
β - TP \geq 1 mg/L	3	55	58
Total	105	57	162

Tabla 6. Tabla de confusión estableciendo el valor de 1 mg/L como el de corte

Se puede observar que, estableciendo este punto de corte, sólo se falla al clasificar a 5 sujetos. A continuación, se representa gráficamente (figura 25) la concentración de β -

TP según el diagnóstico general a escala normal (izquierda) y logarítmica (derecha). En ambos gráficos se añade la recta horizontal con el valor 1 mg/L.

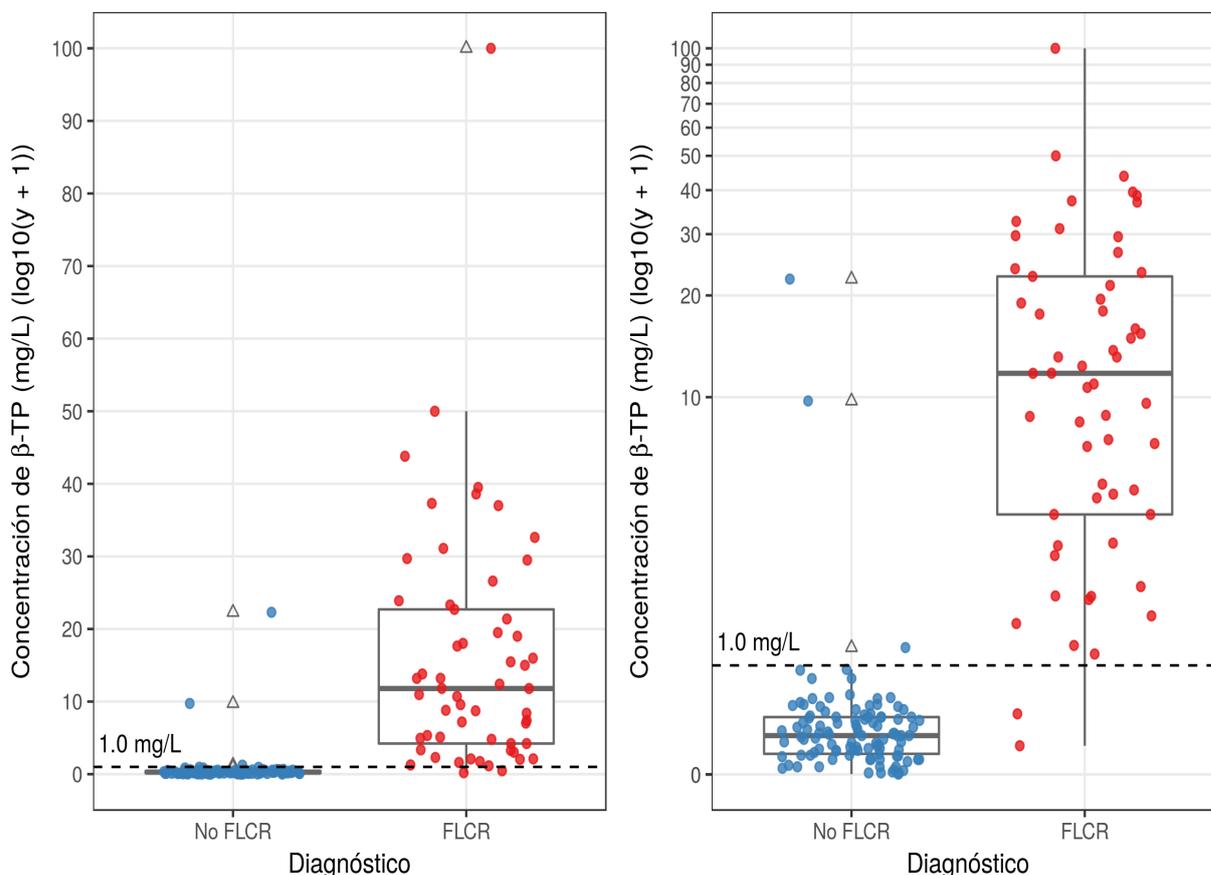


Figura 25: Boxplot de las concentraciones de β -TP según el diagnóstico. Escala normal (izquierda) y logarítmica sumando uno (derecha). En ambas se añade la recta horizontal con el valor de 1 mg/L.

Como podemos observar en la figura 25, en 3 de los sujetos del estudio con sospecha de presentar una FLCR se obtiene una concentración de β -TP por encima del punto de corte óptimo establecido (1 mg/L), siendo el diagnóstico establecido para estos sujetos negativo (puntos azules), lo que corresponde a 3 casos falsos positivos. En 2 de los sujetos con sospecha de presentar una FLCR y diagnóstico general positivo (puntos rojos), se obtiene un valor de concentración de β -TP por debajo del punto de corte óptimo establecido (1 mg/L), lo que corresponde a 2 casos falsos negativos.

Con este punto de corte, se obtiene una sensibilidad para el test del 96.5%, y una especificidad del 97.1%. El VPP de la β -TP para la detección de una FLCR es del 94.8%

mientras que el VPN de la β -TP para excluir una FLCR es del 98.1%. Estableciendo este punto de corte, se obtiene que la eficacia del test para el diagnóstico de una FLCR, es del 97% (95% CI 92.9-98.9).

4.3 ANÁLISIS DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN

Las técnicas de imagen que se han realizado con mayor frecuencia han sido la TC y la RNM. La TC se ha realizado a 128 sujetos de los 162 sujetos con sospecha de presentar una FLCR siendo positiva en 47 sujetos, lo que representa el 36.7% de las TC realizadas; y negativa en 81 sujetos, lo que supone el 63.3% de las pruebas realizadas.

A continuación, se calcula la tabla de confusión de esta técnica de imagen frente al diagnóstico general (tabla 7).

	Diagnóstico negativo	Diagnóstico positivo	
TC negativa	73	8	81
TC positiva	1	46	47
Total	74	54	128

Tabla 7. Tabla de confusión entre la TC y el diagnóstico general.

Como se puede observar en la tabla 7, la TC falla al clasificar a 9 sujetos, siendo 8 casos falsos negativos y 1 caso falso positivo. Con estos resultados se obtiene una sensibilidad para esta técnica del 85.2% y una especificidad del 98.6%. El VPP de la TC para la detección de la FLCR es del 97.9% mientras que el VPN de la TC para excluir una FLCR es del 90.1%. Por lo tanto, se obtiene que la eficacia diagnóstica de esta técnica de imagen para el diagnóstico de una FLCR es del 93% (95% CI 87.1- 96.7).

La RNM se ha realizado a 35 de los 162 sujetos con sospecha de presentar una FLCR siendo positiva en 12 pacientes, lo que representa el 34.3% del total de RNM realizadas, y negativa en 23 sujetos, lo que representa el 65.7% del total de RNM realizadas.

A continuación, se calcula la tabla de confusión de la RNM frente al diagnóstico general (tabla 8).

	Diagnóstico negativo	Diagnóstico positivo	
RNM negativa	15	8	23
RNM positiva	1	11	12
Total	16	19	35

Tabla 8. Tabla de confusión entre la RNM y el diagnóstico general.

Como se puede observar en la tabla 8, la RNM falla al clasificar a 9 sujetos, siendo 8 casos falsos negativos y un caso falso positivo. Con estos resultados se obtiene una sensibilidad para esta técnica del 57.9% y una especificidad del 93.7%. El VPP de la RNM para la detección de la FLCR es del 91.7% mientras que el VPN de la RNM para excluir una FLCR es del 65.2%. Por lo tanto, se obtiene que la eficacia de esta técnica de imagen para el diagnóstico de una FLCR, es del 74% (95% CI 56.7- 87.5).

4.4 ESTADÍSTICA COMPARATIVA DE LAS CONCENTRACIONES DE β -TP ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

4.4.1 COMPARATIVA DE LA CONCENTRACIÓN DE β -TP ENTRE LOS SUJETOS CON DIAGNÓSTICO POSITIVO Y NEGATIVO PARA LA PRESENCIA DE UNA FLCR

Al comparar las concentraciones de β -TP entre los sujetos con diagnóstico positivo para la presencia de una FLCR (media 16.07 mg/L; desviación estándar 16.94) y los sujetos con diagnóstico negativo para la presencia de una FLCR (media 0.61 mg/L; desviación estándar 2.34) encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) como se puede observar en la figura 26.

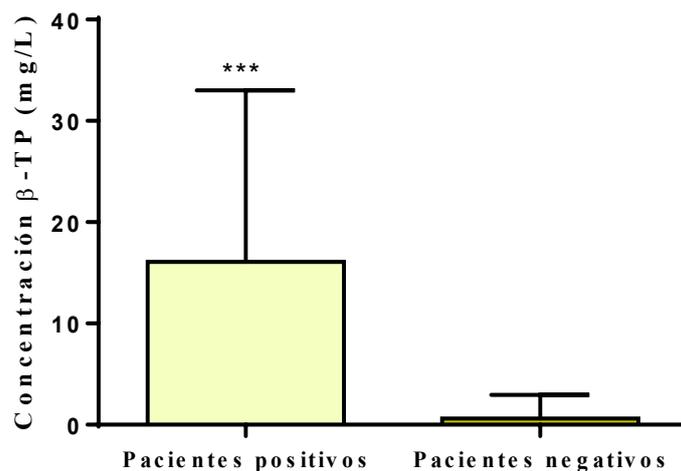


Figura 26. Concentración de β -TP en pacientes positivos y negativos. Los datos se expresan como la media \pm SD. *** $p < 0.001$ vs pacientes negativos.

4.4.2 COMPARATIVA DE LA CONCENTRACIÓN DE β -TP ENTRE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO POSITIVO Y EL GRUPO CONTROL DE MUESTRAS DE LCR DE PACIENTES SANOS

Al comparar las concentraciones de β -TP entre los sujetos con diagnóstico positivo para la presencia de FLCR (media 16.07 mg/L; desviación estándar 16.94) y el grupo control de muestras de LCR de pacientes sanos (media 18.53 mg/L; desviación estándar 10.52) no se observan diferencias significativas ($p = 0.631$) (figura 27).

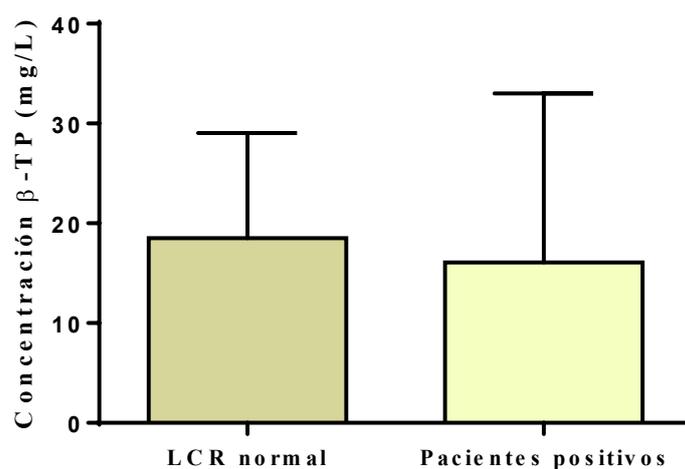


Figura 27. Concentración de β -TP en pacientes positivos y grupo control de LCR normal. Los datos se expresan como la media \pm SD.

4.4.3 COMPARATIVA DE LA CONCENTRACIÓN DE β -TP ENTRE LOS SUJETOS CON DIAGNÓSTICO NEGATIVO Y EL GRUPO CONTROL DE SUJETOS VOLUNTARIOS SANOS

Al comparar las concentraciones de β -TP entre los sujetos con diagnóstico negativo para la presencia de FLCR (media 0.61 mg/L; desviación estándar 2.34) y el grupo control de sujetos sanos (media 0.33 mg/L; desviación estándar 0.12) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0.546$) como se puede observar en la figura 28.

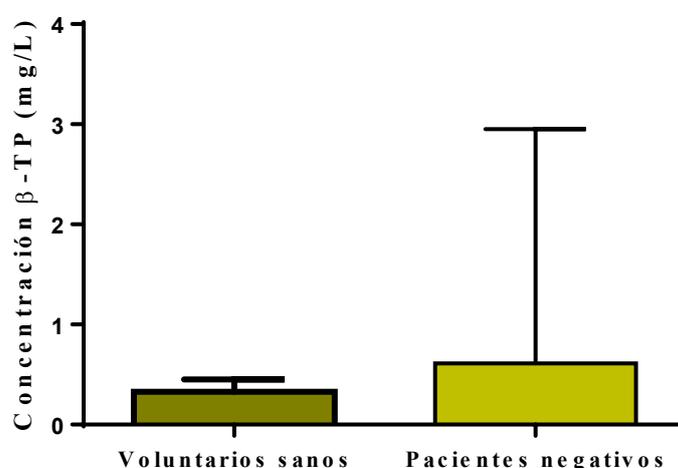


Figura 28. Concentración de β -TP en pacientes negativos y grupo control de pacientes voluntarios sanos. Los datos se expresan como la media \pm SD.

4.4.4 COMPARATIVA DE LA CONCENTRACIÓN DE β -TP ENTRE LOS SUJETOS CON DIAGNÓSTICO NEGATIVO Y EL GRUPO CONTROL DE MUESTRAS DE LCR NORMAL

Al comparar las concentraciones de β -TP entre los sujetos con diagnóstico negativo (media 0.61 mg/L; desviación estándar 2.34) y las del grupo control de muestras de LCR normal (media 18.53 mg/L; desviación estándar 10.52) encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) como se puede observar en la figura 29.

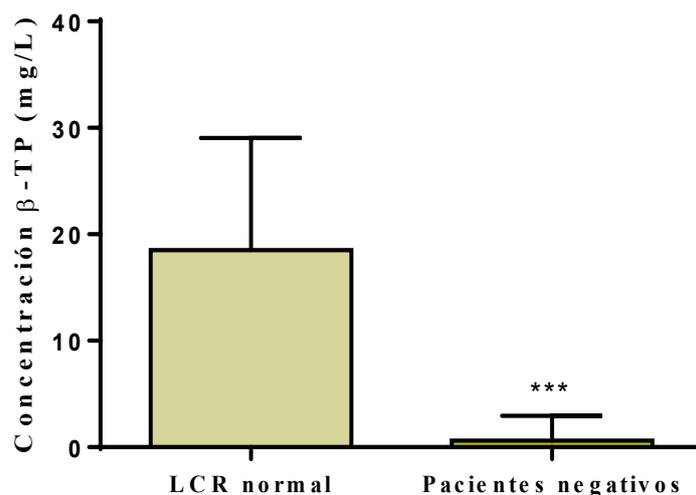


Figura 29. Concentración de β -TP en pacientes negativos y grupo control de LCR normal. Los datos se expresan como la media \pm SD. *** $p < 0.001$ vs LCR normal.

4.4.5 COMPARATIVA DE LA CONCENTRACIÓN DE β -TP ENTRE LOS SUJETOS CON DIAGNÓSTICO POSITIVO Y EL GRUPO CONTROL DE VOLUNTARIOS SANOS

Al comparar las concentraciones de β -TP entre las muestras de los sujetos con diagnóstico positivo (media 16.07 mg/L; desviación estándar 16.94) con las del grupo control de voluntarios sanos (media 0.33 mg/L; desviación estándar 0.12) encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (figura 30).

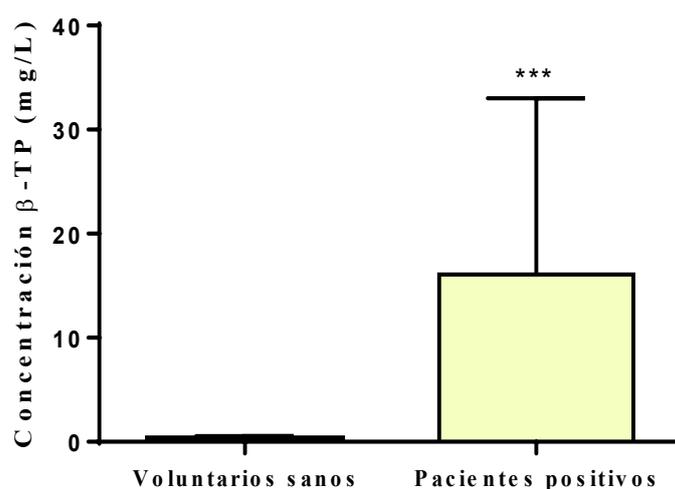


Figura 30. Concentración de β -TP en pacientes negativos y grupo control de LCR. Los datos se expresan como la media \pm SD normal *** $p < 0.001$ vs pacientes sanos.

4.5 ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON MÁS DE UNA DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIÓN DE β -TP EN SN

Como se ha descrito previamente, a 21 de los 162 pacientes incluidos en el estudio por presentar sospecha de la presencia de una FLCR se ha realizado más de una determinación de β -TP en SN con la finalidad de hacer un seguimiento clínico de los mismos.

