

Fluoresceína tópica intranasal como elemento diagnóstico en sospecha de fístula de líquido cefalorraquídeo

Mario Canales Medina,* Gabriel Mauricio Morales Cadena**

Resumen

ANTECEDENTES

Se ha afirmado que la fluoresceína tópica intranasal es 100% sensible y específica para diagnosticar y confirmar fístula de líquido cefalorraquídeo nasal.

OBJETIVO

Determinar la efectividad de la fluoresceína tópica intranasal para detectar líquido cefalorraquídeo y para confirmar fístula de líquido cefalorraquídeo nasal.

PARTICIPANTES Y MÉTODO

Se reunieron 10 muestras de líquido cefalorraquídeo, que se obtuvo por otros motivos no relacionados con este estudio y que no tenía daño, y 10 muestras de moco nasal; en papel filtro se colocaron una gota de cada muestra de líquido cefalorraquídeo, una gota de cada muestra de moco y una gota de cada muestra de líquido cefalorraquídeo mezclada con una gota de cada muestra de moco; se aplicó a cada muestra fluoresceína, tal como se haría dentro de la nariz; se observó un cambio de color en las muestras después de aplicarles fluoresceína y se les enseñaron –a cinco otorrinolaringólogos– tres muestras, que se etiquetaron así: 1) “líquido cefalorraquídeo teñido con fluoresceína”; 2) “moco nasal teñido con fluoresceína”, y 3) “moco nasal y líquido cefalorraquídeo teñidos con fluoresceína”; se les expusieron las 30 muestras a los cinco otorrinolaringólogos y se les pidió que emitieran un diagnóstico para cada muestra. Luego se determinaron las respuestas correctas de cada médico para cada tipo de muestra, se promediaron las respuestas correctas y se calculó el porcentaje de respuestas correctas para cada tipo de muestra.

RESULTADOS

Al examinar los resultados se observó que no difirieron de lo que se esperaba por azar; se determinó, luego de aplicar la fluoresceína en las muestras, que no es posible diferenciar el moco nasal del líquido cefalorraquídeo mediante el color de dichas muestras.

CONCLUSIONES

El médico no debe emplear fluoresceína tópica intranasal para confirmar o descartar fístula de líquido cefalorraquídeo nasal. Es decir, la fluoresceína tópica intranasal no tiene ninguna función en el estudio para diagnosticar fístula de líquido cefalorraquídeo nasal.

Abstract

BACKGROUND

It has been reported that topical intranasal fluorescein (TIF) leads to 100% sensitivity and specificity in diagnosis of cerebrospinal fluid fistula (CSFF).

OBJECTIVE

To determine reliability of topical intranasal fluorescein to detect cerebrospinal fluid (CSF) and confirm CSF fistula.

PARTICIPANTS AND METHOD

We gathered 10 samples of CSF obtained for motives not related to this study and without pathology, and 10 samples of nasal secretions (NS). A drop of each sample of CSF and NS was set on filter paper, and a drop of each sample of CSF was mixed with NS and set on filter paper. We applied fluorescein to each sample as it would be done intranasal in a patient with suspected CSFF. A change in color of sample was observed as fluorescein was applied. Five otolaryngologists were recruited, and we showed them 3 samples labeled as “CSF + fluorescein”, “nasal secretions + fluorescein”, and “CSF with nasal secretions + fluorescein”. Then we showed the 30 samples to the five otolaryngologists and asked them for a diagnosis for each. The number of right answers was determined for each person and average of right answers calculated. Results were compared with those expected by chance, using Chi test.

RESULTS

The results observed while using topical intranasal fluorescein to discriminate between cerebrospinal fluid and nasal secretions did not differ with those expected by chance, thereby it was impossible to differentiate nasal secretions from cerebrospinal fluid by observing color after application of fluorescein.

CONCLUSIONS

Topical intranasal fluorescein cannot confirm or exclude cerebrospinal fluid fistula. TIF has no role in study protocols of cerebrospinal fluid fistula.

Palabras clave:

fluoresceína tópica intranasal, fistula de líquido cefalorraquídeo nasal, líquido cefalorraquídeo, moco nasal.

Key words:

topical intranasal fluorescein, nasal cerebrospinal fluid fistula, cerebrospinal fluid, nasal mucus.

