



Precisión diagnóstica de las tiras multirreactivas de glucosa y nefelometría para beta-2 transferrina en la confirmación de rinoliquorrea

García-Callejo FJ¹, Talamantes-Escribá F², Redondo-Martínez J¹, Quilis V², Pérez-Carbonell T¹, Goloney V²

Resumen

OBJETIVO: evaluar la capacidad diagnóstica de química seca y beta-2 transferrina (BT) mediante nefelometría para confirmar el diagnóstico de rinoliquorrea.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio longitudinal, prospectivo y descriptivo en el que se comparó la identificación de dos moléculas existentes en líquido cefalorraquídeo-glucosa, mediante química seca y beta-2 transferrina (BT) y nefelometría, cuya positividad en rinorreas hace sospechar la existencia de una fístula. Se correlacionó la detección de glucosa contra BT como prueba de referencia y la identificación de glucosa y BT contra pruebas de imagen (tomografía computada y resonancia magnética nuclear) e inyección intratecal de marcadores, contabilizando falsos positivos y negativos.

RESULTADOS: en 157 pacientes con sospecha clínica, 52 de ellos se diagnosticaron con fístula de líquido cefalorraquídeo. En 42 casos de fístula y en 32 sin ella, la identificación de glucosa fue positiva: los factores condicionantes fueron el uso de atomizadores nasales y la diabetes. Se detectó BT en el exudado nasal de 45 pacientes con fístula y en tres sin ella. La detección de glucosa contra pruebas de imagen o inyección intratecal ofreció sensibilidad de 57%, especificidad de 88%, valor predictivo negativo (VPN) de 69.5% y precisión de 73%. Estos valores para beta-2 transferrina fueron 94, 93.5, 97 y 94%, respectivamente.

CONCLUSIONES: la capacidad de descartar la existencia de fístula en sujetos con exudado nasal es muy similar con química seca y beta-2 transferrina (BT) mediante nefelometría. La sensibilidad y el valor predictivo negativo elevan de manera considerable la precisión diagnóstica de la beta-2 transferrina. La detección de glucosa mediante tiras multirreactivas es una herramienta válida de cribaje del cuadro por su rapidez, accesibilidad y costo, pero no puede asumir un diagnóstico de garantía de la rinoliquorrea.

PALABRAS CLAVE: glucosa, beta-2 transferrina, fístula de líquido cefalorraquídeo, precisión diagnóstica, pruebas de laboratorio.

¹ Servicio de Otorrinolaringología.

² Servicio de Neurocirugía.

Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

Recibido: diciembre 2015

Aceptado: febrero 2016

Correspondencia

Dr. Francisco Javier García Callejo
Servicio de Otorrinolaringología
1ª planta, pabellón materno-infantil
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Av. Blasco Ibáñez 17
46010 Valencia, España
jgarciacall@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Callejo FJ, Talamantes-Escribá F, Redondo-Martínez J, Quilis V y col. Precisión diagnóstica de las tiras multirreactivas de glucosa y nefelometría para beta-2 transferrina en la confirmación de rinoliquorrea. An Orl Mex. 2016 mar;61(2):100-109.



An Orl Mex 2016 March;61(2):100-109.

Diagnostic accuracy of glucose multirreactive strips and nephelometry for beta-2 transferrin measurement to confirm CSF rhinorrhea.

García-Callejo FJ¹, Talamantes-Escribá F², Redondo-Martínez J¹, Quilis V², Pérez-Carbonell T¹, Goloney V²

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the diagnostic effectiveness of two methods for detection of CSF in nasal exudates.

MATERIAL AND METHOD: A longitudinal, prospective and descriptive study was developed to identify two molecules containing in CSF –glucose and beta-2 transferrin (BT)– which positivity in rhinorrheas makes to suspect a CSF leakage. We correlated glucose and BT detection considering the last one as the reference proof. Moreover, glucose and BT measurements were compared to image findings (CT and MR) and intrathecal markers injection, quantifying positive and negative falses.

RESULTS: 52 individuals were diagnosed of CSF leakage from 157 with clinical suspect. A positive identifying of glucose was observed in 42 cases with fistula and 32 without it, taking as conditioning factors nasal sprays employment and diabetes. BT was detected on nasal exudate from 45 patients with fistula and 3 without it. Glucose test positive in front of image findings or intrathecal injection showed sensitivity of 57%, specificity of 88%, NPV of 69.5% and accuracy of 73%. These values for BT were 94%, 93.5%, 97% and 94%, respectively.