En la tabla 9 que se muestra a continuación aparecen los valores de las concentraciones de β -TP para cada uno de dichos pacientes, el tratamiento, manejo y seguimiento realizado a cada uno de ellos. El diagnóstico establecido en el seguimiento de los pacientes se ha basado en la anamnesis, exploración clínica, exploraciones complementarias y evolución tras el tratamiento quirúrgico o conservador.

Como se puede observar en la tabla 9, en los casos en los que había inicialmente un valor de concentración de β -TP positivo (casos 2-4, 7, 9, 10, 12, 13-17, 20 y 21) según el punto de corte establecido en este estudio (β -TP \geq 1 mg/L), el diagnóstico general es positivo y observamos que la concentración de la β -TP se negativiza (β -TP $<$ 1 mg/L) después del tratamiento (conservador o quirúrgico), coincidiendo con el diagnóstico general negativo después de haber realizado dicho tratamiento.

En los casos 1, 5 y 18, el valor de la β -TP obtenido tras el tratamiento quirúrgico es positivo según nuestro punto de corte (β -TP \geq 1 mg/L), lo que implica la persistencia de la FLCR que coincide con el diagnóstico general positivo que indica la persistencia de la misma. En estos tres casos el valor de β -TP se negativiza (β -TP $<$ 1 mg/L) tras el segundo tratamiento quirúrgico al igual que se establece el diagnóstico general negativo de FLCR tras esta segunda intervención quirúrgica.

En los casos 6 y 19, en los que el valor de concentración de β -TP inicial es negativo según nuestro punto de corte (β -TP $<$ 1 mg/L) coincidiendo con el diagnóstico general negativo, hay una segunda determinación de β -TP positiva (β -TP \geq 1 mg/L) que coincide con el diagnóstico general positivo para la presencia de una FLCR. En estos casos el valor de β -TP se negativiza (β -TP $<$ 1 mg/L) tras llevar a cabo un tratamiento quirúrgico coincidiendo con el diagnóstico general negativo para la presencia de FLCR.

Caso	Concentración β -TP inicial (mg/L)		Diagnóstico general	Tratamiento	Concentración β -TP post-tratamiento (mg/L)		Diagnóstico/seguimiento	Concentración β -TP post-tratamiento (mg/L)	Diagnóstico general
	FNI	FND			FNI	FND			
1	FNI 5.1	FND 2.95	FLCR	Cirugía	13.8		FLCR Cirugía	0.47	No FLCR
2	FNI 4.22	FND 1.8	FLCR	Cirugía	0.82		No FLCR		
3	2.3		FLCR	Conservador	0.13		No FLCR		
4	FNI 26.6	FND 27.8	FLCR	Cirugía	0.20		No FLCR		
5	FNI 39	FND 37.2	FLCR	Cirugía	40		Meningitis FLCR Cirugía	0.12	No FLCR
6	FNI 0.42	FND 0.19	No FLCR	Conservador	FNI 39.91	FND 25.33	FLCR Cirugía	0.16	No FLCR
7	FNI 5.33	FND 6.18	FLCR	Cirugía	0.31				
8			FLCR	Cirugía	2.55		FLCR Cirugía	0.19	No FLCR
9	FNI 12.5	FND 1.59	FLCR	Conservador	0.22		No FLCR		
10	38.2		FLCR	Cirugía	FNI 0.1	FND 0.1	No FLCR		
11			FLCR	Cirugía	0.46		No FLCR		
12	31.1		FLCR	Conservador	FNI 0.22	FND 0.19	No FLCR		
13	1.24		FLCR	Cirugía	FNI 0.29	FND 0.17	No FLCR		
14	3.28		FLCR	Conservador	0.21		No FLCR		
15	3.02		FLCR	Conservador	0.11		No FLCR		
16	11.8		FLCR	Conservador	0.23		No FLCR		
17	1.24		FLCR	Conservador	2.3		FLCR Cirugía	0.35	No FLCR
18	2.04		FLCR	Cirugía	13.8		FLCR Cirugía	0.37	No FLCR
19	0.51		No FLCR	No tratamiento	5.2		FLCR Conservador	0.24	No FLCR
20	18.02		FLCR	Cirugía	FNI 0.28	FND 0.14	No FLCR		
21	10.96		FLCR	Conservador	FNI 0.15	FND 0.14	No FLCR		

Tabla 9. Concentraciones de β -TP en pacientes con más de una determinación de β -TP y seguimiento realizado. FNI (fosa nasal izquierda), FND (fosa nasal derecha).

En el caso 8 no se ha encontrado un valor inicial de concentración de β -TP y se observa que, tras el tratamiento quirúrgico de la FLCR, el valor de la β -TP sigue siendo

positivo (β -TP \geq 1 mg/L) coincidiendo con el diagnóstico general positivo de FLCR. El valor de β -TP se negativiza (β -TP $<$ 1 mg/L) tras un segundo tratamiento quirúrgico coincidiendo con el diagnóstico general negativo.

Al igual que en el caso 8, en el caso 11 no se ha encontrado un valor inicial de concentración de β -TP y se observa que, tras el tratamiento quirúrgico de la FLCR el valor de la β -TP se negativiza (β -TP $<$ 1 mg/L), coincidiendo con el diagnóstico general negativo para la presencia de una FLCR.

4.6 EFECTO EN LA CONCENTRACIÓN DE β -TP DEL USO DE TORUNDAS PARA LA RECOGIDA DE MUESTRAS EN PACIENTES CON RINORREA

Como se ha descrito previamente, se han recogido 3 pools de LCR sin alteraciones y se han diluido con suero fisiológico al 30%, 10%, 5% y 1%. Posteriormente, se han impregnado 2 ml de cada dilución sobre torundas Mondomed[®] estériles de 80x15x30 mm durante 30 minutos. Posteriormente se han centrifugado durante 10 minutos a 2500 r.p.m y se ha medido la concentración de β -TP en cada pool y en cada líquido extraído mediante nefelometría utilizando un nefelómetro BN ProSpec[®] (Dade Behring).

En la tabla 10 se muestran las concentraciones de β -TP para cada una de las diluciones con suero fisiológico en los 3 pools de LCR previa y posteriormente al centrifugado de las torundas. Como se observa en dicha tabla, se obtiene un aumento en la concentración de β -TP después de centrifugar la torunda en cualquiera de los 3 pools y a cualquier dilución de LCR con suero fisiológico.

El mayor aumento de concentración de β -TP se ha producido en el pool 1 sin dilución (34.03%) y el menor aumento en el pool 2 diluido al 30% (8.31%). Además, se puede observar que la recuperación media (aumento en la concentración de β -TP después de centrifugar la torunda) no es proporcional al grado de dilución del pool de LCR.

LCR	POOL 1			POOL 2			POOL 3			RECUPERACIÓN MEDIA
	PRE mg/L	POST mg/L	RECUP. %	PRE mg/L	POST mg/L	RECUP. %	PRE mg/L	POST mg/L	RECUP. %	
100%	14.40	19.30	134.03	11.20	12.40	110.71	12.00	13.20	110.00	118.25
30%	4.39	5.07	115.49	3.37	3.65	108.31	3.49	4.20	120.34	114.71
10%	1.37	1.63	118.98	1.11	1.21	109.01	1.07	1.17	109.35	112.45
5%	0.64	0.78	123.47	0.56	0.65	115.81	0.50	0.59	118.24	119.17
1%	0.09	0.12	128.48	0.08	0.12	149.25	0.06	0.07	124.32	134.02

Tabla 10. Concentraciones de β -TP para cada una de las diluciones en los 3 pools de LCR.

Por lo tanto, tras el análisis de estos resultados, podemos afirmar que el proceso de empapado y centrifugado de la torunda conduce a resultados más elevados. La recogida de muestras nasales mediante torunda produce un aumento en la concentración de β -TP entre un 8% y un 34%. También podemos observar que el grado de dilución de las muestras no influye en el porcentaje de concentración de la β -TP y que incluso a diluciones al 1% de LCR es posible detectar concentraciones de β -TP.

4.7 INFLUENCIA DE LA PRESENCIA DE SANGRE EN LA MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE β -TP EN SN

Como se ha descrito previamente, se ha estudiado el efecto de la presencia de sangre en la concentración de β -TP en muestras de SN y LCR. En la tabla 11 se muestran el pool de SN y el pool de LCR que se han contaminado con un pool de sangre en diluciones seriadas de 1/2 a 1/1024. A cada una de las diluciones se le ha determinado la concentración de β -TP.

Las concentraciones de β -TP obtenidas han sido: 0.53 mg/L en el pool de sangre (suero), de 0.12 mg/L en el pool de SN y 6.97 mg/L en el pool de LCR. Como se puede observar en la tabla 11, la presencia de sangre influye sobre la concentración de β -TP a partir de una dilución de 1/4 en SN (0.29 mg/L frente a 0.12 mg/L) y de 1/16 en LCR (6.60 frente a 6.97 mg/L). Por lo tanto, la influencia de la sangre es mayor en las muestras

de LCR que en las de SN debido a que la diferencia de concentración de β -TP entre LCR y sangre es mayor. No obstante, esta influencia no afecta a valores críticos para diferenciar LCR de SN (concentración de β -TP superiores a 1 mg/L se considera presencia de LCR e inferiores se considera ausencia de LCR en SN).

DILUCIÓN CON SANGRE	CONCENTRACIÓN B-TP (mg/L)	
	SN	LCR
SANGRE	0.53	0.88
1/2	0.29	4.76
1/4	0.14	6.26
1/8	0.15	6.60
1/16	0.11	7.42
1/32	0.13	7.04
1/64	0,12	7.46
1/128	0,12	7.00
1/256	0,12	7.12
1/512	0,12	6.97
1/1024	0,12	6.42
FLUIDO	0,12	6.97

Tabla 11. Concentración de β -TP del pool de SN y LCR contaminadas con diluciones seriadas de un pool de sangre.

5. DISCUSIÓN

La rinorrea de LCR es el resultado de la anómala comunicación entre el espacio subaracnoideo y la cavidad nasosinusal. Se puede producir como resultado de un traumatismo en la base del cráneo, como consecuencia de una CENS, tras procedimientos neuroquirúrgicos, o tener una etiología idiopática. Las fistulas nasales de LCR constituyen una entidad con potenciales riesgos y complicaciones. El diagnóstico agudo y preciso de esta entidad es crítico para evitar complicaciones potencialmente mortales, fundamentalmente la meningitis derivada de infecciones ascendentes. Uno de los pasos más importantes en el manejo de esta patología es conseguir el diagnóstico fiable de la existencia de una fistula nasal de LCR por lo que en la actualidad hay un estímulo constante para conseguir el test diagnóstico más eficaz. A pesar de que hay descritas diferentes modalidades diagnósticas para la confirmación y localización de una FLCR, hay una gran variabilidad en sus beneficios, riesgos y costes por lo que en la actualidad no existe un método diagnóstico considerado como el “gold standard” para confirmar la presencia o ausencia de una FLCR (Oakley et al., 2016).

Todo paciente que presenta una lesión dural o una FLCR precisa de un método diagnóstico que permita detectar o excluir la presencia de la misma. En este contexto, es esencial diagnosticar tanto las lesiones dures amplias como las fistulas ocultas para minimizar el riesgo de una meningitis ascendente (Meco y Oberascher, 2004). Las pruebas de imagen han demostrado su utilidad en el diagnóstico y localización de esta patología, sin embargo, en muchas ocasiones se trata de técnicas invasivas para el paciente con un alto coste y duración y asociadas a complicaciones.

Dada esta problemática, los métodos de laboratorio que analizan la composición de las SN del paciente para detectar la presencia de LCR presentan, entre otras, la ventaja de ser técnicas no invasivas para el paciente. Dichos métodos de laboratorio se basan en la medida de proteínas específicas del LCR en las secreciones recolectadas de la cavidad nasosinusal. La detección de glucosa en el LCR mediante tiras reactivas ha sido considerada tradicionalmente una opción diagnóstica rápida, con una metodología fácil de llevar a cabo y una aplicabilidad muy amplia. Sin embargo, no se recomienda como test diagnóstico para confirmar una FLCR debido a que presenta una pobre sensibilidad y especificidad (Abuabara, 2007; Chan et al., 2004; García-Callejo et al., 2016). Al tratarse de una técnica accesible y de fácil manejo algunos autores no descartan su determinación en un protocolo rápido de identificación de fistulas, aunque destacan que

no puede utilizarse como método diagnóstico único y que la ausencia de glucosa en las muestras estudiadas no puede excluir la presencia de una FLCR (Baker et al., 2005; Chan et al., 2004).

Las dos proteínas que con mayor frecuencia se determinan en la actualidad para detectar la presencia de LCR en secreciones son la β_2 -trf, detectada utilizando métodos como el isoelectroenfoco o los que combinan la electroforesis con la inmunotransferencia o la inmunofijación, y la β -TP medida mediante inmunonefelometría (Bachmann, Petereit, et al., 2002; Bachmann-Harildstad, 2008; Gorogh et al., 2005; Warnecke et al., 2004). Ambos test presentan las ventajas de no ser invasivos, de estar exentos de complicaciones y de asociar una gran facilidad para obtener las muestras incluso en el caso de pacientes comatosos. Además, ambas proteínas son muy estables fuera del organismo por lo que puede diferirse su análisis en caso de que no haya disponibilidad de la técnica analítica en el centro sanitario (García-Callejo et al., 2016).

Sin embargo, a pesar de que el test cualitativo para la determinación de la β_2 -trf ha demostrado su valor durante décadas, estudios recientes destacan las ventajas del test cuantitativo de la β -TP frente al de la β_2 -trf (Sanders et al., 2004). El test de determinación de la β -TP presenta igual especificidad, pero mayor sensibilidad que el de la β_2 -trf (Arrer et al., 2002; McCudden et al., 2013; Risch et al., 2005). La metodología que permite la determinación cuantitativa de la β -TP es más sencilla y más rápida (15 min frente a las 2.5 h – 4.5 h que precisa la determinación de la β_2 -trf) y la técnica está automatizada, por lo que no precisa personal experimentado para la interpretación de los resultados como en el caso de la β_2 -trf (Meco et al., 2003). Además el nefelómetro, equipo empleado para la determinación cuantitativa de la β -TP, está disponible en la mayoría de los centros hospitalarios, incluido nuestro hospital de referencia (HUVA), no siendo necesario el remitir las muestras a otros centros sanitarios como en el caso de la β_2 -trf (Meco et al., 2007).

Dada la gran utilidad que ha demostrado la determinación de la β -TP como parámetro de laboratorio específico y sensible para la detección de LCR en SN, encontramos que existe una gran variabilidad, según reflejan diferentes estudios, en el establecimiento de un punto de corte adecuado que discrimine la presencia o ausencia de LCR en las muestras de secreciones. Dichos puntos de corte varían de 0.25 mg/L a 6 mg/L según la bibliografía consultada, lo que implica un rango muy amplio de valores

(Bachmann-Harildstad, 2008; Risch et al., 2005; Sampaio et al., 2009; Arrer et al. 2002; Bachmann, Petereit, et al., 2002; Bernasconi et al.; Petereit et al., 2001; Reiber et al., 2003; Schnabel et al., 2004). Esta gran variabilidad se traduce en la necesidad que existe en la actualidad de encontrar un punto de corte adecuado y fiable para nuestra población que sirva como herramienta de screening y diagnóstico en pacientes con sospecha de una FLCR.

5.1 DISCUSIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE PROPUESTOS EN LA LITERATURA

Las primeros estudios que analizan la eficacia de la determinación de la β -TP mediante nefelometría, método empleado en la actualidad, fueron publicados en 2001 y 2002 (Petereit et al., 2001; Bachmann, Petereit, et al., 2002). En el primero, Petereit et al. (2001) estudian las secreciones de 100 pacientes con sospecha clínica de presentar licorrea y determinan las concentraciones de β -TP mediante el nuevo método nefelométrico que comparan con el método de referencia utilizado hasta el momento para la determinación de la β -TP, el electroinmunoensayo. También recogen los datos clínicos y hallazgos radiológicos y quirúrgicos de 52 de los pacientes que puedan ser sugestivos de la presencia de una FLCR para poder compararlos con los resultados de la β -TP. Estos autores proponen un punto de corte para la concentración de β -TP de 6 mg/L y obtienen una sensibilidad y especificidad para el método nefelométrico al compararlo con el método de referencia clásico del 92% y el 100%, respectivamente. Estos resultados de sensibilidad y especificidad obtenidos para la β -TP son confirmados al compararlos con la evaluación clínica de los pacientes (hallazgos clínicos, radiológicos y quirúrgicos) obteniéndose una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100%. Encontramos que el establecimiento de un punto de corte tan alto (6 mg/L) favorece la obtención de resultados falsos negativos. Estudios posteriores proponen puntos de corte más bajos que permiten la obtención de mejores resultados, pero consideramos que se trata de un primer estudio de trascendencia, en el que la determinación de la β -TP mediante el método nefelométrico anticipa resultados prometedores.