Introducción

Las fistulas de líquido cefalorraquídeo nasal se definen como salida de líquido cefalorraquídeo a través de la cavidad nasal, salida que comúnmente se manifiesta como rinorraquia. Dichas fistulas se dividen en alto y bajo gasto, según la cantidad de líquido cefalorraquídeo que salga del defecto.^{1,2}

Las fistulas de líquido cefalorraquídeo nasal son una enfermedad potencialmente grave, porque pueden derivar en neuroinfecciones o neumoencéfalo, cuyas consecuencias pueden ser fatales. Las fistulas de líquido cefalorraquídeo nasal suelen ser difíciles de diagnosticar, y una vez diagnosticadas, es todo un reto para el médico ubicar el lugar preciso de la fuga de líquido cefalorraquídeo.

Se cuenta con varias herramientas diagnósticas, todas ellas con ventajas y desventajas. Ante la sospecha de una fistula de líquido cefalorraquídeo nasal, el estudio comprende dos fases: 1) debe confirmarse la presencia de líquido cefalorraquídeo en la nariz, y 2) debe localizarse con precisión el sitio donde está el defecto responsable de la fuga de líquido cefalorraquídeo.

Se han descrito varios métodos para confirmar la fistula y para determinar la ubicación de la misma. La existencia de líquido cefalorraquídeo se confirma midiendo la glucosa en el líquido obtenido de la cavidad nasal, asumiendo que la presencia de glucosa confirma la existencia de líquido cefalorraquídeo, porque el moco nasal no contiene glucosa; también se ha determinado que la existencia de β -2-transferrina—una enzima existente únicamente en el humor acuoso del ojo y en el líquido cefalorraquídeo— en el material obtenido de la nariz denota la presencia de líquido cefalorraquídeo, de ahí que esta prueba se considere el patrón de referencia

para diagnosticar fistula de líquido cefalorraquídeo nasal. El método de determinación de glucosa no es 100% sensible ni específico y el de la enzima β -2-transferrina, a pesar de ser sensible y específico, es un método costoso y poco accesible. Para confirmar el diagnóstico y ubicar el defecto también se han descrito algunos otros métodos útiles, como la tomografía computada con administración de un medio de contraste intratecal y la administración de fluoresceína intratecal.^{1,2}

La administración de fluoresceína intratecal tiñe el líquido cefalorraquídeo y produce un color verde brillante, que fácilmente puede ser detectado cuando se observa que un líquido de dicho color sale de la nariz; además, es de gran ayuda para ubicar el sitio de la fistula.¹⁻⁶

Desafortunadamente, la fluoresceína intratecal tiene importantes efectos adversos, pues produce crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, estado epiléptico, reacciones anafilácticas e, incluso, la muerte; por ello, la mayoría de los médicos no la usan y la Dirección de Alimentos y Fármacos (FDA) de Estados Unidos no aprueba su uso.^{1,7,8}

Algunos autores han propuesto el uso de la fluoresceína tópica intranasal para diagnosticar fistula de líquido cefalorraquídeo nasal e, incluso, han afirmado que dicho método es 100% sensible y específico; sin embargo, estas afirmaciones no las han respaldado otros autores; quienes aplican la prueba de fluoresceína tópica intranasal asumen que la fluoresceína produce un color característico, que se distingue de otros fluidos orgánicos de la nariz, cuando se mezcla con el líquido cefalorraquídeo.²⁻⁴ Sin embargo, no se cuenta con más información que respalde o refute tal aseveración; es preciso evaluar la utilidad clínica de la fluoresceína tópica a fin de distinguir adecuadamente entre líquido cefalorraquídeo y

* Médico residente de tercer año de la Especialidad de Otorrinolaringología.

** Médico adscrito al servicio de Otorrinolaringología.

Hospital Español de México.

Correspondencia: Dr. Mario Canales Medina. Ejército Nacional 613, colonia Granada, CP 11520, México, DF. Policlínica 1^{er} piso. Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Español de México. Correo electrónico: MarioCanalesM@aol.com

Recibido: enero, 2010. Aceptado: marzo, 2010.

Este artículo debe citarse como: Canales-Medina M, Morales-Cadena GM. Fluoresceína tópica intranasal como elemento diagnóstico en sospecha de fistula de líquido cefalorraquídeo. *An Orl Mex* 2010;55(3):83-87.

moco nasal. De ser real la utilidad de esta nueva herramienta diagnóstica, la fluoresceína intranasal podría convertirse en el nuevo patrón de referencia y en la herramienta ideal para diagnosticar fístula de líquido cefalorraquídeo nasal, ya que es un método barato, accesible, rápido y sin efectos adversos. Pero de no ser confiable la nueva prueba, el uso de fluoresceína tópica intranasal podría llevar a más de un cirujano a diagnosticar equivocadamente fístula de líquido cefalorraquídeo nasal y a realizar una intervención quirúrgica mal indicada, cuyas consecuencias son impredecibles, por no poder determinar el sitio de fuga de líquido cefalorraquídeo y por buscar un sitio de fístula de líquido cefalorraquídeo nasal que no existe.