CONCLUSIONS: The ability to discard fistulae among subjects with rhinorrhea results similar in both laboratory techniques. Sensitivity and NPV increase substantially the diagnostic accuracy for BT. Glucose detection by mean of reactive strips is a valid screening tool of the picture because of its rapidity, accessibility and cost, but it is not possible to assume a warrant diagnosis of rhinoliquorrhea, keeping its employment for low-resource settings.

KEYWORDS: glucose; beta-2 transferrin; CSF leakage; diagnostic accuracy; laboratory tests

¹ Servicio de Otorrinolaringología.

² Servicio de Neurocirugía.

Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

Correspondence

Dr. Francisco Javier García Callejo
Servicio de Otorrinolaringología
1ª planta, pabellón materno-infantil
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Av. Blasco Ibáñez 17
46010 Valencia, España
jgarciacall@hotmail.com

ANTECEDENTES

El método ideal para confirmar una fuga de líquido cefalorraquídeo debería ser sumamente sensible, con capacidad para la identificación absoluta de pequeñas cantidades de muestra y sin riesgos para el paciente.^{1,2}

La obtención del líquido de manera no invasiva y el procesamiento de alguno de sus componentes cumplen inicialmente estos requisitos.² Ello se hace en busca de una prueba con la máxima exactitud posible ante una circunstancia que clínicamente traduce gravedad potencial.

La exactitud analítica es una medida de la concordancia entre el valor obtenido para una determinación y su valor real. Se trata, sin embargo, de un término conceptual y no posee un correlato numérico. Esta diferencia, positiva o negativa, podría expresarse en las mismas unidades en las que se mide la magnitud, aunque resulta más entendible su representación como porcentaje del valor verdadero.³ La exactitud se estima por medio de comparaciones entre métodos y para ello se analizan muestras clínicas por el método que se evalúa y por otro método de exactitud presuntamente conocida.

La existencia de un porcentaje nada desdeñable de glucosa en el líquido cefalorraquídeo, filtrada desde el torrente sanguíneo, ha dado opción durante décadas a emitir un juicio diagnóstico de la existencia de fístula.⁴ 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, por lo que hay una opinión generalizada de que existen numerosos falsos positivos y negativos.^{4,5}

La beta-2 transferrina (BT) es, en este sentido, un analito mucho más específico del líquido cefalorraquídeo, por tratarse de una proteína con capacidad para transportar el ion férrico en sangre, pero modificada por neuraminidasas cerebrales.² En este trabajo pretendemos valorar la fiabilidad que ofrecen la detección de glucosa y BT en la identificación de fístulas nasales de líquido cefalorraquídeo mediante las pruebas de mayor accesibilidad que existen en el mercado para cada una de ellas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio longitudinal, prospectivo y descriptivo, entre agosto de 2005 y 2015, en el que se seleccionaron sujetos asistidos por emisión de rinorrea transparente o destilación nasal acuosa,

uni o bilateral, con o sin antecedentes de traumatismo craneoencefálico o nasofacial. El único criterio de exclusión del estudio fue no contar con los consentimientos informados pertinentes para la realización de las pruebas consideradas de referencia, así como la imposibilidad para obtener muestra del líquido cefalorraquídeo para su procesamiento citoquímico.

La muestra a menudo se tomó por simple recolección del paciente o de un facultativo en un recipiente de plástico del tipo Eppendorf. Esta muestra no precisa esterilidad, pero si la determinación de BT se retrasara más de 24 horas, debe conservarse en refrigeración, a 4°C, donde es estable hasta por cinco días.⁶ Para muestras estudiadas mediante tiras reactivas se recomienda su procesamiento inmediato.

En rinorreas posteriores, las muestras se obtuvieron al incrementar maniobras de Valsalva y al favorecer la posición de Trendelenburg. Si la sospecha de fuga se visualizaba sólo mediante endoscopia, se intentó recoger la muestra con introducción de pipetas de Pasteur por las fosas nasales.

Se desarrollaron tablas de comparación de dos procedimientos para el diagnóstico de rinoliquorrea; se consideró prueba de referencia la encasillada en la vertiente superior de la tabla y como prueba a evaluar su precisión, la de la vertiente vertical. Las características diagnósticas de una prueba se definen por su sensibilidad y especificidad, así como por su valor predictivo.