Bachmann, Petereit, et al. (2002) estudian las SN de 84 pacientes recogidas mediante taponamientos nasales de pacientes sometidos a CENS funcional rutinaria. Para

calcular los valores predictivos de la β -TP, comparan los resultados del test nefelométrico con los hallazgos clínicos y los derivados de las exploraciones complementarias realizadas a dichos pacientes que puedan sugerir la presencia de una FLCR. Teniendo en cuenta el punto de corte de 6 mg/L establecido en su estudio anterior (Petereit et al., 2001), encuentran que la especificidad y el VPP para la β -TP está cercano a 1 y la sensibilidad y el VPN del test es de 0.8 y 0.97, respectivamente. Se trata de un estudio con resultados válidos, aunque no parece que el diseño del estudio sea el correcto para establecer los valores predictivos de este test. El hecho de que los pacientes incluidos en el estudio sean aquellos que se someten a una cirugía endoscópica rutinaria y no pacientes con alta sospecha de presentar una FLCR oscurece los resultados de este estudio.

El mismo año, Arrer et al. (2002) calculan las concentraciones de β -TP en suero (n= 116), en SN (n=160) y en LCR (n=19) de pacientes sanos, de pacientes con sospecha de rinorrea de LCR (n=187) y de pacientes en hemodiálisis o con reducción de la filtración glomerular. Para establecer su punto de corte de 1.31 mg/L calculan el percentil 97.5 de la concentración de β -TP en las SN de pacientes sanos. Estos autores encuentran una sensibilidad y especificidad para el test del 100%. Consideramos que el planteamiento de este estudio para establecer el punto de corte para la β -TP que discrimine la presencia o no de LCR en las muestras no es el adecuado, ya que el objetivo del test es el de reconocer la rinorrea en pacientes que presentan signos y síntomas clínicos de una FLCR, y no el de excluir una FLCR en pacientes voluntarios sanos. Estos autores añaden que los pacientes con alteraciones de la función renal merecen estudios adicionales de modo que este punto de corte se puede aplicar en pacientes con β -TP en suero ≤ 1.27 mg/L (percentil 97.5 de la concentración de β -TP en suero del grupo control).

Posteriormente, Meco et al. (2003) tomando como punto de corte el propuesto por Arrer et al. (2002) de 1.31 mg/L, realizan la determinación de β -TP en SN, suero y LCR de pacientes sanos y en pacientes con reducción de la filtración glomerular y con meningitis bacteriana. Para evaluar la eficacia clínica de la determinación de la β -TP en secreciones, estudian a 53 pacientes con sospecha de rinorrea de LCR y determinan la β -TP y la β_2 -trf en las SN de estos pacientes. Además, en función de la etiología y los síntomas que presentan los pacientes, realizan diferentes técnicas complementarias (TC, RNM-cisternografía, endoscopia) para confirmar la presencia o no de una FLCR. Estos autores destacan las ventajas que presenta el test de la β -TP frente a la determinación de

la β_2 -trf y proponen que la determinación de la β -TP puede sustituir a la de la β_2 -trf como método de screening para el diagnóstico de las FLCRs. Como único inconveniente, encuentran que el test de la β -TP no puede ser empleado en pacientes con meningitis bacteriana o reducción de la filtración glomerular debido a que en estos casos se produce una disminución o un aumento de las concentraciones de β -TP en secreciones, respectivamente. Encontramos en este estudio la misma problemática que en el estudio publicado el año anterior por Arrer et al. (2002) que es la metodología para establecer el punto de corte de la β -TP que se basa en el cálculo del percentil 97.5 de la concentración de β -TP en las SN de pacientes sanos.

El mismo año, Reiber et al. (2003), analizan las concentraciones de β -TP en suero (n=132), SN (n=29) y LCR (n=132) de pacientes sanos y las comparan con las concentraciones en SN de 20 pacientes con diagnóstico clínico confirmado de presentar una fístula nasal de LCR. Para establecer el punto de corte que permite detectar la presencia de rinorrea de LCR escogen el valor más bajo de β -TP de los pacientes con fístula nasal de LCR confirmada y obtienen un valor de 0.35 mg/L con el que alcanzan una sensibilidad y especificidad del 100%. Uno de los inconvenientes que presenta este estudio, es que los autores no explican cómo se llega al diagnóstico de rinorrea de LCR en los 20 casos que definen como pacientes con rinorrea de LCR confirmada los cuales incluyen para establecer su punto de corte. Además, el inconveniente principal es que el punto de corte que proponen se encuentra por debajo de la media de la concentración de β -TP en suero (0.59 mg/L). Consideramos que este punto de corte tan bajo plantea una problemática. En muchos casos las muestras de SN están contaminadas con sangre debido a que la causa más frecuente de una FLCr es la traumática. Cuando una muestra nasal se encuentra contaminada con sangre o suero, el valor de la β -TP en las muestras de SN se verá aumentado mientras que en las muestras de LCR el valor de la β -TP estará disminuido. Un punto de corte de 0.35 mg/L solamente estaría justificado en el caso de muestras no contaminadas con sangre. Consideramos que un punto de corte que se encuentre por debajo del valor medio de la concentración de β -TP en suero no debe ser universalmente recomendado. Por otra parte, este punto de corte bajo genera mayor número de casos falsos positivos por lo que sorprende que los autores no encuentren ningún resultado falso positivo. Consideramos que es preferible tener un paciente con un resultado falso negativo que un paciente con un resultado falso positivo. El paciente con un resultado negativo en el que persista la sospecha de presentar una FLCr, puede ser

investigado de nuevo con métodos no invasivos (incluso repetir la determinación de β -TP en SN dada su fácil repetitividad y ausencia de complicaciones). En cambio, un paciente con un resultado positivo puede ser sometido a un tratamiento agresivo dado el potencial riesgo que presenta.

Schnabel et al. (2004) determinan la β -TP y la β_2 -trf en las SN de 7 voluntarios sanos y en pacientes con sospecha de rinoliquorrea (n=22), otoliquorrea (n=2) y de fistulas subcutáneas y transcutáneas (n=2). Confirman la presencia de una FLCR en 13 de los 26 pacientes incluidos en el estudio mediante el análisis de los síntomas clínicos, pruebas de imagen (TC y cisternografía con radionúclidos) o los hallazgos intraoperatorios. Estos autores proponen un punto de corte de 1 mg/L, con el que consiguen una sensibilidad y especificidad del 100%. Los autores destacan que el método de detección de β_2 -trf es más laborioso, más duradero y requiere múltiples pasos más complicados, mientras que la determinación de β -TP es más rápida y fácil de realizar. Consideramos que el punto de corte propuesto por estos autores, similar al obtenido en nuestro estudio, es correcto. Como inconveniente a este estudio, encontramos que la muestra de pacientes (n=26) incluidos es escasa y no es representativa de todos los pacientes con una FLCR.

Risch et al. (2005) publican un artículo de gran trascendencia clínica. Analizan las SN, secreciones óticas y de heridas neuroquirúrgicas de 105 pacientes en las que hacen una determinación de β -TP y β_2 -trf y estudian si la determinación de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero aporta algún valor diagnóstico adicional en la evaluación de las FLCRs como fue sugerido por Kleine et al. (2000) en un estudio realizado in vitro. Además, recogen los datos clínicos y pruebas diagnósticas realizadas a los pacientes que permitan establecer o descartar el diagnóstico de una FLCR. Estos autores proponen un punto de corte de 1.1 mg/L para secreciones que calculan mediante el análisis de la curva ROC. Con este punto de corte, la sensibilidad es del 93% y la especificidad del 100%, con un VPP para la detección de la FLCR del 100% y un VPN para la exclusión de la FLCR del 98%. Para poder alcanzar un VPN del 100% que excluya la FLCR, proponen que el punto de corte debe ser de 0.68 mg/L con el que se alcanzaría una sensibilidad del 100% a cambio de una disminución en la especificidad del test (91%) y del VPP para la detección de la FLCR (78%). El punto de corte propuesto por Reiber et al. (2003) de 0.35 mg/L es incluso más bajo. Si aplicáramos el punto de corte propuesto por estos autores a los pacientes estudiados en este artículo o a los incluidos en los estudios de Arrer et al.

(2002) y Schnabel et al. (2004), se habrían alcanzado especificidades más bajas para la β -TP en secreciones, lo que se traduciría, como se ha comentado previamente, en un aumento de los resultados falsos positivos, lo que lleva asociado el aumento de técnicas diagnósticas y terapéuticas agresivas en pacientes sin FLCR. Risch et al. (2005) proponen además el cálculo de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero para detectar los pacientes con FLCR, y encuentran que los pacientes con FLCR presentan valores superiores en dicha proporción. Finalmente, proponen un algoritmo diagnóstico en el que aquellos pacientes que presenten una concentración de β -TP en secreciones entre 0.68 y 1.1 mg/L, se realice la determinación de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero. Si dicha proporción es mayor de 4.9, existe una alta posibilidad de la existencia de una FLCR, mientras que si dicho cociente es menor de 1 se puede descartar la presencia de una FLCR. Concluyen que, con su algoritmo diagnóstico, que incluye el cálculo de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero en aquellos pacientes con resultado de β -TP en secreciones en la zona gris (entre 0.68 y 1.1 mg/L), obtienen una sensibilidad del 93.2%, una especificidad del 96%, un VPP del 88.7% y un VPN del 97.7%. El punto de corte propuesto en este estudio de 1.11 mg/L se encuentra en el rango propuesto por Arrer et al. (2002) y Schnabel et al. (2004) y es integrado en el abordaje diagnóstico de FLCR sugerido por Bachmann-Harildstad (2008). Los pacientes que presentan una concentración de β -TP \geq 1.1 mg/L en secreciones, debido a la alta especificidad de este punto de corte, tienen una alta probabilidad de presentar una FLCR.

El estudio de Risch et al. (2005) es el primero en la literatura que determina el punto de corte de la β -TP en secreciones en un colectivo de pacientes con sospecha de FLCR mediante una herramienta estadística eficaz y fiable como es el análisis de la curva ROC. Como único inconveniente a este estudio, encontramos que no analiza las secreciones de pacientes sanos para poder compararlas con las de los pacientes con sospecha de FLCR. En los estudios de Schnabel et al. (2004) y Arrer et al. (2002), los autores encuentran que las concentraciones de β -TP en las SN de voluntarios sanos son inferiores a las encontradas en las SN con sospecha de presentar una FLCR.

Posteriormente, Bachmann-Harildstad (2008) realizan una revisión de la literatura publicada en relación a las características diagnósticas de la β -TP y la β_2 -trf. Para ello analizan 39 artículos publicados entre los años 1987 y 2007. Encuentran que ambos marcadores permiten un diagnóstico de laboratorio fiable de una FLCR pero que la β -TP

presenta importantes ventajas frente a la β_2 -trf al tratarse de una técnica automatizada, que precisa poco tiempo en su determinación, permite establecer resultados cuantitativos y es más barata. Destacan que el punto de corte para la concentración de β -TP de 1.1 mg/L establecido por Risch et al. (2005) proporciona los mejores resultados en sensibilidad y especificidad para este método diagnóstico publicados hasta el momento.

Un año más tarde, Sampaio et al. (2009) determinan la concentración de β -TP en SN de 16 pacientes con sospecha de presentar una FLCR, en las SN de 20 voluntarios sanos y en 20 muestras de LCR sin signos de inflamación de pacientes sanos. Para confirmar la presencia o ausencia de una FLCR, los pacientes con sospecha de FLCR son sometidos a una CENS con fluoresceína intraoperatoria como procedimiento gold estándar. Estos autores establecen el punto de corte para β -TP en SN entre 0.244 y 0.467 mg/L. Con este punto de corte obtienen una sensibilidad del test del 100%, una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 100%. Los autores destacan la importancia de comparar los resultados de la concentración de β -TP con los hallazgos quirúrgicos. Encuentran que todos los pacientes con sospecha de presentar una FLCR que posteriormente se confirma con la cirugía presentan concentraciones de β -TP por encima de 0.467 mg/L. Los pacientes con sospecha de presentar una FLCR que posteriormente no es confirmada con la cirugía presentaron valores por debajo de 0.244 mg/L. Estos autores atribuyen la obtención de un punto de corte más bajo que en estudios previos a que todas sus muestras están libres de contaminación por sangre. Encuentran que la variabilidad de puntos de corte descritos en la literatura se debe a la falta de estandarización en la recogida de muestras, incluyendo la posible contaminación o no con sangre.

Un estudio más reciente publicado por Bernasconi et al. (2017), incluye a 121 pacientes con sospecha de presentar una FLCR. Determinan la concentración de β -TP en SN y secreciones óticas de dichos pacientes. Siguiendo la metodología de Risch et al. (2005), analizan la clínica que presentan los pacientes junto a los hallazgos radiológicos o hallazgos intraoperatorios en el caso de que los presenten. Establecen así dos grupos de pacientes, un grupo en el que los hallazgos mencionados son sugestivos de la presencia de una FLCR y por lo tanto se consideran que la presentan; y otro grupo en el que los hallazgos en su historia clínica no son sugestivos de una FLCR por lo que se considera que no presentan una fístula. Estos autores establecen la sensibilidad, especificidad y el

punto de corte de la concentración de β -TP mediante el análisis de la curva ROC. Encuentran que estableciendo el punto de corte en 1.3 mg/L obtienen una sensibilidad y especificidad del 91.5% y del 97.7%, respectivamente, un VPP del 93.1% y un VPN del 97.2%. Si el punto de corte se establece en 0.7 mg/L la sensibilidad se ve incrementada (98.3%) y la especificidad se ve reducida (80.2%), el VPP es del 62.4% y el VPN del 99.3%.

Además, estos autores proponen el cálculo de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero para detectar los pacientes con una FLCR. Proponen que, en aquellos casos en los que la concentración de β -TP en secreciones se encuentre entre 0.7 y 1.3 mg/L, se realice la determinación de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero similar al algoritmo propuesto por Risch et al. (2005). Si dicho cociente es ≥ 2 es indicativo de la presencia de una FLCR y si es < 2 descarta la presencia de LCR en la secreción.

Finalmente, aplicando el algoritmo diagnóstico que proponen Bernasconi et al. (2017), que combina los puntos de corte absolutos de 0.7 y 1.3 mg/L y el cálculo de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero en los casos en los que la concentración de β -TP se encuentre en la zona gris (entre 0.70 y 1.30 mg/L), obtienen una sensibilidad del 98.3%, una especificidad del 96%, un VPP del 89.2% y un VPN del 99.4%.

Bernasconi et al. (2017), los cuales proponen un algoritmo diagnóstico similar al empleado por Risch et al. (2005), obtienen la misma especificidad (96%) que estos autores, pero mayor sensibilidad, 98.3% frente a un 93.2%. Los resultados obtenidos por Risch et al. (2005) y Bernasconi et al. (2017), en función de los diferentes puntos de corte, quedan reflejados en la tabla 12.

Interpretación punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
β -TP \geq 1.1 mg/L	93%	100%	100%	98%
β -TP \geq 0.68 mg/L	100%	91%	78%	100%
β -TP \geq 1.30 mg/L	91.5%	97.7%	93.1%	97.2%
β -TP \geq 0.7 mg/L	98.3%	80.2%	62.4%	99.3%
Algoritmo Risch et al. (2005)	93.2%	96%	88.7%	97.7%
Algoritmo Bernasconi et al. (2017)	98.3%	96%	89.2%	99.4%

Tabla 12. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la determinación de β -TP en función de los diferentes abordajes diagnósticos propuestos por Risch et al. (2005) y Bernasconi et al. (2017).

5.2 ANÁLISIS DE NUESTROS RESULTADOS

5.2.1 PUNTO DE CORTE ÓPTIMO DE LA β -TP EN SECRECIONES

El establecimiento de un punto de corte para la concentración de β -TP que discrimine la presencia de LCR en secreciones y que pueda ser adaptado universalmente ha sido un tema de debate en la última década. En la actualidad sigue siendo controvertido tomar la decisión de un límite óptimo para el diagnóstico de una FLCR. El objetivo principal de este trabajo ha sido el de validar los puntos de corte propuestos en la literatura y encontrar valores normales y puntos de corte adecuados para la población murciana.