Objetivo

Evaluar la utilidad de la prueba de fluoresceína tópica intranasal como elemento de diagnóstico y verificar la capacidad de dicha prueba de distinguir en forma adecuada entre moco nasal y líquido cefalorraquídeo dentro de la cavidad nasal.

Participantes y método

Se reunieron 10 muestras de líquido cefalorraquídeo obtenidas por otros motivos no relacionados con este estudio, calificadas como normales (sin afección).

Se reunieron 10 muestras de moco nasal de pacientes de consulta externa de otorrinolaringología.

En papel filtro se colocaron una gota de cada muestra de moco, una gota de cada muestra de líquido cefalorraquídeo y una gota de cada muestra de líquido cefalorraquídeo mezclada con una gota de cada muestra de moco.

A cada muestra, que estaba en papel filtro, se le aplicó fluoresceína sódica estéril a 10%, tal como se haría dentro de la nariz.

Después de aplicar fluoresceína en todas las muestras, se observó un cambio de color, cuyo tono era verde amarillento en todas las muestras.

Se reclutó a cinco médicos otorrinolaringólogos como observadores del presente estudio.

A los cinco otorrinolaringólogos se les enseñaron tres muestras, que se etiquetaron así: 1) “líquido cefalorraquídeo teñido con fluoresceína”; 2) “moco nasal teñido con fluoresceína”, y 3) “moco nasal y líquido cefalorraquídeo teñidos con fluoresceína”.

A los cinco otorrinolaringólogos se les expusieron las 30 muestras (10 de moco, 10 de líquido cefalorraquídeo y 10 de líquido cefalorraquídeo con moco) y se les pidió que emitieran un diagnóstico para cada muestra.

Al concluir la evaluación de las muestras en papel filtro, a los participantes se les mostraron 10 tubos transparentes con líquido cefalorraquídeo, agua o fluoresceína. Se les explicó

que dentro de algunos de esos tubos había agua con fluoresceína y que dentro de otros había líquido cefalorraquídeo con fluoresceína, y se les solicitó emitir una opinión respecto a cada una de las 10 muestras, para lo cual había como respuestas las opciones “agua” y “líquido cefalorraquídeo”.

Se determinaron las respuestas correctas de cada médico para cada tipo de muestra y se promediaron las respuestas correctas de cada uno para cada tipo de muestra.

También se obtuvo, para los tres tipos de muestras en papel filtro, un promedio y un porcentaje de respuestas correctas.

Para las muestras de agua *versus* líquido cefalorraquídeo, también se determinó el promedio de respuestas correctas.

A los resultados obtenidos se les aplicó la prueba de la ji al cuadrado para determinar la significancia estadística y para verificar la diferencia de estos resultados contra lo que se esperaba por azar.

Resultados

De las 30 muestras en papel filtro, cada otorrinolaringólogo identificó correctamente 8.12 muestras en promedio cuando diferenció adecuadamente entre moco, líquido cefalorraquídeo y líquido cefalorraquídeo con moco, es decir, cada uno acertó 27.6% de las veces.

Después de analizar los resultados de detección de líquido cefalorraquídeo en tres grupos de muestras (líquido cefalorraquídeo, moco y líquido cefalorraquídeo con moco), se observó que la prueba diagnóstica de fluoresceína tópica mostró sensibilidad de 65%, especificidad de 20%, valor predictivo positivo de 61.9% y valor predictivo negativo de 22% ($p > 0.25$). Después de determinar el acuerdo interobservador, se obtuvo una Kappa de -0.13, lo cual se considera acuerdo inexistente.⁹