El procedimiento analítico para la detección de glucosa se basó en la reacción específica enzimática glucosa-oxidasa peroxidasa, en dos etapas secuenciales: la glucosa se oxida con el oxígeno del aire en presencia de glucosa-oxidasa. El peróxido de hidrógeno formado oxida un cromóforo incoloro en presencia de peroxidasa, lo que genera un compuesto coloreado. El



cromóforo utilizado fue la o-toluidina-tartracina (Multistix 10 SG; Siemens; Siemens Healthcare, Getafe, España). Cualquier cambio de coloración en el papel reactivo se entendió como una determinación positiva. Se precisó un mínimo de 50 µL de muestra por ensayo.

Para considerar positiva la prueba de la BT fue suficiente una muestra cuya determinación mediante nefelometría con partículas de poliestireno cubiertas con anticuerpos antiproteína humana (N Látex βTP; Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania) mostrara trazas del sustrato en mg/L. Se precisó un mínimo de 150 µL de muestra, aunque ante escasez de la misma son aceptables diluciones al 1:5 del líquido en estudio.

En pacientes en los que no fue posible obtener muestra voluntaria o ésta resultaba inviable para su análisis químico, las consideraciones que concluyeron en la existencia de fístula de líquido cefalorraquídeo fueron la evidencia de rinorrea acuosa anterior (observada *de visu*) o posterior (mediante nasofibroscoopia) de manera concomitante a alguna de estas técnicas:

Tomografía computada de la lámina cribosa, los senos frontales y esfenoidales, el etmoides posterior, clivus o las paredes orbitarias (n=151).

Resonancia magnética nuclear, al intentar localizar la fuga de líquidos endocraneales, meningo o encefaloceles desde la fosa cerebral anterior (n=103).

Administración de una mezcla de 0.2 cc de fluoresceína a 5% con 10 cc de líquido cefalorraquídeo previamente retirado por punción lumbar y reinyectada en el espacio subaracnoideo en la misma región (n=14, siempre realizada en el quirófano y con intención quirúrgica potencialmente inminente).

Cisternografía isotópica con administración intratecal de 99 mTc-DTPA y adquisición de imágenes a 1, 6, 8 y 24 horas posteriores en gamma-cámara de alta resolución con tampones nasales colocados endoscópicamente en el recesso esfenotmoidal, el meato medio, la lámina cribosa y el orificio de la trompa de Eustaquio en ambos lados (n=11).

Cualquiera de estos cuatro procedimientos descritos se estimaron como referencia definitiva en la identificación de la fístula y conforme a ellos se elaboraron los indicadores de precisión diagnóstica. Algunos pacientes evidentemente se sometieron a más de una de estas técnicas, con carácter complementario, ante la duda de la existencia de la fuga y con la intención de una actitud reparadora.

Al asumir la validez de la BT como prueba de uso habitual y marcador específico de líquido cefalorraquídeo, se estableció un cuadro de ajuste de precisión diagnóstica entre la identificación de glucosa (prueba a validar) y de trazas de la proteína en la muestra (prueba de referencia). Al considerar la posibilidad de resultados falsos en la determinación de BT, se estableció un cuadro de ajuste de la precisión diagnóstica entre la identificación de glucosa (prueba a validar) y de las pruebas de imagen, inyección intratecal o ambas (prueba de referencia). También se generó un cuadro de ajuste de la precisión entre la determinación de BT en la muestra (prueba a validar) y las pruebas de imagen, inyección intratecal o ambas (pruebas de referencia).

RESULTADOS

En los 10 años revisados se eligieron 52 sujetos diagnosticados con fístula de líquido cefalorraquídeo, de 157 en los que existía la sospecha de la misma ante la existencia de rinorrea, ya descrita en los criterios de selección.

En 48 sujetos se detectaron trazas de BT en la muestra nasal obtenida, aunque la fuga de líquido cefalorraquídeo sólo se confirmó en 45 de ellos; así, 93% de los sujetos en los que la prueba resultó positiva tenían rinolicuorrea.

En 74 pacientes, alguna de las tres determinaciones de glucosa mediante tiras multirrectivas resultó positiva, lo que confirmó la fuga de líquido cefalorraquídeo en 42 de ellos, 57% de los sujetos en los que se efectuó la valoración mediante este procedimiento.

Los Cuadros 1 al 3 muestran las correlaciones en las técnicas y procedimientos efectuados en los 157 sujetos en los que había sospecha inicial de fístula nasal de líquido cefalorraquídeo. De éstas se obtuvieron los correspondientes indicadores diagnósticos, según se consideraran patrones de referencia uno u otro procedimiento.