Hasta el momento, el estudio llevado a cabo en 105 pacientes por Risch et al. (2005) ha generado un punto de corte óptimo para la β -TP de 1.1 mg/L con una excelente sensibilidad (93%) y especificidad (100%). Sin embargo, a pesar de disponer de datos bibliográficos que avalan la excelente herramienta diagnóstica que aporta el test de la β -

TP en el contexto clínico de la rinolicuorrea, consideramos necesario poder validar los datos que aporta la literatura.

Nuestro estudio pretende encontrar un punto de corte adecuado para la β -TP que se pueda aplicar a nuestra población, y validar dicho test diagnóstico con una muestra amplia de pacientes para poder utilizarlo de forma rutinaria en nuestro centro hospitalario. Para ello, este estudio incluye prospectivamente a 162 pacientes a los que se realiza la determinación de la β -TP en SN ante la sospecha de rinorrea de LCR.

Para poder valorar la eficacia de este test en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, es necesario hacer una comparación con el método diagnóstico que se haya utilizado en nuestro centro para la confirmación de la existencia de una FLCR. En la actualidad, como queda evidenciado en la literatura, no existe una prueba diagnóstica que se considere la “gold estándar” para la confirmación de una FLCR. La mayoría de los autores proponen el análisis de los datos clínicos del paciente, de las pruebas de imagen complementarias y de los hallazgos intraoperatorios en función de la situación clínica individual como herramienta diagnóstica para confirmar o descartar la presencia de una FLCR (Bachmann, Petereit, et al., 2002; Bernasconi et al., 2017; Meco et al., 2003; Risch et al., 2005). Otros estudios como el de Sampaio et al. (2009) utilizan como procedimiento “gold estándar” para confirmar la presencia de una FLCR la CENS con fluoresceína intraoperatoria. Sin embargo, no todos los pacientes que presentan rinorrea o antecedente que haga sospechar la presencia de una FLCR son sometidos a una intervención quirúrgica, ya que la posibilidad de un tratamiento conservador también está contemplada en estos pacientes.

En nuestro estudio se ha analizado la historia clínica de los pacientes teniendo en cuenta los siguientes datos: antecedentes personales y síntomas que puedan sugerir la presencia de una fístula nasal de LCR, pruebas de imagen complementarias realizadas y seguimiento realizado a los pacientes durante al menos 6 meses. Al no existir un protocolo en nuestro centro hospitalario acerca de las pruebas diagnósticas que hay que solicitar que nos permitan el diagnóstico de una FLCR en estos pacientes, se ha podido comprobar al revisar las historias clínicas que existe una gran variabilidad en las técnicas diagnósticas solicitadas a los pacientes. El análisis de la historia clínica de los pacientes es el que nos ha permitido confirmar si el paciente ha presentado o no una FLCR, de modo que hemos establecido dos grupos de pacientes: aquellos con un diagnóstico

positivo para la presencia de una FLCR y aquellos con diagnóstico negativo en los que se descarta la presencia de una FLCR.

Para establecer el punto de corte en nuestro estudio, hemos empleado una herramienta estadística de alta fiabilidad como es el análisis de la curva ROC. En la literatura, sólo hay dos estudios que hayan empleado esta metodología estadística para establecer el punto óptimo de corte de la β -TP para el diagnóstico de una FLCR (Bernasconi et al., 2017; Risch et al., 2005). Nuestro punto de corte óptimo para la determinación de β -TP en secreciones de 1 mg/L se encuentra en el rango propuesto por Arrer et al. (2002) (1.31 mg/L), Risch et al. (2005) (1.11 mg/L), Bernasconi et al. (2017) (1.3 mg/L) y coincide con el propuesto por Schnabel et al. (2004) (1 mg/L). Con este punto de corte óptimo de 1 mg/L obtenemos una sensibilidad del 96.5%, una especificidad del 97.1%, con un VPP para la detección de una FLCR del 94.8% y un VPN para excluir una FLCR del 98.1%. Consideramos que estos resultados nos permiten validar dicho punto de corte en nuestro centro hospitalario dado que obtenemos un discriminante excelente del diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad.

Hay que hacer mención a los resultados falsos positivos y falsos negativos que hemos obtenido en nuestro estudio. Los dos resultados falsos negativos que hemos obtenido (casos 51 y 58), se pueden atribuir a la dificultad que encontramos para realizar un diagnóstico correcto de las fístulas y lesiones durales, especialmente después de un traumatismo. Existe un grupo de pacientes en los que no hay una FLCR, pero presentan una lesión en la dura. En este grupo de pacientes hay hallazgos radiológicos, como puede ser la existencia de un neumoencéfalo, que pueden indicar la existencia de una lesión dural, pero la presencia de un coágulo de sangre, edema de mucosa, tejido cerebral herniado o fragmentos óseos pueden temporalmente cerrar dicha lesión. En estos casos, lógicamente, cualquier test diagnóstico que analice las SN va a resultar negativo ya que la fístula no está activa. Sin embargo, teniendo en cuenta las ventajas que presenta el test de la β -TP (no invasivo, sencillo, rápido, de bajo coste), existe la posibilidad de repetirlo varias veces en el caso en el que persista la sospecha clínica de una FLCR a pesar de un primer resultado del test de la β -TP negativo, evitando realizar al paciente pruebas más agresivas. Los dos casos falsos negativos de nuestro estudio cumplen estas características ya que presentan un antecedente traumático o quirúrgico (el 51 TCE y el 58 quirúrgico) y una prueba de imagen positiva (TC en ambos casos).

En relación a los resultados falsos positivos (3 casos), tenemos que hacer mención, en primer lugar, a las FLCRs que presentan un cierre espontáneo. El primer paciente con un resultado falso positivo (caso 19), presenta una concentración de β -TP en SN alta (22.3 mg/L). Dicho paciente tiene un antecedente quirúrgico de base de cráneo, refería clínica de rinorrea y la TC fue negativa. Este caso podemos atribuirlo a un cierre espontáneo de la fístula: el paciente presentó rinoliquorrea en el postoperatorio, como se evidencia en la determinación de β -TP de las SN recogidas en el taponamiento nasal, y posteriormente se puede haber producido un cierre espontáneo de la fístula, ya que se mantuvo una actitud expectante con el paciente y cedió la rinorrea. Al ceder la rinorrea y siendo la TC negativa se atribuyó a este paciente un diagnóstico negativo, aunque consideremos que dado el alto valor de la β -TP sea un verdadero positivo. El segundo resultado falso positivo (caso 162) presenta una β -TP de 1.24 mg/L. Este paciente presenta un antecedente quirúrgico, no refiere clínica, presenta una cisternografía por radionúclidos positiva y una TC y RNM negativas. Este caso puede tratarse de una fístula subclínica en el que la β -TP y la cisternografía son positivas evidenciando la fuga de LCR, pero la TC y RNM no han sido capaces de detectar el defecto en la base del cráneo. Dada la baja sensibilidad y alta tasa de falsos positivos que presenta la cisternografía al compararla con otros métodos diagnósticos (Eljamel et al., 1994; Hubbard et al., 1985; Stone et al., 1999), en dicho paciente se estableció un diagnóstico negativo basándose en la ausencia de clínica y los hallazgos de la TC y RNM. En el seguimiento del paciente no hay indicios de la persistencia de la fístula por lo que cabe esperar que hubo un cierre espontáneo de la misma. El tercer caso falso positivo (caso 27) presenta una β -TP alta (9.74 mg/L). El paciente no presenta antecedente traumático ni quirúrgico, solamente tiene clínica de rinorrea y una TC negativa. Este caso se puede explicar también por un cierre espontáneo y tratarse de una fístula espontánea en la que la TC no haya podido detectar el defecto óseo.

Sin embargo, a pesar de haber obtenido resultados falsos positivos y falsos negativos, consideramos que son escasos dado el amplio número de pacientes incluido en el estudio. Además, desde un punto de vista teórico, no cabe esperar la existencia de un método diagnóstico que alcance el 100% de sensibilidad y especificidad. Es esperable encontrar resultados falsos positivos y negativos con un método diagnóstico, ya que dicho método permite alcanzar resultados correctos positivos y negativos.

Por último, es de interés destacar la comparación que realizamos de las concentraciones de β -TP que presentan los pacientes incluidos en nuestro estudio con las concentraciones encontradas en las SN de voluntarios sanos y con las que presentan las muestras de LCR que hemos utilizado como controles. Echamos de menos que no se realice esta comparativa en el estudio de Risch et al. (2005) ya que dicha comparativa aporta datos que avalan la potencia diagnóstica del test de la β -TP. Otros autores como Schnabel et al. (2004) y Meco et al. (2003) sí que estudian las concentraciones de β -TP en SN de voluntarios sanos, y encuentran que éstas son más bajas que las que presentan los pacientes con sospecha de FLCR. En nuestro estudio, no existen diferencias estadísticamente significativas entre la media de las concentraciones de β -TP en las muestras nasales de los voluntarios sanos (0.33 mg/L) y la media de las concentraciones de los pacientes con diagnóstico negativo (0.61 mg/L). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la media de las concentraciones de β -TP en las muestras de LCR (18.53 mg/L) y la de los pacientes con diagnóstico positivo (16.07 mg/L). Asimismo, sí encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la media de las concentraciones de β -TP de los pacientes con diagnóstico positivo (16.07 mg/L) y la de los pacientes con diagnóstico negativo (0.61 mg/L); entre la media de las muestras nasales de los voluntarios sanos (0.33 mg/L) y la de los pacientes con diagnóstico positivo (16.07 mg/L) y entre las medias de las muestras de LCR (18.53 mg/L) y la de los pacientes con diagnóstico negativo (0.61 mg/L).

Para concluir, si comparamos los resultados que ofrece nuestro punto de corte de 1 mg/L con los obtenidos en los estudios de Risch et al. (2005) y Bernasconi et al. (2017) que quedan reflejados en la tabla 12, observamos que son equiparables. Consideramos que nuestro punto de corte ofrece resultados excelentes en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos sin la necesidad de establecer un algoritmo diagnóstico más complejo y, por lo tanto, se puede aplicar con alta fiabilidad a nuestra población.

5.2.2 ANÁLISIS DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN

Una vez que se ha confirmado la presencia de la FLCR, es fundamental realizar su localización para poder planear el tratamiento quirúrgico en el caso que sea necesario. Se han propuesto diversas técnicas de imagen con este propósito, incluyendo la TC de

alta resolución, la RNM, la RNM-cisternografía, la TC-cisternografía o la utilización de fluoresceína intratecal bajo visualización endoscópica. Sin embargo, en la actualidad, no está claro qué técnica o combinación de técnicas es más efectiva en relación a eficacia, seguridad para el paciente y coste. A pesar de que la TC de alta resolución es la principal técnica de imagen solicitada en la mayoría de los centros para la localización de la FLCR, otras técnicas mencionadas como la RNM-cisternografía o la TC-cisternografía permiten simultáneamente confirmar y localizar la fistula (Oakley et al., 2016).

En nuestro hospital (HUVA) y, por tanto, en nuestro estudio, las pruebas de imagen que se han solicitado con mayor frecuencia para la localización de las FLCRs han sido la TC (realizada a 128 pacientes) y la RNM (realizada a 35 pacientes). Se ha solicitado una TC-cisternografía a 3 pacientes y una RNM-cisternografía a 2 pacientes. Nuestros resultados muestran que la TC presenta mayor sensibilidad y especificidad, 85.2% y 98.6%, respectivamente, que la RNM, 57.9% y 93.7%, respectivamente, para la localización de la fistula.

La TC y la RNM son consideradas técnicas de imagen que permiten la localización de una FLCR, pero no la confirmación de la misma. Otras técnicas de imagen como la TC-cisternografía, la RNM-cisternografía o la utilización de fluoresceína intratecal bajo visualización endoscópica permiten simultáneamente la localización y confirmación de la fistula. Sin embargo, como se ha podido comprobar al revisar las historias clínicas de los pacientes incluidos en nuestro estudio, la TC-cisternografía y la RNM-cisternografía son técnicas de imagen que se han solicitado en pocas ocasiones dadas las posibles complicaciones que se derivan de la inyección intratecal de medios de contraste. Además, en nuestro centro, se dejó de emplear la fluoresceína intratecal debido a los problemas médico-legales que se derivan de su uso. Por este motivo es importante establecer un test diagnóstico fiable para confirmar o descartar la presencia de la fistula, siendo el test de la β -TP un excelente discriminante diagnóstico, como se ha podido observar al analizar los resultados de nuestro estudio.

Dado que no todos los pacientes van a ser sometidos a un tratamiento quirúrgico y, por tanto, no necesitan la localización exacta de la fistula, observamos que se han solicitado muchas técnicas de imagen (TC y RNM) a los pacientes estudiados, 163 en total.

Existe una gran variabilidad en los estudios publicados en relación a la eficacia de

la TC de alta resolución y la RNM para la localización de una FLCR. En relación a la TC de alta resolución, los estudios de Tahir et al. (2011) y Eljamel y Pidgeon (1995) muestran una sensibilidad baja para esta técnica de imagen, del 43% y 48%, respectivamente y una especificidad del 45% en ambos estudios. Dichos resultados son peores que los obtenidos en nuestro estudio, un 85.2% de sensibilidad y 98.6% de especificidad. Eljamel y Pidgeon (1995) afirman que la TC de alta resolución permite la localización de la fistula en un bajo porcentaje y sólo proporciona signos indirectos de la posible presencia de una fistula como un defecto en el hueso, un neumocéfalo, una fractura en la base del cráneo o un nivel líquido en los senos paranasales. Consideran que la presencia de un nivel hidroaéreo no es suficiente para establecer el diagnóstico de una FLCR, ya que la TC no permite diferenciar entre LCR, sangre, moco o pus en los senos paranasales.

Otros estudios ofrecen mejores resultados para la TC de alta resolución y proponen el uso de la TC de alta resolución como mejor técnica de imagen para la localización de una FLCR. Zapalac et al. (2002) encuentran para la TC de alta resolución una sensibilidad y precisión diagnóstica del 87%, siendo las encontradas en nuestro estudio similares, del 85.2% y 93%, respectivamente. Stone et al. (1999) encuentran que la TC de alta resolución presenta una precisión diagnóstica del 100%, ya que los 21 pacientes que someten a intervención quirúrgica para el cierre de la FLCR presentan un defecto en la base de cráneo localizado previamente en la TC. Otro estudio llevado a cabo por La Fata et al. (2008) afirma que la TC de alta resolución permite incluso predecir el tamaño del defecto óseo en la base del cráneo en el 75% de los casos realizando una reconstrucción multiplanar con cortes finos. Oakley et al. (2016) realizan una revisión sistemática de los diferentes métodos diagnósticos empleados para diagnosticar y localizar las FLCRs y encuentran 16 estudios relevantes en relación a la TC de alta resolución que muestran resultados de sensibilidad y especificidad para la TC que varían del 44 al 100% y del 45 al 100%, respectivamente. 12 de estos estudios mostraron una sensibilidad por encima de 80%, siendo estos resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio para la TC de alta resolución.

Los resultados obtenidos con la RNM son más pobres. Además, existen pocos estudios que analicen la eficacia de la RNM para la localización de las FLCRs y los que hay publicados incluyen series cortas de pacientes. Hay estudios como el de Murata et al. (1995) en el que analizan dos casos de FLCRs espontáneas y destacan la superioridad de

la RNM frente a la TC-cisternografía o cisternografía con radionúclidos, ya que la RNM permitió localizar el sitio de la fistula y las otras dos técnicas pudieron confirmar la rinolicuorrea pero no localizar la fistula. Gupta et al. (1997) estudian 36 pacientes con sospecha de presentar una FLCR a los que realizan una RNM previamente al abordaje quirúrgico. Encuentran una sensibilidad de esta técnica para localizar la fistula del 80% con un VPP del 92%. En nuestro estudio, que incluye a 35 pacientes a los que se realiza RNM, obtenemos resultados peores en términos de sensibilidad, siendo ésta del 57.9%.

Fu et al. (1993) demuestran mediante RNM la FLCR en 7 de los 11 pacientes incluidos en su estudio y Wakhloo et al. (1991) en 4 de los 6 pacientes que analizan por rinorrea tras cirugía de neurinoma del acústico.

Otros estudios como el de Eljamel y Pidgeon (1995) comparan la efectividad de la RNM frente a la TC y estudian a 21 pacientes con sospecha de presentar una FLCR a los que realizan ambas técnicas de imagen y concluyen que la RNM es superior a la TC en la localización de las fistulas. Encuentran que la TC localiza la fistula en sólo 7 casos y presenta una alta tasa de falsos positivos (9.5%) y de falsos negativos (67%).

Nuestro estudio muestra resultados superiores para la TC como se muestra en la tabla 13.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
TC alta resolución	85.2%	98.6%	97.9%	90.1%
RNM	57.9%	93.7%	91.7%	65.2%

Tabla 13. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la TC de alta resolución y la RNM.