Discusión

De acuerdo con este estudio, los resultados observados fueron prácticamente idénticos a los esperados por azar. Considerando que cada otorrinolaringólogo realizó 30 observaciones (10 por muestra) y que en cada caso había tres posibles respuestas (líquido cefalorraquídeo, moco o líquido cefalorraquídeo con moco), lo que se esperaba por azar era que cada otorrinolaringólogo respondiera correctamente en una de cada tres ocasiones, lo que en promedio era 10 respuestas correctas por azar, promedio muy semejante al de 8.12 respuestas correctas obtenidas por otorrinolaringólogo. Según esta metodología, dos tercios de las muestras (20 de 30) contenían líquido cefalorraquídeo, ya que los diagnósticos de “líquido cefalorraquídeo” y “líquido cefalorraquídeo con moco” resultaron positivos de líquido cefalorraquídeo; se esperaba que aleatoriamente se respondiera que dos tercios

de las muestras contenían líquido cefalorraquídeo (obviamente con muchos falsos positivos), lo que por azar da una sensibilidad matemática de 66.6%, casi igual al porcentaje (65%) que se obtuvo. Algo muy semejante ocurrió con la especificidad obtenida (20%), que en cualquier caso resultaría inadmisibles, y con los valores predictivos positivos y negativos. Al analizar de este modo los resultados, es evidente que los otorrinolaringólogos emitieron diagnósticos, mediante el método de fluoresceína tópica intranasal, que fueron sólo producto del azar y de la especulación.

De acuerdo con el análisis de los resultados, se determinó que no es posible emplear fluoresceína tópica como herramienta diagnóstica para detectar líquido cefalorraquídeo dentro de la cavidad nasal, ya que el médico no es capaz de distinguir, uno de otro(s), el color de la fluoresceína con moco nasal, el de la fluoresceína con líquido cefalorraquídeo o el de la fluoresceína con líquido cefalorraquídeo y moco. Cuando se combina la fluoresceína con líquido cefalorraquídeo, efectivamente se produce un color verde brillante, que no es el color característico de tal unión y que es simplemente el resultado de la dilución de la fluoresceína.

La fluoresceína, un compuesto fluorescente, tiene un pKa de 6.4 y un equilibrio de ionización que conlleva una emisión-absorción dependiente de un pH, cuyo rango es de 5 a 9; es decir, la mezcla de fluoresceína con cualquier líquido transparente con pH de 5 a 9 producirá muy probablemente un color verde intenso, que es muy semejante al color que se observa cuando se mezcla fluoresceína con líquido cefalorraquídeo. La fluoresceína, que es fluoresceína sódica concentrada a 10%, es la forma más comúnmente empleada para fines médicos; existen preparaciones oftalmológicas para ser administradas en forma tópica e intravascular (pero no por otras rutas).¹⁰

El médico no puede determinar con precisión si el tono verde del líquido (después de ser teñido con fluoresceína) que observa es agua o líquido cefalorraquídeo; tampoco puede distinguir, menos aún, el moco del líquido cefalorraquídeo, y todavía menos factible resulta la diferenciación entre el moco y el líquido cefalorraquídeo en pequeñas cantidades, tal como ocurre en la práctica médica.

El líquido cefalorraquídeo es transparente; por tanto, visualizarlo dentro de la cavidad nasal es extremadamente difícil, sobre todo cuando existe en minúsculas cantidades, como en las fistulas de líquido cefalorraquídeo nasal de bajo gasto. Si el líquido cefalorraquídeo se tiñe de verde –aunque no podrá distinguirse de otros fluidos orgánicos–, quizá pueda observarse fácilmente dentro de las fosas nasales, lo que ayudaría a localizar una fistula previamente confirmada por otros medios. Es probable que quienes reportaron 100% de precisión en el diagnóstico de fistula de líquido cefalorraquí-

deo nasal mediante fluoresceína tópica intranasal hubiesen observado cómo la fluoresceína cambia de color (en 100% de los casos) después de que hace reacción con el líquido cefalorraquídeo, como –de hecho– se ha observado que ocurre; sin embargo, muy probablemente hubo el sesgo de estudiar a pacientes con fistula de líquido cefalorraquídeo nasal, ya diagnosticada por otros medios, o con una sospecha clínica muy elevada de fistula; es probable que si se hubiesen incluido en el estudio individuos sin afección alguna, se habría llegado a la conclusión de que la fluoresceína produce el mismo color verde brillante cuando se diluye en cualquier líquido orgánico que tenga el pH requerido (figura 1).

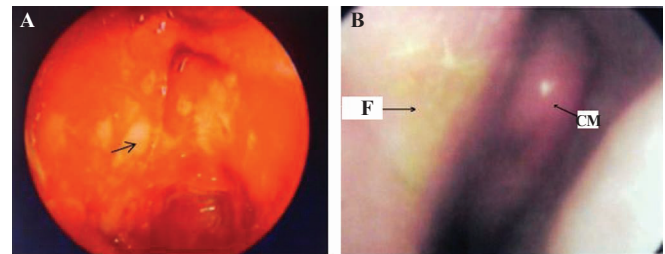


Figura 1A. Cavidad etmoidal derecha, luego de la aplicación de fluoresceína tópica intranasal en un paciente de 41 años de edad con fistula de líquido cefalorraquídeo nasal.