Cuando se valoró como técnica de referencia la identificación de BT en el exudado nasal, las características diagnósticas de la positividad de la glucosa en la muestra resultaron con sensibilidad de 57%, especificidad de 93%, valor predictivo positivo (VPP) de 87.5%, valor predictivo negativo (VPN) de 71% y precisión de 76%.

En el Cuadro 1 se aprecia que la detección de BT fue negativa en siete pacientes con rinolicuorrea (falsos negativos). Las causas que concurrieron en estos siete falsos negativos y

que pudieron provocar que no se detectara BT, con la existencia de una auténtica fístula de líquido cefalorraquídeo, luego de conocer las circunstancias en las que transcurrió la toma de la muestra, pueden hipotetizarse en: 1) muestra obtenida inferior a 50 µL, no optimizable mediante dilución (dos casos); 2) estado de la muestra con un nivel importante de coagulación mucoide –posible contaminación por mucina nasal–, que no pudo revertirse por las diluciones y centrifugación que propone la técnica (dos casos); 3) la muestra obtenida mediante pipetas de Pasteur tenía exceso de sangre, que tampoco pudo revertirse mediante centrifugación (un caso); 4) muestra altamente contaminada por lípidos, en potencial relación con exposición de grasa maxilar debida al traumatismo nasofacial concomitante (un caso); 5) posibilidad de que la muestra acuosa obtenida fuera lágrima, por el hecho de tratarse de un traumatismo nasosinusal importante con pérdida de la pared medial del seno maxilar y exposición del conducto lácrimo-nasal (un caso).

El Cuadro 2 expone que tres sujetos en los que se objetivó positividad, al final no mostraron una auténtica fuga de líquido cefalorraquídeo (falsos positivos); los tres fueron casos con traumatismos maxilofaciales de consideración, daño corneal de grado variable y eliminación del humor acuoso desde el globo ocular y la fosa nasal (uno de los tres casos) o sólo por fosa nasal (los otros dos casos).

Cuadro 1. Correlación de resultados entre las dos determinaciones bioquímicas del exudado nasal (entre paréntesis es el volumen de sujetos en los que hubo confirmación de fístula de líquido cefalorraquídeo)

	Beta-2 transferrina positiva	Beta-2 transferrina negativa	Total
Glucosa positiva	42 (40 f)	32 (2 f)	74 (42 f)
Glucosa negativa	6 (5 f)	77 (5 f)	83 (10 f)
Total	48 (45 f)	109 (7 f)	157 (52 f)

Cuadro 2. Correlación de resultados entre la detección de beta-2 transferrina mediante nefelometría en exudado nasal y la identificación de fístula por pruebas de imagen, inyección intratecal o ambas

	Fístula confirmada	Fístula descartada	Total
Beta-2 transferrina positiva	45	3	48
Beta2 transferrina negativa	7	102	109
Total	52	105	157



El Cuadro 3, acerca de la fiabilidad de la identificación de glucosa en el exudado nasal, ofrece 10 falsos negativos en la confirmación de fístula de líquido cefalorraquídeo y hasta 32 falsos positivos, cuando el procesamiento de las tiras reactivas se comparó con pruebas de imagen, inyección intratecal de radioisótopos o fluoresceína.

Cuadro 3. Correlación de resultados entre la detección de glucosa mediante química seca en el exudado nasal y la identificación de fístula por pruebas de imagen, inyección intratecal o ambas

	Fístula confirmada	Fístula descartada	Total
Glucosa positiva	42	32	74
Glucosa negativa	10	73	83
Total	52	105	157

Los 10 falsos negativos que se observaron con las tiras detectoras de glucosa pudieron tener una explicación en: 1) sujetos con meningitis bacteriana documentada en el contexto de la fístula activa, con prueba de Pandy +++, más de 100 polimorfonucleares por campo y antígeno de cápsula neumocócica positivo en el líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar (dos casos); 2) muestras indebidamente refrigeradas a 4°C durante 48 horas (dos casos); 3) cetoacidosis diabética, confirmada en la misma tira reactiva con alta positividad para cuerpos cetónicos (dos casos); 4) paciente diabético con crisis hipoglucémica inferior a 70 mg/dL en el momento de la determinación (un caso); 5) densidad de la muestra considerable, con reducción de la difusión de la misma sobre el espacio de la tira reactiva (un caso); 6) tratamiento con levodopa (un caso); 7) hiperdestilación nasal por rinitis vírica aguda en el momento del diagnóstico (un caso).