Como se puede observar en la tabla 13, la TC de alta resolución muestra resultados superiores en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Encontramos que la eficacia diagnóstica de la TC de alta resolución es del 93%, siendo ésta superior a la de la RNM, del 74%.

5.2.3 ANÁLISIS DE LA METODOLOGÍA DE RECOGIDA DE LAS MUESTRAS NASALES MEDIANTE TORUNDAS

En relación a la metodología de recogida de las muestras de SN para la determinación de la concentración de β -TP, existe cierta variabilidad en la literatura revisada. Algunos autores como Reiber et al. (2003) y Morell-Garcia et al. (2017) recogen las muestras nasales directamente en un tubo estéril. Afirman que este método permite al paciente recoger las muestras nasales por sí mismo en su domicilio. Sin embargo, la mayoría de los estudios defienden la colocación de un tapón o esponja sintética en la cavidad nasal para la recogida de las SN (Bachmann, Petereit, et al., 2002; Bernasconi et al., 2017; Meco et al., 2003; Risch et al., 2005; Sampaio et al., 2009; Schnabel et al., 2004). No hay ningún estudio publicado que analice si existe alguna influencia de la preparación de las muestras nasales mediante torundas sobre la concentración de β -TP. Solamente encontramos que Meco et al. (2003) afirman en su estudio (aunque no explican cómo lo analizan) que no encuentran ninguna alteración en los resultados del test de la β -TP al recoger las muestras nasales mediante esponjas sintéticas y, sin embargo, sí puede haber alguna alteración en el caso de la β_2 -trf debido a una alta absorción de las proteínas.

En nuestro caso, y como se ha explicado previamente en material y métodos, hemos analizado si la recogida de las SN mediante torundas influye en la concentración de β -TP y si ésta varía según los niveles de proteína en la muestra. Hemos observado que el tratamiento de las muestras nasales recogidas mediante torunda (empapado y centrifugado) produce un aumento medio en la concentración de β -TP de un 20% y que dicho aumento no está influenciado por el grado de dilución de las muestras en suero fisiológico.

Este análisis ha permitido que podamos protocolizar en nuestro centro la metodología de recogida de las muestras nasales de manera que las SN de todos los pacientes incluidos en nuestro estudio se han recolectado mediante torundas. Dado que la obtención de nuestro punto de corte óptimo de β -TP se ha establecido obteniendo las muestras nasales mediante torunda y que, por lo tanto, se produce una modificación en los valores normales de concentración de β -TP, es preciso realizar la recogida de SN mediante esta metodología para poder implantar nuestro punto de corte.

5.2.4 ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA PRESENCIA DE SANGRE EN LA MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE β -TP EN SN

La causa más frecuente de una FLCR es la traumática, tanto si es quirúrgica como si no lo es, por lo que es muy probable que las muestras nasales recogidas para el análisis de la β -TP estén contaminadas con sangre. La β -TP no es una proteína completamente específica del LCR y puede estar presente en otros fluidos corporales, incluida la sangre, aunque en menores concentraciones que en el LCR (Arrer et al., 2002). Por lo tanto, la contaminación de las SN, especialmente con sangre, puede afectar a las características diagnósticas del test de la β -TP debido a que las muestras nasales contaminadas con sangre van a presentar concentraciones más elevadas de β -TP, mientras que las muestras de LCR contaminadas con sangre van a presentar una disminución de la concentración de β -TP (Sampaio et al., 2009). Este hecho puede explicar las dificultades que se han observado en los estudios publicados para establecer unos valores de referencia apropiados para la β -TP, por lo que algunos autores proponen realizar la determinación de la proporción β -TP secreción/ β -TP suero para resolver este problema (Lescuyer et al., 2012).

Incluido en nuestro estudio, hemos querido valorar el efecto de la sangre en la concentración de β -TP en muestras de SN y LCR. Para ello, como se ha explicado previamente en material y métodos, se ha recogido un pool de SN y un pool de LCRs normales que se han contaminado con un pool de sangre en diluciones seriadas de 1/2 a 1/1024. A cada una de las diluciones se le ha determinado la concentración de β -TP mediante nefelometría. Los resultados muestran que la influencia de la sangre es mayor en las muestras de LCR que en las muestras de SN dado que la diferencia de concentración de β -TP entre el LCR y la sangre es mayor que la que existe entre las SN y la sangre.

Tras este análisis, y como queda reflejado en los resultados, la presencia de sangrado en las muestras de SN no afecta a valores críticos para diferenciar LCR de SN (concentración de β -TP superiores a 1 mg/L se considera presencia de LCR e inferiores se considera ausencia de LCR en SN).

Dados estos resultados, consideramos que la presencia de sangre en las muestras nasales no va a afectar a las características diagnósticas del test de la β -TP para confirmar o descartar la presencia de rinolicuorrea. El establecimiento de nuestro punto de corte

óptimo para la concentración de β -TP (≥ 1 mg/L) en SN va a permitir un diagnóstico fiable de la presencia de una FLCR, simplificando la metodología diagnóstica de esta patología en nuestros pacientes.

5.2.5 UTILIDAD DE LA β -TP EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES PARA VALORAR EL CIERRE DE LAS FLCRs

En la actualidad, no existe un protocolo estandarizado para el seguimiento de los pacientes que presentan una FLCR tras su manejo quirúrgico o conservador. Se ha planteado que el test de la β -TP puede ser una herramienta útil en el screening postoperatorio para valorar el éxito de las reparaciones durales, y que puede utilizarse para la monitorización del sellado espontáneo de las fistulas postoperatorias, para comprobar el cierre tras la colocación de un drenaje lumbar u otras medidas conservadoras (Meco et al., 2007).

Como se ha comentado previamente, en la mayoría de los estudios existe una falta de información en relación a cómo se realiza el seguimiento postoperatorio de los pacientes, incluso en aquellos trabajos que verifican la eficacia de nuevas técnicas quirúrgicas. Hasta ahora, los estudios que han publicado las tasas de éxito tras la cirugía de cierre de las FLCRs se han considerado adecuados, a pesar de que los métodos diagnósticos que valoran el éxito de cierre de la FLCR son muy diferentes (Castelnuovo et al., 2001; Gassner et al., 1999; Hegazy et al., 2000; Schick et al., 2001).

La utilidad de los métodos de laboratorio para el seguimiento de los pacientes que han presentado una FLCR fue destacada inicialmente por Meco y Oberascher (2004), quienes proponen un algoritmo diagnóstico para las FLCRs que incluye la determinación de la β_2 -trf como herramienta para el screening postoperatorio en estos pacientes. En un estudio posterior, estos autores proponen la determinación de la β -TP como método de screening postoperatorio, ya que presenta las mismas ventajas que la β_2 -trf con mejoras en la sensibilidad, coste y facilidad en el método analítico (Meco et al., 2007). Posteriormente, Bernasconi et al. (2017) también determinan la concentración de β -TP en 2 o más ocasiones a 24 de sus pacientes para valorar su evolución.

De los 162 pacientes incluidos en nuestro estudio, 21 de ellos presenta dos o más determinaciones de β -TP con la finalidad de realizar un seguimiento de los mismos tras

el tratamiento quirúrgico o conservador de la FLCR. En 14 de los pacientes que tenían inicialmente un valor de β -TP por encima del punto de corte (1 mg/L) encontramos un segundo control de β -TP negativo (por debajo del punto de corte), coincidiendo con el diagnóstico negativo establecido tras el seguimiento de dichos pacientes. En 3 de los pacientes, el valor de la β -TP inicialmente positivo se negativiza tras el segundo tratamiento quirúrgico, coincidiendo con el diagnóstico negativo, lo que implica que el cierre de la FLCR ha sido exitoso en una segunda intervención. Hay dos pacientes que presentan un valor inicial de β -TP negativo coincidiendo con el diagnóstico negativo; posteriormente este valor se positiviza, coincidiendo con un diagnóstico positivo; y finalmente se vuelve a negativizar tras el tratamiento quirúrgico, resultado que es acorde con el diagnóstico final negativo. Estos dos casos son compatibles con la existencia de una FLCR intermitente ya que la exploración y las pruebas iniciales nos hacen descartar la presencia de una FLCR y posteriormente en el seguimiento del paciente se confirma un diagnóstico positivo, precisando ambos casos de una reparación quirúrgica. Por último, hay dos casos en los que no hemos encontrado una determinación inicial de β -TP pero sí presentan una segunda determinación tras el cierre quirúrgico de la FLCR, siendo en un caso el valor de la β -TP negativo, confirmándose el cierre de la misma, y en el otro caso positivo, precisando el paciente un segundo tratamiento quirúrgico para el cierre con la obtención de un valor de β -TP negativo posterior y el diagnóstico negativo en el seguimiento.

Como podemos observar, en los 21 pacientes a los que se ha realizado el seguimiento con la determinación de la β -TP en SN, el diagnóstico general establecido coincide con el valor positivo o negativo (por encima o por debajo de nuestro punto de corte de 1 mg/L) de la β -TP. Estos hallazgos apoyan la fiabilidad del test de la β -TP para realizar el seguimiento de los pacientes que han presentado una FLCR y valorar el éxito de cierre de las FLCRs tras el tratamiento quirúrgico o conservador. Se trata de otra de las grandes ventajas que presenta este test diagnóstico dada la alta tolerancia de los pacientes al mismo y no invasividad, que se suman a la facilidad y rapidez en su realización y su bajo coste.

5.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS NIVELES DE LA β -TP EN LÍQUIDOS BIOLÓGICOS. LIMITACIONES DEL TEST

Los resultados obtenidos en nuestro estudio permiten avalar la alta fiabilidad diagnóstica del test de la β -TP. Sin embargo, como todo método diagnóstico, presenta ciertas limitaciones a tener en cuenta. Al igual que otras proteínas plasmáticas, la concentración de β -TP en suero depende del aclaramiento renal. Como consecuencia, los niveles de β -TP en suero aumentan en los pacientes con enfermedad renal severa, de modo que los pacientes en los que se han hallado los mayores niveles de β -TP séricos son los sometidos a hemodiálisis (Bernasconi y Huber, 2017; Meco et al., 2003; Risch et al., 2005). Como consecuencia, cabe esperar que estos pacientes van a presentar concentraciones más altas de β -TP en SN (Arrer et al., 2002). De hecho, estudios como los de Priem et al. (1999) o Filler et al. (2002) destacan que la determinación de la β -TP en suero es útil en la detección de las alteraciones de la función renal, presentando incluso mayor sensibilidad que la creatinina sérica.

Por el contrario, los pacientes que presentan una fase aguda de meningitis bacteriana presentan una disminución de la concentración de β -TP en LCR lo que se traduce en una disminución de sus concentraciones en las SN de los pacientes con una FLCR (Dorta-Contreras et al., 1998; Risch et al., 2005; Sampaio et al., 2009). Sin embargo, Dorta-Contreras et al. (1998) estudian a 74 pacientes pediátricos con meningoencefalitis viral y 7 pacientes pediátricos con meningoencefalitis bacteriana a los que determinan la β -TP en muestras de suero y LCR y encuentran que en las meningoencefalitis virales hay un incremento de la β -TP en LCR respecto a los valores normales mientras que en las meningoencefalitis bacterianas no se observa dicho incremento.

Meco et al. (2003), determinan la β -TP en SN, suero y LCR de pacientes sanos y en pacientes con una reducción de la filtración glomerular y con meningitis bacteriana. Los pacientes con una reducción de la filtración glomerular presentaban una concentración de β -TP 26 veces más elevada en suero y 7 veces más elevada en SN que los pacientes sanos. Por el contrario, en los pacientes que presentaban una fase aguda de meningitis bacteriana, la concentración de β -TP en el LCR estaba 5 veces más reducida

que los pacientes sanos lo que consecuentemente reducía la concentración de β -TP en SN en la misma proporción que en el LCR.

Existen otras condiciones excepcionales que pueden alterar la concentración de la β -TP en LCR y que han sido identificadas por Mase et al. (1999) y Mase et al. (2003): los pacientes con hidrocefalia normotensiva presentan un descenso en la concentración de β -TP en LCR mientras que los pacientes con estenosis del canal espinal presentan un incremento de las concentraciones.

En relación a la disminución de la concentración de β -TP en secreciones en pacientes con una fase aguda de meningitis bacteriana, Bernasconi y Huber (2017) destacan que esta disminución puede ser revertida con un adecuado tratamiento antibiótico. Además, la gran mayoría de los pacientes estudiados por la sospecha de una FLCR o lesión dural presentan una evaluación clínica inicial completa. Teniendo en cuenta que las causas más frecuentes de una FLCR son el TCE, las lesiones durales postquirúrgicas, las malformaciones congénitas o los tumores, los pacientes con estas etiologías es muy poco probable que presenten una fase aguda de meningitis bacteriana al mismo tiempo que evaluamos la sospecha de una FLCR. No obstante, este problema puede ser solventado realizando un tratamiento antibiótico inmediato para posteriormente, una vez solucionada la fase aguda de la meningitis, proseguir con los estudios diagnósticos ante la sospecha de una fístula. En nuestro estudio, no se ha constatado ningún paciente con una fase de aguda de meningitis bacteriana al mismo tiempo que hemos realizado la determinación de la β -TP en SN ante la sospecha de una FLCR. En todos los pacientes de nuestro estudio que han presentado uno o varios episodios de meningitis bacteriana, dicha patología ha formado parte de sus antecedentes clínicos que nos han hecho sospechar una posible fístula y, por tanto, solicitar la determinación de la β -TP.

Sí que encontramos que la aplicación de este punto de corte presenta limitaciones en los pacientes que presentan una alteración de la función renal aunque el aumento de la concentración de β -TP en SN es mucho menor que la que se produce en el suero de estos pacientes (Meco et al., 2003).

6. CONCLUSIONES

La determinación de β -TP en SN ha demostrado su efectividad como marcador de la presencia de LCR permitiendo el diagnóstico fiable de una fístula nasal de LCR.

6.1 OBJETIVO PRIMARIO

- El establecimiento del valor de punto de corte de la concentración de β -TP en SN de 1 mg/L permite el diagnóstico fiable de una fístula nasal de LCR al confirmar la presencia de LCR en SN.

6.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- El establecimiento del valor de punto de corte de la concentración de β -TP en SN de 1mg/L ha demostrado su efectividad como método diagnóstico de una fístula nasal de LCR con una sensibilidad del 96.5%, una especificidad del 97.1%, un VPP de la β -TP para la detección de una FLCR del 94.8% y un VPN para excluir una FLCR del 98.1%.
- La determinación de β -TP en SN para el control y seguimiento de los pacientes con una FLCR tras recibir tratamiento (quirúrgico o conservador), ha permitido confirmar el cierre de la fístula en todos los pacientes a los que se han realizado determinaciones seriadas de β -TP en SN para controlar su evolución.
- Las técnicas de imagen que se han realizado con mayor frecuencia a los pacientes incluidos en el estudio han sido la TC de alta resolución y la RNM. La TC de alta resolución ha mostrado valores superiores en términos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN que la RNM: 85.2%, 98.6%, 97.9% y 90.1%, respectivamente para la TC frente a un 57.9%, 93.7%, 91.7% y 65.2%, respectivamente para la RNM. La eficacia diagnóstica para la localización de la FLCR de la TC de alta resolución es del 93%, siendo ésta superior a la de la RNM, que es del 74%.

- Dado que la recogida de muestras para la determinación de la concentración de β -TP en SN mediante torunda conduce a un aumento medio de la concentración de β -TP de un 20%, es preciso estandarizar en nuestro centro hospitalario la obtención mediante torunda de dichas muestras para poder aplicar nuestro punto de corte.
- La presencia de sangre en SN no afecta a los valores críticos para diferenciar LCR de SN (concentración de β -TP $\geq 1\text{mg/L}$ se considera presencia de LCR en SN y $< 1\text{mg/L}$ se considera ausencia de LCR en SN).