Nótese la coloración difusa de la superficie mucosa, cuyo tono es amarillo-verdoso pálido (flecha); no se logra observar el sitio de escurrimiento del líquido cefalorraquídeo debido a que el moco nasal y el líquido cefalorraquídeo se tiñeron del mismo color.

Figura 1B. Cavidad nasal izquierda de un individuo de 27 años de edad, sin ninguna afección nasal al momento y sin factores de riesgo de fistula de líquido cefalorraquídeo nasal.

Nótese el color amarillo-verdoso pálido sobre la mucosa septal, luego de aplicarle fluoresceína tópica intranasal sobre esa superficie. Las secreciones nasales de este individuo se tiñeron de amarillo-verdoso.

F: fluoresceína; CM: cornete medio.

Al inicio de la entrevista y ante cada uno de los otorrinolaringólogos, se exhibieron algunas muestras de moco, de líquido cefalorraquídeo y de moco con líquido cefalorraquídeo; luego, a cada uno se le hizo esta pregunta: “¿podría usted determinar cuáles muestras contienen líquido cefalorraquídeo?”; las respuestas se registraron como “sí” o “no”. Tres de los cinco otorrinolaringólogos –es decir, más de la mitad– respondieron afirmativamente. El médico no se vale de una sola prueba para realizar un diagnóstico, pero vale la pena mencionar que el simple hecho de considerar la existencia de un color verde brillante dentro de la nariz, tras aplicar fluoresceína, arrastraría al cirujano hacia un diagnóstico erróneo y hacia la búsqueda de una fistula inexistente.

El conocimiento médico tradicionalmente se ha construido de resultados positivos y negativos, estos últimos son especialmente importantes en las revisiones, metanálisis y en todas las tomas de decisiones y consensos. En el presente trabajo se reportó un resultado negativo acerca de un método diagnóstico

cuya efectividad no pudo demostrarse, a pesar de lo que otros autores han reportado en publicaciones de alto impacto.

Conclusiones

La fluoresceína cuando se combina con líquido cefalorraquídeo produce un color que no se distingue del color que resulta de la unión de fluoresceína con moco nasal; por tanto, el médico no puede valerse de dicha prueba diagnóstica para detectar líquido cefalorraquídeo dentro de la cavidad nasal.

No se recomienda usar fluoresceína tópica nasal como parte del estudio para diagnosticar fistula de líquido cefalorraquídeo nasal.

Bioética

El presente estudio no se llevó a cabo en pacientes; por tanto, no se requirió enviar el estudio al comité de bioética del hospital, según los principios de la declaración de Helsinki.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los doctores Amelia Acosta Domínguez, Archivaldo Hope Guerrero, Humberto Chavira Estefán y José Luis Sanjurjo Martínez por su contribución como observadores para evaluar las muestras de este estudio. También desean agradecer a la Dra. Aurora Medina Sanson por su contribución como proveedora de las muestras de líquido cefalorraquídeo para realizar este estudio.

Referencias

1. Cummings C. Otolaryngology – Head & Neck Surgery. 4th ed. Mosby, 2006.
2. Bailey B, et al. Head & Neck Surgery – Otolaryngology. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
3. Saafan M, Ragab S, Albirmawy O. Topical intranasal fluorescein: the missing partner in algorithms of cerebrospinal fluid fistula detection. *Laryngoscope* 2006;116:1158-1161.
4. Jones M, Reino T, Gnoy A, et al. Identification of intranasal cerebrospinal fluid leaks by topical application with fluorescein dye. *Am J Rhinol* 2000;14(2):93-96.
5. Basu D, Haughey B, Hartman J. Determinants of success in endoscopic cerebrospinal fluid leak repair. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:769-773.
6. Stammberger H, Greistorfer K, Wolf G, et al. Surgical occlusion of cerebrospinal fistulas of the anterior skull base using intrathecal sodium fluorescein. *Laryngorhinootologie* 1997;76(10):595-607.
7. Anari S, Waldron M, Carrie S. Delayed absence seizure: a complication of intrathecal fluorescein injection. A case report and literature review. *Auris Nasus Larynx* 2007;34(4):515-518.
8. Trindade-Porto C, Alonso-Llamazares A, Robledo T, et al. Fluorescein induced adverse reaction. *Allergy* 1999;54:1230.
9. Landis E, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.
10. Fluorescein – Compound Summary. En: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>