7. BIBLIOGRAFÍA

- Abuabara, A. (2007). Cerebrospinal fluid rhinorrhoea: diagnosis and management. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 12(5), E397-400.
- Afifi, A., & Bergman, R. (2006). Neuroanatomía Funcional. *Editorial McGrawHill*.
- Algin, O., Hakyemez, B., Gokalp, G., Ozcan, T., Korfali, E., & Parlak, M. (2010). The contribution of 3D-CISS and contrast-enhanced MR cisternography in detecting cerebrospinal fluid leak in patients with rhinorrhoea. *Br J Radiol*, 83(987), 225-232. doi:10.1259/bjr/56838652
- Alobid, I., Enseñat, J., Rioja, E., Enriquez, K., Viscovich, L., de Notaris, M., & Bernal-Sprekelsen, M. (2014). Manejo de las fistulas nasales de líquido cefalorraquídeo según su tamaño. Nuestra experiencia. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 65(3), 162-169. doi:10.1016/j.otorri.2013.12.003
- Amedee, R. G., Mann, W. J., & Gilsbach, J. (1993). Microscopic Endonasal Surgery for Repair of CSF Leaks. *American Journal of Rhinology*, 7(1), 1-4. doi:10.2500/105065893781976537
- Anand, V. K., Murali, R. K., & Glasgold, M. J. (1995). Surgical decisions in the management of cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Rhinology*, 33(4), 212-218.
- Anari, S., Waldron, M., & Carrie, S. (2007). Delayed absence seizure: a complication of intrathecal fluorescein injection. A case report and literature review. *Auris Nasus Larynx*, 34(4), 515-518. doi:10.1016/j.anl.2006.09.012
- Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery and after head injury. Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. (1994). *Lancet*, 344(8936), 1547-1551.
- Antunes, P., & Perdigao, M. (2016). The use of intrathecal fluorescein in cerebrospinal fluid leak repair: management from an anesthesiologist's point-of-view. *Acta Anaesthesiol Scand*, 60(9), 1323-1327. doi:10.1111/aas.12763
- Armengot, M., Campos, A., Perez, A., Izquierdo, J., Alba, J. R., & Basterra, J. (2000). [Our management protocol and surgical technique in cerebrospinal fluid rhinorrhea treated with an endonasal approach]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 51(7), 593-597.
- Armengot, M., Gomez-Gomez, M. J., & Garcia-Lliberos, A. (2013). [A simple and reliable technique for the treatment of rhinoliquorrhoea from small defects: Free nasal mucosa overlay graft]. *Neurocirugia (Astur)*, 24(5), 197-203. doi:10.1016/j.neucir.2013.03.002
- Arndt, T. (2001). Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem*, 47(1), 13-27.
- Arrer, E., Meco, C., Oberascher, G., Piotrowski, W., Albegger, K., & Patsch, W. (2002). β -Trace Protein as a Marker for Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea. *Clinical Chemistry*, 48(6), 939-941.
- Bachmann, G., Djenabi, U., Jungehulsing, M., Petereit, H., & Michel, O. (2002). Incidence of occult cerebrospinal fluid fistula during paranasal sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128(11), 1299-1302.

- Bachmann, G., Nekic, M., & Michel, O. (2000). Clinical experience with beta-trace protein as a marker for cerebrospinal fluid. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, *109*(12 Pt 1), 1099-1102. doi:10.1177/000348940010901202
- Bachmann, G., Petereit, H., Djenabi, U., & Michel, O. (2002). Predictive values of beta-trace protein (prostaglandin D synthase) by use of laser-nephelometry assay for the identification of cerebrospinal fluid. *Neurosurgery*, *50*(3), 571-576; discussion 576-577.
- Bachmann-Harildstad, G. (2008). Diagnostic values of beta-2 transferrin and beta-trace protein as markers for cerebrospinal fluid fistula. *Rhinology*, *46*(2), 82-85.
- Baker, E. H., Wood, D. M., Brennan, A. L., Baines, D. L., & Philips, B. J. (2005). New insights into the glucose oxidase stick test for cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Emergency Medicine Journal*, *22*(8), 556-557. doi:10.1136/emj.2004.022111
- Bateman, N., Mason, J., & Jones, N. S. (1999). Use of fluorescein for detecting cerebrospinal fluid rhinorrhoea: A safe technique for intrathecal injection. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, *61*(3), 131-132. doi:27657
- Bell, R. B., Dierks, E. J., Homer, L., & Potter, B. E. (2004). Management of cerebrospinal fluid leak associated with craniomaxillofacial trauma. *J Oral Maxillofac Surg*, *62*(6), 676-684.
- Bernal-Sprekelsen, M., Alobid, I., Mullol, J., Trobat, F., & Tomas-Barberan, M. (2005). Closure of cerebrospinal fluid leaks prevents ascending bacterial meningitis. *Rhinology*, *43*(4), 277-281.
- Bernal-Sprekelsen, M., Molina, C., Guilemany, J., Caballero, M., & Alobid, I. (2007). El riesgo de meningitis bacteriana ascendente en los defectos de la base anterior de cráneo y su manejo quirúrgico. *Acta Otorrinolaringológica Española*, *58*, 65-77.
- Bernasconi, L., & Huber, A. (2017). *Beta-trace Protein Quantification for Diagnosis of CSF Leakage Syndrome*.
- Bernasconi, L., Potzl, T., Steuer, C., Dellweg, A., Metternich, F., & Huber, A. R. (2017). Retrospective validation of a beta-trace protein interpretation algorithm for the diagnosis of cerebrospinal fluid leakage. *Clin Chem Lab Med*, *55*(4), 554-560. doi:10.1515/cclm-2016-0442
- Bigar, P., Romero, S., Foenquinos, G., Barbone, F., & Rimoldi, J. (2008). Cisternografía con contraste intratecal para el manejo de las fistulas de LCR. *Revista argentina de neurocirugía*, *22*, 0-0.
- Bleier, B. S., Debnath, I., O'Connell, B. P., Vandergrift, W. A., 3rd, Palmer, J. N., & Schlosser, R. J. (2011). Preliminary study on the stability of beta-2 transferrin in extracorporeal cerebrospinal fluid. *Otolaryngol Head Neck Surg*, *144*(1), 101-103. doi:10.1177/0194599810390887
- Bratton, S. L., Chestnut, R. M., Ghajar, J., McConnell Hammond, F. F., Harris, O. A., Hartl, R., . . . Wright, D. W. (2007). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *J Neurotrauma*, *24 Suppl 1*, S59-64. doi:10.1089/neu.2007.9987
- Brodie, H. A., & Thompson, T. C. (1997). Management of complications from 820 temporal bone fractures. *Am J Otol*, *18*(2), 188-197.

- Burns, J. A., Dodson, E. E., & Gross, C. W. (1996). Transnasal endoscopic repair of cranionasal fistulae: a refined technique with long-term follow-up. *Laryngoscope*, *106*(9 Pt 1), 1080-1083.
- Calcaterra, T. C. (1985). Diagnosis and management of ethmoid cerebrospinal rhinorrhea. *Otolaryngol Clin North Am*, *18*(1), 99-105.
- Cano, R., Jimenez, M., Gomez, A., Recio, M., Alvarez, E., Herraiz, L., & (2012). Fístulas espontáneas de LCR de la base del cráneo en el adulto: Poco frecuentes, pero importantes. *Sociedad Española Radiología Médica*.
- Carrau, R. L., Jho, H. D., & Ko, Y. (1996). Transnasal-transsphenoidal endoscopic surgery of the pituitary gland. *Laryngoscope*, *106*(7), 914-918.
- Carrau, R. L., Snyderman, C. H., & Kassam, A. B. (2005). The Management of Cerebrospinal Fluid Leaks in Patients at Risk for High-Pressure Hydrocephalus. *The Laryngoscope*, *115*(2), 205-212. doi:10.1097/01.mlg.0000154719.62668.70
- Casiano, R. R., & Jassir, D. (1999). Endoscopic cerebrospinal fluid rhinorrhea repair: is a lumbar drain necessary? *Otolaryngol Head Neck Surg*, *121*(6), 745-750. doi:10.1053/hn.1999.v121.a98754
- Castell, L. F. (2007). Manejo de fistulas de LCR de la lámina lateral de la lámina cribosa. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, *67*, 46-52.
- Castelnuovo, P., Mauri, S., Locatelli, D., Emanuelli, E., Delu, G., & Giulio, G. D. (2001). Endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea: learning from our failures. *Am J Rhinol*, *15*(5), 333-342.
- Chan, D. T. M., Poon, W. S., Ip, C. P., Chiu, P. W. Y., & Goh, K. Y. C. (2004). How Useful is Glucose Detection in Diagnosing Cerebrospinal Fluid Leak? The Rational Use of CT and Beta-2 Transferrin Assay in Detection of Cerebrospinal Fluid Fistula. *Asian Journal of Surgery*, *27*(1), 39-42. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1015-9584\(09\)60242-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1015-9584(09)60242-6)
- Choi, D., & Spann, R. (1996). Traumatic cerebrospinal fluid leakage: risk factors and the use of prophylactic antibiotics. *Br J Neurosurg*, *10*(6), 571-575.
- Clausen, J. (1961). Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med*, *107*, 170-172.
- Dandy, W. E. (1926). Pneumocephalus (intracranial pneumatocele or arocele). *Archives of Surgery*, *12*(5), 949-982. doi:10.1001/archsurg.1926.01130050003001
- Deschamps, E. M., Miña, A., & Diéguez, M. (2003). Isoformas de la transferrina: Utilidad clínica de su determinación. *Revista de Diagnóstico Biológico*, *52*, 35-39.
- Dohlman, G. (1948). Spontaneous cerebrospinal rhinorrhoea; case operated by rhinologic methods. *Acta Otolaryngol Suppl*, *67*, 20-23.
- Dorta-Contreras, A. J., Reiber, H., Aguero-Valdes, E., Interian-Morales, M. T., Mechulam-Cohen, A., & Noris-Garcia, E. (1998). [Beta trace protein in the cerebrospinal fluid and serum in meningoencephalitis]. *Rev Neurol*, *26*(151), 386-388.
- Dula, D. J., & Fales, W. (1993). The 'ring sign': is it a reliable indicator for cerebral spinal fluid? *Ann Emerg Med*, *22*(4), 718-720.

- Eberhardt, K. E., Hollenbach, H. P., Deimling, M., Tomandl, B. F., & Huk, W. J. (1997). MR cisternography: a new method for the diagnosis of CSF fistulae. *Eur Radiol*, 7(9), 1485-1491. doi:10.1007/s003300050321
- Ecin, G., Öner, A., Tokgoz, N., Uçar, M., Aykol, S., & Tali, E. T. (2013). *T2-weighted vs. intrathecal contrast-enhanced MR cisternography in the evaluation of CSF rhinorrhea* (Vol. 54).
- Eftekhari, B., Ghodsi, M., Hadadi, A., Taghipoor, M., Sigarchi, S. Z., Rahimi-Movaghar, V., . . . Ketabchi, E. (2006). Prophylactic antibiotic for prevention of posttraumatic meningitis after traumatic pneumocephalus: design and rationale of a placebo-controlled randomized multicenter trial [ISRCTN71132784]. *Trials*, 7, 2-2. doi:10.1186/1745-6215-7-2
- Eljamel, M. S. (1993). Antibiotic prophylaxis in unrepaired CSF fistulae. *Br J Neurosurg*, 7(5), 501-505.
- Eljamel, M. S., & Foy, P. M. (1990). Acute traumatic CSF fistulae: the risk of intracranial infection. *Br J Neurosurg*, 4(5), 381-385.
- Eljamel, M. S., & Pidgeon, C. N. (1995). Localization of inactive cerebrospinal fluid fistulas. *J Neurosurg*, 83(5), 795-798. doi:10.3171/jns.1995.83.5.0795
- Eljamel, M. S., Pidgeon, C. N., Toland, J., Phillips, J. B., & O'Dwyer, A. A. (1994). MRI cisternography, and the localization of CSF fistulae. *Br J Neurosurg*, 8(4), 433-437.
- Fagerlund, M., & Liliequist, B. (1987). Intermittent cerebrospinal liquorrhea. Cerebral computed tomography in the non-drop period. *Acta Radiol*, 28(2), 189-192.
- Felgenhauer, K., Schädlich, H. J., & Nekic, M. (1987). Beta trace-protein as marker for cerebrospinal fluid fistula. *Klin Wochenschr*, 65(16), 764-768.
- Filler, G., Priem, F., Lepage, N., Sinha, P., Vollmer, I., Clark, H., . . . Jung, K. (2002). Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem*, 48(5), 729-736.
- Flynn, B. M., Butler, S. P., Quinn, R. J., McLaughlin, A. F., Bautovich, G. J., & Morris, J. G. (1987). Radionuclide cisternography in the diagnosis and management of cerebrospinal fluid leaks: the test of choice. *Med J Aust*, 146(2), 82-84.
- Frazer, R. C., Mucha, P., Jr., Farnell, M. B., & Ebersold, M. J. (1988). Meningitis after basilar skull fracture. Does antibiotic prophylaxis help? *Postgrad Med*, 83(5), 267-268, 273-264.
- Fu, Y., Komiyama, M., Nagata, Y., Tamura, K., Yagura, H., Yasui, T., & Baba, M. (1993). [MR findings in traumatic cerebrospinal fluid leakage with special reference to indications of the need for dural repair]. *No Shinkei Geka*, 21(4), 319-323.
- García-Callejo FJ, T.-E. F., Redondo-Martínez J, Quilis V, Pérez-Carbonell T, Goloney V. (2016). Precisión diagnóstica de las tiras multirreactivas de glucosa y nefelometría para beta-2 transferrina en la confirmación de rinoliquorrea. *An Orl Mex*, 61(2), 100-109.

- Gassner, H. G., Ponikau, J. U., Sherris, D. A., & Kern, E. B. (1999). CSF rhinorrhea: 95 consecutive surgical cases with long term follow-up at the Mayo Clinic. *Am J Rhinol*, *13*(6), 439-447.
- Gjuric, M., Goede, U., Keimer, H., & Wigand, M. E. (1996). Endonasal endoscopic closure of cerebrospinal fluid fistulas at the anterior cranial base. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, *105*(8), 620-623. doi:10.1177/000348949610500806
- Goel, G., Ravishankar, S., Jayakumar, P. N., Vasudev, M. K., Shivshankar, J. J., Rose, D., & Anandh, B. (2007). Intrathecal gadolinium-enhanced magnetic resonance cisternography in cerebrospinal fluid rhinorrhea: road ahead? *J Neurotrauma*, *24*(10), 1570-1575. doi:10.1089/neu.2007.0326
- Gorogh, T., Rudolph, P., Meyer, J. E., Werner, J. A., Lippert, B. M., & Maune, S. (2005). Separation of beta2-transferrin by denaturing gel electrophoresis to detect cerebrospinal fluid in ear and nasal fluids. *Clin Chem*, *51*(9), 1704-1710. doi:10.1373/clinchem.2005.054916
- Grantham, V. V., Blakley, B., & Winn, J. (2006). Technical review and considerations for a cerebrospinal fluid leakage study. *J Nucl Med Technol*, *34*(1), 48-51.
- GraphPad Prism. version 6.00 for Windows. La Jolla California USA. Retrieved from www.graphpad.com
- Gupta, V., Goyal, M., Mishra, N., Gaikwad, S., & Sharma, A. (1997). MR evaluation of CSF fistulae. *Acta Radiol*, *38*(4 Pt 1), 603-609.
- Hadad, G., Bassagasteguy, L., Carrau, R. L., Mataza, J. C., Kassam, A., Snyderman, C. H., & Mintz, A. (2006). A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope*, *116*(10), 1882-1886. doi:10.1097/01.mlg.0000234933.37779.e4
- Hand, W., & Sanford, J. (1970). Posttraumatic Bacterial Meningitis. *Ann Intern Med*, *72*., 869-874.
- Hegazy. (2000). Transnasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea: a metaanalysis. *Laryngoscope*, 116-1172.
- Hegazy, H. M., Carrau, R. L., Snyderman, C. H., Kassam, A., & Zweig, J. (2000). Transnasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea: a meta-analysis. *Laryngoscope*, *110*(7), 1166-1172. doi:10.1097/00005537-200007000-00019
- Hirsch, O. (1952). Successful closure of cerebrospinal fluid rhinorrhea by endonasal surgery. *AMA Arch Otolaryngol*, *56*(1), 1-12.
- Hoffmann, A., Conradt, H. S., Gross, G., Nimtz, M., Lottspeich, F., & Wurster, U. (1993). Purification and chemical characterization of beta-trace protein from human cerebrospinal fluid: its identification as prostaglandin D synthase. *J Neurochem*, *61*(2), 451-456.
- Hubbard, J. L., McDonald, T. J., Pearson, B. W., & Laws, J. E. R. (1985). Spontaneous Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea: Evolving Concepts in Diagnosis and Surgical Management Based on the Mayo Clinic Experience from 1970 through 1981. *Neurosurgery*, *16*(3), 314-321. doi:10.1227/00006123-198503000-00006

- Huber, A. R. (2000). Zur neuen Diagnostik von Liquorfisteln. *HNO*, 48(7), 487-488. doi:10.1007/s001060050603
- Jacob, A. K., Dilger, J. A., & Hebl, J. R. (2008). Status epilepticus and intrathecal fluorescein: anesthesia providers beware. *Anesth Analg*, 107(1), 229-231. doi:10.1213/ane.0b013e318174dfbe
- Jaume, A., Salle, F., Devita, A., Martínez, F., & Sgarbi, N. (2015). Fístula de líquido cefalorraquídeo postraumática: propuesta de algoritmo diagnóstico y terapéutico. *Archivos de Medicina Interna*, 37, 47-52.
- Javadi, S. A., Samimi, H., Naderi, F., & Shirani, M. (2013). The use of low- dose intrathecal fluorescein in endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Arch Iran Med*, 16(5), 264-266. doi:013165/aim.004
- Jones, M. E., Reino, T., Gnoy, A., Guillory, S., Wackym, P., & Lawson, W. (2000). Identification of intranasal cerebrospinal fluid leaks by topical application with fluorescein dye. *Am J Rhinol*, 14(2), 93-96.
- Jones, V., Virgin, F., Riley, K., & Woodworth, B. A. (2012). Changing paradigms in frontal sinus cerebrospinal fluid leak repair. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2(3), 227-232. doi:10.1002/alr.21019
- Joshi, D., Kundana, K., Puranik, A., & Joshi, R. (2013). Diagnostic accuracy of urinary reagent strip to determine cerebrospinal fluid chemistry and cellularity. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 4(2), 140-145. doi:10.4103/0976-3147.112737
- Keerl, R., Weber, R. K., Draf, W., Wienke, A., & Schaefer, S. D. (2004). Use of sodium fluorescein solution for detection of cerebrospinal fluid fistulas: an analysis of 420 administrations and reported complications in Europe and the United States. *Laryngoscope*, 114(2), 266-272. doi:10.1097/00005537-200402000-00016
- Keir, G., Luxton, R. W., & Thompson, E. J. (1990). Isoelectric focusing of cerebrospinal fluid immunoglobulin G: an annotated update. *Ann Clin Biochem*, 27 (Pt 5), 436-443. doi:10.1177/000456329002700504
- Kelley, T. F., Stankiewicz, J. A., Chow, J. M., Origitano, T. C., & Shea, J. (1996). Endoscopic Closure of Postsurgical Anterior Cranial Fossa Cerebrospinal Fluid Leaks. *Neurosurgery*, 39(4), 743-746.
- Keren, D. F. (2012). *Protein Electrophoresis in Clinical Diagnosis*: American Society for Clinical Pathology Press.
- Killer, H. J., G. Flammer, J. Miller, N. Huber, A. Mironov, A. . (2006). Cerebrospinal fluid dynamics between intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. *Brain*.
- Kirchner, F. R., & Proud, G. O. (1960). Method for the identification and localization of cerebrospinal fluid, rhinorrhea and otorrhea. *Laryngoscope*, 70, 921-931. doi:10.1288/00005537-196007000-00004
- Kleine, T. O., Damm, T., & Althaus, H. (2000). Quantification of beta-trace protein and detection of transferrin isoforms in mixtures of cerebrospinal fluid and blood serum as models of rhinorrhea and otorrhea diagnosis. *Fresenius J Anal Chem*, 366(4), 382-386.

- Knight, J. A. (1997). Advances in the analysis of cerebrospinal fluid. *Ann Clin Lab Sci*, 27(2), 93-104.
- La Fata, V., McLean, N., Wise, S. K., DelGaudio, J. M., & Hudgins, P. A. (2008). CSF leaks: correlation of high-resolution CT and multiplanar reformations with intraoperative endoscopic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(3), 536-541. doi:10.3174/ajnr.A0885
- Lanza, D. C., O'Brien, D. A., & Kennedy, D. W. (1996). Endoscopic repair of cerebrospinal fluid fistulae and encephaloceles. *Laryngoscope*, 106(9 Pt 1), 1119-1125.
- Laurell, C. B. (1972). Electroimmunoassay. *Scand J Clin Lab Invest*, 29(suppl 124), 21-23.
- Lee, S. C., & Senior, B. A. (2008). Endoscopic Skull Base Surgery. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 1(2), 53-62. doi:10.3342/ceo.2008.1.2.53
- Lescuyer, P., Auer, L., Converset, V., Hochstrasser, D. F., Landis, B. N., & Burkhard, P. R. (2012). Comparison of gel-based methods for the detection of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Clinica Chimica Acta*, 413(13-14), 1145-1150. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.03.016>
- Levenson, M. J., Desloge, R. B., & Parisier, S. C. (1996). Beta-2 transferrin: limitations of use as a clinical marker for perilymph. *Laryngoscope*, 106(2 Pt 1), 159-161.
- Lindstrom, D. R., Toohill, R. J., Loehrl, T. A., & Smith, T. L. (2004). Management of Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea: The Medical College of Wisconsin Experience. *The Laryngoscope*, 114(6), 969-974. doi:10.1097/00005537-200406000-00003
- Liu, H. S., Liang, H., Wang, D., Wang, Y., Zheng, J. P., Wang, Y. P., . . . Zuo, H. C. (2009). [Application of topical intranasal fluorescein in endoscopic endonasal repair of cerebrospinal fluid leakage]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 89(1), 63-65.
- Lloyd, M. N., Kimber, P. M., & Burrows, E. H. (1994). Post-traumatic cerebrospinal fluid rhinorrhoea: modern high-definition computed tomography is all that is required for the effective demonstration of the site of leakage. *Clin Radiol*, 49(2), 100-103.
- Lopatin, A. S., Kapitanov, D. N., & Potapov, A. A. (2003). Endonasal endoscopic repair of spontaneous cerebrospinal fluid leaks. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 129(8), 859-863. doi:10.1001/archotol.129.8.859
- López Llamas, A., Llorente Pendás, J. L., Suárez Fente, V., Burón Martínez, G., & Suárez Nieto, C. (2003). Osteoplastia frontal: nuestra experiencia. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 54(6), 429-434. doi:10.1016/S0001-6519(03)78432-5
- Lund, V. J., Savy, L., Lloyd, G., & Howard, D. (2000). Optimum imaging and diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *J Laryngol Otol*, 114(12), 988-992.
- Maggiano, H., Papay, F. A., Dominquez, S., Levine, H. L., Lavertu, P., & Hassenbusch, S. J. (1989). Rigid endoscopic repair of paranasal sinus cerebrospinal fluid fistulas. *The Laryngoscope*, 99(11), 1195-1201. doi:10.1288/00005537-198911000-00018
- Management of cerebrospinal fluid leaks. (2001). *J Trauma*, 51(2 Suppl), S29-33.

- Mantur, M., Lukaszewicz-Zajac, M., Mroczko, B., Kulakowska, A., Ganslandt, O., Kemona, H., . . . Lewczuk, P. (2011). Cerebrospinal fluid leakage--reliable diagnostic methods. *Clin Chim Acta*, *412*(11-12), 837-840. doi:10.1016/j.cca.2011.02.017
- Marks, S. C. (1998). Middle turbinate graft for repair of cerebral spinal fluid leaks. *Am J Rhinol*, *12*(6), 417-419.
- Marshall, A. H., Jones, N. S., & Robertson, I. J. (1999). An algorithm for the management of CSF rhinorrhoea illustrated by 36 cases. *Rhinology*, *37*(4), 182-185.
- Mase, M., Yamada, K., Iwata, A., Matsumoto, T., Seiki, K., Oda, H., & Urade, Y. (1999). Acute and transient increase of lipocalin-type prostaglandin D synthase (β -trace) level in cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience Letters*, *270*(3), 188-190. doi:[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00494-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00494-2)
- Mase, M., Yamada, K., Shimazu, N., Seiki, K., Oda, H., Nakau, H., . . . Urade, Y. (2003). Lipocalin-type prostaglandin D synthase (beta-trace) in cerebrospinal fluid: a useful marker for the diagnosis of normal pressure hydrocephalus. *Neurosci Res*, *47*(4), 455-459.
- Mashige, F., Shimizu, T., Iijima, S., & Ohkubo, A. (1992). Analysis for cerebrospinal fluid proteins by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *Clin Chem*, *38*(10), 2008-2012.
- Massegur, E., & Trías, J. (2000). Exploración de las fosas y los senos paranasales. *Gil-Carcedo, LM ed. Exploración general en ORL.*(Barcelona: Masson).
- Mattox, D. E., & Kennedy, D. W. (1990). Endoscopic management of cerebrospinal fluid leaks and cephaloceles. *Laryngoscope*, *100*(8), 857-862. doi:10.1288/00005537-199008000-00012
- Max Kuhn. Contributions from Jed Wing, S. W., Andre Williams, Chris Keefer, Allan Engelhardt, Tony Cooper, Zachary Mayer, Brenton Kenkel, the R Core Team, Michael Benesty, Reynald Lescarbeau, Andrew Ziem, Luca Scrucca, Yuan Tang, Can Candan, and Tyler Hunt. (2017). Caret: Classification and Regression Training.
- McCabe, B. F. (1976). The osteo-mucoperiosteal flap in repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Laryngoscope*, *86*(4), 537-539. doi:10.1288/00005537-197604000-00009
- McCudden, C. R., Senior, B. A., Hainsworth, S., Oliveira, W., Silverman, L. M., Bruns, D. E., & Hammett-Stabler, C. A. (2013). Evaluation of high resolution gel beta(2)-transferrin for detection of cerebrospinal fluid leak. *Clin Chem Lab Med*, *51*(2), 311-315. doi:10.1515/cclm-2012-0408
- McMains, K. C., Gross, C. W., & Kountakis, S. E. (2004). Endoscopic management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Laryngoscope*, *114*(10), 1833-1837. doi:10.1097/00005537-200410000-00029
- Meco, C., Arrer, E., & Oberascher, G. (2007). Efficacy of cerebrospinal fluid fistula repair: sensitive quality control using the beta-trace protein test. *Am J Rhinol*, *21*(6), 729-736. doi:10.2500/ajr.2007.21.3105

- Meco, C., & Oberascher, G. (2004). Comprehensive algorithm for skull base dural lesion and cerebrospinal fluid fistula diagnosis. *Laryngoscope*, *114*(6), 991-999. doi:10.1097/00005537-200406000-00007
- Meco, C., Oberascher, G., Arrer, E., Moser, G., & Albegger, K. (2003). Beta-trace protein test: new guidelines for the reliable diagnosis of cerebrospinal fluid fistula. *Otolaryngol Head Neck Surg*, *129*(5), 508-517. doi:10.1016/s0194-59980301448-7
- Melegos, D. N., Diamandis, E. P., Oda, H., Urade, Y., & Hayaishi, O. (1996). Immunofluorometric assay of prostaglandin D synthase in human tissue extracts and fluids. *Clin Chem*, *42*(12), 1984-1991.
- Messerklinger, W. (1972). [Nasal endoscopy: demonstration, localization and differential diagnosis of nasal liquorrhea]. *HNO*, *20*(9), 268-270.
- Mincy, J. E. (1966). Posttraumatic cerebrospinal fluid fistula of the frontal fossa. *J Trauma*, *6*(5), 618-622.
- Mirza, S., Thaper, A., McClelland, L., & Jones, N. S. (2005). Sinonasal cerebrospinal fluid leaks: management of 97 patients over 10 years. *Laryngoscope*, *115*(10), 1774-1777. doi:10.1097/01.mlg.0000175679.68452.75
- Montgomery, W. W. (1973). Cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Otolaryngol Clin North Am*, *6*(3), 757-771.
- Morell-Garcia, D., Bauça, J. M., Sastre, M. P., Yañez, A., & Llompart, I. (2017). Sample-dependent diagnostic accuracy of prostaglandin D synthase in cerebrospinal fluid leak. *Clinical Biochemistry*, *50*(1-2), 27-31. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.09.006>
- Moseley, J. I., Carton, C. A., & Stern, W. E. (1978). Spectrum of complications in the use of intrathecal fluorescein. *J Neurosurg*, *48*(5), 765-767. doi:10.3171/jns.1978.48.5.0765
- Mostafa, B. E., & Khafagi, A. (2004). Combined HRCT and MRI in the detection of CSF rhinorrhea. *Skull Base*, *14*(3), 157-162; discussion 162. doi:10.1055/s-2004-832259
- Muller, P. D., & Donald, P. R. (1987). Reagent strips in the evaluation of cerebrospinal fluid glucose levels. *Ann Trop Paediatr*, *7*(4), 287-289.
- Murata, Y., Yamada, I., Isotani, E., & Suzuki, S. (1995). MRI in spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Neuroradiology*, *37*(6), 453-455.
- Nandapalan, V., Watson, I. D., & Swift, A. C. (1996). Beta-2-transferrin and cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, *21*(3), 259-264.
- Nicklaus, P., Dutcher, P. O., Kido, D. K., Hengerer, A. S., & Nelson, C. N. (1988). New imaging techniques in diagnosis of cerebrospinal fluid fistula. *Laryngoscope*, *98*(10), 1065-1068. doi:10.1288/00005537-198810000-00008
- Oakley, G. M., Alt, J. A., Schlosser, R. J., Harvey, R. J., & Orlandi, R. R. (2016). Diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhea: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*, *6*(1), 8-16. doi:10.1002/alr.21637
- Oberascher, G. (1988a). Cerebrospinal fluid otorrhea--new trends in diagnosis. *Am J Otol*, *9*(2), 102-108.

- Oberascher, G. (1988b). A modern concept of cerebrospinal fluid diagnosis in oto- and rhinorrhea. *Rhinology*, 26(2), 89-103.
- Oberascher, G. (1998). Rhinoliquorrhoe – Otoliquorrhoe. *HNO*, 46(3), 197-200. doi:10.1007/s001060050225
- Oberascher, G., & Arrer, E. (1986). Efficiency of various methods of identifying cerebrospinal fluid in oto- and rhinorrhea. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 48(6), 320-325.
- Ommaya, A. K., Di Chiro, G., Baldwin, M., & Pennybacker, J. B. (1968). Non-traumatic cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 31(3), 214-225.
- Osorio-Valero, M., Carrillo-Novia, D., & Grande-Miranda, H. (2015). Usefulness of CT cisternography in evaluation of cerebrospinal fluid fistulas. *Anales de Radiología México*, 14(2), 215-227.
- Ozturk, K., Karabagli, H., Bulut, S., Egilmez, M., & Duran, M. (2012). Is the use of topical fluorescein helpful for management of CSF leakage? *Laryngoscope*, 122(6), 1215-1218. doi:10.1002/lary.23277
- Papadea, C., & Schlosser, R. J. (2005). Rapid Method for β -2-Transferrin in Cerebrospinal Fluid Leakage Using an Automated Immunofixation Electrophoresis System. *Clinical Chemistry*, 51(2), 464-470. doi:10.1373/clinchem.2004.042697
- Patel, P. N., Oyefara, B., Aarstad, R., & Bahna, S. (2007). Rhinorrhea not responding to nasal corticosteroids. *Allergy Asthma Proc*, 28, 735-738.
- Patron, V., Roger, V., Moreau, S., Babin, E., & Hitier, M. (2015). State of the art of endoscopic frontal sinus cerebrospinal fluid leak repair. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 132(6), 347-352. doi:10.1016/j.anorl.2015.08.031
- Payne, R. J., Frenkiel, S., Glikstein, R., & Mohr, G. (2003). Role of computed tomographic cisternography in the management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *J Otolaryngol*, 32(2), 93-100.
- Persky, M. S., Rothstein, S. G., Breda, S. D., Cohen, N. L., Cooper, P., & Ransohoff, J. (1991). Extracranial repair of cerebrospinal fluid otorhinorrhea. *Laryngoscope*, 101(2), 134-136. doi:10.1288/00005537-199102000-00006
- Petereit, H. F., Bachmann, G., Nekic, M., Althaus, H., & Pukrop, R. (2001). A new nephelometric assay for beta-trace protein (prostaglandin D synthase) as an indicator of liquorrhoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71(3), 347-351.
- Phang, S. Y., Whitehouse, K., Lee, L., Khalil, H., McArdle, P., & Whitfield, P. C. (2016). Management of CSF leak in base of skull fractures in adults. *Br J Neurosurg*, 30(6), 596-604. doi:10.1080/02688697.2016.1229746
- Placantonakis, D. G., Tabae, A., Anand, V. K., Hiltzik, D., & Schwartz, T. H. (2007). Safety of low-dose intrathecal fluorescein in endoscopic cranial base surgery. *Neurosurgery*, 61(3 Suppl), 161-165; discussion 165-166. doi:10.1227/01.neu.0000289729.20083.dc

- Presutti, L., Mattioli, F., Villari, D., Marchioni, D., & Alicandri-Ciufelli, M. (2009). Transnasal endoscopic treatment of cerebrospinal fluid leak: 17 years' experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 29(4), 191-196.
- Priem, F., Althaus, H., Birnbaum, M., Sinha, P., Conradt, H. S., & Jung, K. (1999). β -Trace Protein in Serum: A New Marker of Glomerular Filtration Rate in the Creatinine-Blind Range. *Clinical Chemistry*, 45(4), 567-568.
- Prosser, J. D., Vender, J. R., & Solares, C. A. (2011). Traumatic cerebrospinal fluid leaks. *Otolaryngol Clin North Am*, 44(4), 857-873, vii. doi:10.1016/j.otc.2011.06.007
- Psaltis, A. J., Schlosser, R. J., Banks, C. A., Yawn, J., & Soler, Z. M. (2012). A systematic review of the endoscopic repair of cerebrospinal fluid leaks. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 147(2), 196-203. doi:10.1177/0194599812451090
- R Development Core Team. (2017). R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.
- Rathore, M. H. (1991). Do prophylactic antibiotics prevent meningitis after basilar skull fracture? *Pediatr Infect Dis J*, 10(2), 87-88.
- Ratilal, B. O., Costa, J., Pappamikail, L., & Sampaio, C. (2015). Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures. *Cochrane Database Syst Rev*(4), Cd004884. doi:10.1002/14651858.CD004884.pub4
- Reddy, M., & Bagnon, K. (2017). Imaging of Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea and Otorrhea. *Radiol Clin North Am*, 55(1), 167-187. doi:10.1016/j.rcl.2016.08.005
- Reiber, H., Walther, K., & Althaus, H. (2003). Beta-trace protein as sensitive marker for CSF rhinorrhea and CSF otorrhea. *Acta Neurol Scand*, 108(5), 359-362.
- Risch, L., Lisek, I., Jutzi, M., Podvinec, M., Landolt, H., & Huber, A. R. (2005). Rapid, accurate and non-invasive detection of cerebrospinal fluid leakage using combined determination of beta-trace protein in secretion and serum. *Clin Chim Acta*, 351(1-2), 169-176. doi:10.1016/j.cccn.2004.09.008
- Robin, X., Turck, N., Hainard, A., Tiberti, N., Lisacek, F., Sanchez, J.-C., & Müller, M. (2011). pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*, 12(1), 77. doi:10.1186/1471-2105-12-77
- Rocchi, G., Caroli, E., Belli, E., Salvati, M., Cimatti, M., & Delfini, R. (2005). Severe craniofacial fractures with frontobasal involvement and cerebrospinal fluid fistula: indications for surgical repair. *Surg Neurol*, 63(6), 559-563; discussion 563-554. doi:10.1016/j.surneu.2004.07.047
- Rodriguez-Navarro, M. A., Diaz-Alejo, C., Padilla-Del Rey, M. L., Alcaraz, A. B., Gonzalez-Perez, P., & Benitez, M. (2017). Safe intrathecal fluorescein use for identification of cerebrospinal fluid leaks: Case-report and perioperative algorithm description. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. doi:10.1016/j.redar.2017.03.003
- Roelandse, F. W. C., van der Zwart, N., Didden, J. H., van Loon, J., & Souverijn, J. H. M. (1998). Detection of CSF Leakage by Isoelectric Focusing on Polyacrylamide Gel, Direct Immunofixation of Transferrins, and Silver Staining. *Clinical Chemistry*, 44(2), 351-353.

- Rohen, J., Yokochi, C., & Lütjen-Drecoll, E. (1998). *Atlas fotográfico de Anatomía Humana* (S. A. Harcourt Brace de España Ed. 4ª edición ed.).
- Saafan, M. E., Ragab, S. M., & Albirmawy, O. A. (2006). Topical intranasal fluorescein: the missing partner in algorithms of cerebrospinal fluid fistula detection. *Laryngoscope*, *116*(7), 1158-1161. doi:10.1097/01.mlg.0000217532.77298.a8
- Sakas, D. E., Beale, D. J., Ameen, A. A., Whitwell, H. L., Whittaker, K. W., Krebs, A. J., . . . Dias, P. S. (1998). Compound anterior cranial base fractures: classification using computerized tomography scanning as a basis for selection of patients for dural repair. *J Neurosurg*, *88*(3), 471-477. doi:10.3171/jns.1998.88.3.0471
- Sampaio, M. H., de Barros-Mazon, S., Sakano, E., & Chone, C. T. (2009). Predictability of quantification of beta-trace protein for diagnosis of cerebrospinal fluid leak: cutoff determination in nasal fluids with two control groups. *Am J Rhinol Allergy*, *23*(6), 585-590. doi:10.2500/ajra.2009.23.3409
- Sanders, E. L., Clark, R. J., & Katzmann, J. A. (2004). Cerebrospinal Fluid Leakage: Agarose Gel Electrophoresis Detection of β -2-Transferrin and Nephelometric Quantification of β -Trace Protein. *Clinical Chemistry*, *50*(12), 2401-2403. doi:10.1373/clinchem.2004.040246
- Schick, B., Ibing, R., Brors, D., & Draf, W. (2001). Long-term study of endonasal duraplasty and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, *110*(2), 142-147. doi:10.1177/000348940111000209
- Schick, B., Kahle, G., Weber, R., & Draf, W. (1998). [Experiences in diagnosis of occult traumatic dural lesions of the anterior cranial base]. *Laryngorhinootologie*, *77*(3), 144-149. doi:10.1055/s-2007-996949
- Schick, B., Weber, R., Mosler, P., Keerl, R., & Draf, W. (1996). [Dura-plasty in the area of the sphenoid sinus]. *Laryngorhinootologie*, *75*(5), 275-279. doi:10.1055/s-2007-997578
- Schlosser, R., & Bolger, W. (2004). Nasal cerebrospinal fluid leaks: critical review and surgical considerations. *Laryngoscope*, *114*(2), 255-265. doi:10.1097/00005537-200402000-00015
- Schlosser, R., Wilensky, E., Grady, M., & Bolger, W. E. (2003). Elevated Intracranial Pressures in Spontaneous Cerebrospinal Fluid Leaks. *American Journal of Rhinology*, *17*(4), 191-195.
- Schlosser, R., Woodworth, B., Wilensky, E., Grady, M., & Bolger, W. (2006). Spontaneous cerebrospinal fluid leaks: a variant of benign intracranial hypertension. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, *115*(7), 495-500. doi:10.1177/000348940611500703
- Schlosser, R. J., & Bolger, W. (2002). Management of multiple spontaneous nasal meningoencephaloceles. *Laryngoscope*, *112*(6), 980-985. doi:10.1097/00005537-200206000-00008
- Schmerber, S., Righini, C., Lavielle, J. P., Passagia, J. G., & Reyt, E. (2001). Endonasal endoscopic closure of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Skull Base*, *11*(1), 47-58.
- Schnabel, C., Di Martino, E., Gilsbach, J. M., Riediger, D., Gressner, A. M., & Kunz, D. (2004). Comparison of beta2-transferrin and beta-trace protein for detection of

- cerebrospinal fluid in nasal and ear fluids. *Clin Chem*, 50(3), 661-663. doi:10.1373/clinchem.2003.024158
- Shapiro, S. A., & Scully, T. (1992). Closed continuous drainage of cerebrospinal fluid via a lumbar subarachnoid catheter for treatment or prevention of cranial/spinal cerebrospinal fluid fistula. *Neurosurgery*, 30(2), 241-245.
- Shetty, P. G., Shroff, M. M., Sahani, D. V., & Kirtane, M. V. (1998). Evaluation of high-resolution CT and MR cisternography in the diagnosis of cerebrospinal fluid fistula. *AJNR Am J Neuroradiol*, 19(4), 633-639.
- Shi, J. B., Chen, F. H., Fu, Q. L., Xu, R., Wen, W. P., Hou, W. J., . . . Xu, G. (2010). Frontal sinus cerebrospinal fluid leaks: repair in 15 patients using an endoscopic surgical approach. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 72(1), 56-62. doi:10.1159/000275675
- Sillers, M., Morgan, C. E., & Gammal, T. E. I. (1997). Magnetic Resonance Cisternography and Thin Coronal Computerized Tomography in the Evaluation of Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea. *American Journal of Rhinology*, 11(5), 387-392. doi:10.2500/105065897781286052
- Skedros, D. G., Cass, S. P., Hirsch, B. E., & Kelly, R. H. (1993). Sources of error in use of beta-2 transferrin analysis for diagnosing perilymphatic and cerebral spinal fluid leaks. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 109(5), 861-864. doi:10.1177/019459989310900514
- Sloman, A. J., & Kelly, R. H. (1993). Transferrin allelic variants may cause false positives in the detection of cerebrospinal fluid fistulae. *Clin Chem*, 39(7), 1444-1445.
- Stankiewicz, J. A. (1991). Cerebrospinal fluid fistula and endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*, 101(3), 250-256. doi:10.1288/00005537-199103000-00006
- Steedman DJ, G. M. (1987). CSF rhinorrhoeae: significance of the glucose oxidase strip test. *Injury*, 18, 327-328.
- Stibler, H., Allgulander, C., Borg, S., & Kjellin, K. G. (1978). Abnormal microheterogeneity of transferrin in serum and cerebrospinal fluid in alcoholism. *Acta Med Scand*, 204(1-2), 49-56.
- Stibler, H., & Borg, S. (1991). Glycoprotein glycosyltransferase activities in serum in alcohol-abusing patients and healthy controls. *Scand J Clin Lab Invest*, 51(1), 43-51.
- Stone, J. A., Castillo, M., Neelon, B., & Mukherji, S. K. (1999). Evaluation of CSF Leaks: High-Resolution CT Compared with Contrast-Enhanced CT and Radionuclide Cisternography. *American Journal of Neuroradiology*, 20(4), 706-712.
- Storey, E. L., Anderson, G. J., Mack, U., Powell, L. W., & Halliday, J. W. (1987). Desialylated transferrin as a serological marker of chronic excessive alcohol ingestion. *Lancet*, 1(8545), 1292-1294.
- Suárez, C., Gil-Carcedo, L., Marco, J., Medina, J., Ortega, P., & Trinidad, J. (2007). Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. . *Editorial Médica Panamericana, Tomo I. Ciencias básicas y materias afines. Rinología.*

- Syms, C. A., 3rd, Syms, M. J., Murphy, T. P., & Massey, S. O. (1997). Cerebrospinal fluid fistulae in a canine model. *Otolaryngol Head Neck Surg*, *117*(5), 542-546. doi:10.1016/s0194-59989770028-7
- Tabaouti, K., Kraoul, L., Alyousef, L., Lahoud, G. A., Rousset, S. B., Lancelin, F., Mouchet, E., Piketty, M. L. (2009). [The role of biology in the diagnosis of cerebrospinal fluid leaks]. *Ann Biol Clin (Paris)*, *67*(2), 141-151. doi:10.1684/abc.2008.0294
- Tahir, M. Z., Khan, M. B., Bashir, M. U., Akhtar, S., & Bari, E. (2011). Cerebrospinal fluid rhinorrhea: An institutional perspective from Pakistan. *Surg Neurol Int*, *2*, 174. doi:10.4103/2152-7806.90689
- Tolley, N. S., Lloyd, G. A. S., & Williams, H. O. L. (2007). Radiological study of primary spontaneous CSF rhinorrhoea. *The Journal of Laryngology & Otology*, *105*(4), 274-277. doi:10.1017/S0022215100115592
- Tortora, G., & Derrickson, B. (2006). Principios de Anatomía y Fisiología. *Editorial Médica Panamericana. México DF. México*. (14).
- Tosun, F., Carrau, R. L., Snyderman, C. H., Kassam, A., Celin, S., & Schaitkin, B. (2003). Endonasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid leaks of the sphenoid sinus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *129*(5), 576-580. doi:10.1001/archotol.129.5.576
- Tripathi, R. C., Millard, C. B., Tripathi, B. J., & Noronha, A. (1990). Tau fraction of transferrin is present in human aqueous humor and is not unique to cerebrospinal fluid. *Exp Eye Res*, *50*(5), 541-547.
- Tuntiyatorn, L., & Laothammatas, J. (2004). Evaluation of MR cisternography in diagnosis of cerebrospinal fluid fistula. *J Med Assoc Thai*, *87*(12), 1471-1476.
- Urade, Y., & Hayaishi, O. (2000). Biochemical, structural, genetic, physiological, and pathophysiological features of lipocalin-type prostaglandin D synthase. *Biochim Biophys Acta*, *1482*(1-2), 259-271.
- Valenzuela P, R., & Ebensperguer P, E. (2002). BASE DE CRANEO: ANATOMIA Y PATOLOGIA TUMORAL. REVISION CONCEPTUAL. *Revista chilena de radiología*, *8*, 170-176.
- Verillaud, B., Bresson, D., Sauvaget, E., Mandonnet, E., Georges, B., Kania, R., & Herman, P. (2012). Endoscopic endonasal skull base surgery. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, *129*(4), 190-196. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2011.09.004>
- Wakhloo, A. K., van Velthoven, V., Schumacher, M., & Krauss, J. K. (1991). Evaluation of MR imaging, digital subtraction cisternography, and CT cisternography in diagnosing CSF fistula. *Acta Neurochir (Wien)*, *111*(3-4), 119-127.
- Walton, H., & Reyes, J. (1983). Análisis químico e instrumental moderno. *Editorial reverté*, 123-145.
- Warnecke, A., Averbek, T., Wurster, U., Harmening, M., Lenarz, T., & Stover, T. (2004). Diagnostic relevance of beta2-transferrin for the detection of cerebrospinal fluid fistulas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *130*(10), 1178-1184. doi:10.1001/archotol.130.10.1178

- Weber, R., Keerl, R., Draf, W., Schick, B., Mosler, P., & Saha, A. (1996). Management of dural lesions occurring during endonasal sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *122*(7), 732-736.
- Wickham, H. (2009). *Ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis* (1 ed.): Springer-Verlag New York.
- Wiederkehr, F. (1991). Analysis of cerebrospinal fluid proteins by electrophoresis. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, *569*(1), 281-296. doi:[https://doi.org/10.1016/0378-4347\(91\)80234-4](https://doi.org/10.1016/0378-4347(91)80234-4)
- Wigand, M. E. (1981). Transnasal ethmoidectomy under endoscopic control. *Rhinology*, *19*(1), 7-15.
- Wise, S. K., & Schlosser, R. J. (2007). Evaluation of spontaneous nasal cerebrospinal fluid leaks. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, *15*(1), 28-34. doi:10.1097/MOO.0b013e328011bc76
- Wolf, G., Greistorfer, K., & Stammberger, H. (1997). [Endoscopic detection of cerebrospinal fluid fistulas with a fluorescence technique. Report of experiences with over 925 cases]. *Laryngorhinootologie*, *76*(10), 588-594. doi:10.1055/s-2007-997486
- Wood, J. H. (1983). *Neurobiology of Cerebrospinal Fluid*: Plenum Press.
- Woodworth, B.A.; Prince, A.; Chiu, A.G.; Cohen, N.A.; Schlosser, R.J.; Bolger, W.E.; Kennedy, D.W.; Palmer, J.N. (2008). Spontaneous CSF leaks: A paradigm for definitive repair and management of intracranial hypertension. *Otolaryngol Head Neck Surg*, *138*:715-20.
- Woodworth, B. A., Schlosser, R. J., & Palmer, J. N. (2005). Endoscopic repair of frontal sinus cerebrospinal fluid leaks. *J Laryngol Otol*, *119*(9), 709-713.
- Wormald., P. J. (2013). Endoscopic Sinus Surgery.
- Yessenow, R. S., & McCabe, B. F. (1989). The osteo-mucoperiosteal flap in repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea: a 20-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*, *101*(5), 555-558. doi:10.1177/019459988910100507
- Yilmazlar, S., Arslan, E., Kocaeli, H., Dogan, S., Aksoy, K., Korfali, E., & Doygun, M. (2006). Cerebrospinal fluid leakage complicating skull base fractures: analysis of 81 cases. *Neurosurg Rev*, *29*(1), 64-71. doi:10.1007/s10143-005-0396-3
- Yoshida, Kazuki, & Bohn, J. (2017). Tableone: Create “Table 1” to Describe Baseline Characteristics.
- Young, P. (2001). Neuroanatomía Clínica Funcional. *Editorial Masson*(2).
- Zapalac, J. S., Marple, B. F., & Schwade, N. D. (2002). Skull base cerebrospinal fluid fistulas: a comprehensive diagnostic algorithm. *Otolaryngol Head Neck Surg*, *126*(6), 669-676. doi:10.1067/mhn.2002.125755
- Zaret, D. L., Morrison, N., Gulbranson, R., & Keren, D. F. (1992). Immunofixation to quantify beta 2-transferrin in cerebrospinal fluid to detect leakage of cerebrospinal fluid from skull injury. *Clin Chem*, *38*(9), 1908-1912.

Ziu, M., Savage, J. G., & Jimenez, D. F. (2012). Diagnosis and treatment of cerebrospinal fluid rhinorrhea following accidental traumatic anterior skull base fractures. *Neurosurg Focus*, 32(6), E3. doi:10.3171/2012.4.focus1244