Los falsos positivos pudieron explicarse por: 1) aplicación sostenida de atomizadores nasales, entre cuyos excipientes figura la glucosa (11 casos); 2) contaminación por lágrimas en sujetos

diabéticos con glucemias superiores a 200 mg/dL (cinco casos). 3) existencia de agua oxigenada en el área nasal de donde se obtuvo la muestra, en circunstancias de traumatismos nasofaciales en los que se aplicó este agente oxidante (cuatro casos); 4) corizas y rinitis con hidrorrea intensa en sujetos diabéticos con glucemias superiores a 300 mg/dL (dos casos); 5) tratamiento con rifampicina (dos casos); 6) mecanismo de producción no claro (ocho casos).

Por todo lo anterior, cuando las pruebas de imagen o de inyección intratecal se valoraron como técnica de referencia para la identificación de fístula, la positividad de la glucosa en el exudado obtenido mostró sensibilidad de 57%, especificidad de 88%, VPP de 81%, VPN de 69.5% y precisión de 73%. Para la determinación de trazas de BT, estos valores mejoraron a sensibilidad de 94%, especificidad de 93.5%, VPP de 86.5%, VPN de 97% y precisión de 94%.

DISCUSIÓN

La especificidad de un método es su capacidad para medir únicamente el componente o los componentes que son objeto de estudio y está relacionada con la exactitud.³

Las interferencias se refieren a las influencias de determinadas sustancias o condiciones sobre un método del analito, lo que puede generar valores más bajos o más altos de la sustancia que se analiza y alcanza, en circunstancias críticas, la etiqueta de falso negativo o falso positivo, respectivamente.⁷

Más de 80% de los casos de rinoliquorrea son resultado de lesiones traumáticas en la cabeza⁸ y el resto se debe a tumores, defectos congénitos y degeneraciones adquiridas. La detección temprana de la pérdida de líquido cefalorraquídeo puede prevenir complicaciones neurológicas de severidad variable, que incluyen cefaleas, hipotensión intracraneal o meningoencefalitis.^{4,9,10}

Un procedimiento de identificación semicuantitativo de la glucosa en líquidos orgánicos, como las tiras multirreactivas en orina, pierde precisión diagnóstica en relación con las variaciones en sujetos con trastornos en el metabolismo hidrocarbonado, la existencia del monosacárido en exudados nasales y agentes de aplicación local o la interacción de circunstancias clínicas o sustratos químicos con la reacción desencadenante de color en la tira. Sin embargo, Baker (2005) consideró a la aplicación clínica de la reacción de la glucosa oxidasa en la identificación de glucosa en el líquido cefalorraquídeo herramienta de laboratorio con utilidad de cribado en las sospechas de fístulas con rinoliquorrea.¹¹ Joshi usó estas tiras multirreactivas de forma sistemática al informar de manera rápida las características citobioquímicas de exudados nasales, por lo que las recomendó en entornos sanitarios con recursos limitados.¹²

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 líquido cefalorraquídeo es un razonamiento clásico y reconocido, pero expuesto a riesgos de error diagnóstico por las características químicas que detectan la glucosa, su límite de detectabilidad y variaciones preanalíticas imprevisibles. A su favor muestra información muy rápida que con la debida valoración clínica ayuda a cumplimentar un diagnóstico de fístula de líquido cefalorraquídeo.¹¹⁻¹³ En condiciones de flujo normal de glucosa al líquido cefalorraquídeo y consumo cerebral de la misma, su concentración habitual es de dos terceras partes la de ese momento en la sangre periférica. Una muestra de líquido cefalorraquídeo contiene en términos fisiológicos concentraciones que varían entre 50 y 100 mg/dL y puede resultar indetectable en la tira reactiva, en función de su elevado límite de sensibilidad.

En el análisis de orina con tiras multirreactivas, el precepto básico es el hecho de que la glucosa

es una pequeña molécula que filtra libremente en el glomérulo renal, pero que en individuos sanos, el túbulo proximal la reabsorbe en su totalidad. En las tiras reactivas, el procedimiento de detección de la glucosa se basa en la reacción específica enzimática glucosa-oxidasa peroxidasa, en dos etapas secuenciales, que al final se acoplan a un cromóforo que modifica su coloración al oxidarse. Una tira reactiva tiene en su parte inferior una lámina de papel absorbente para recoger el exceso de muestra y está protegida por una fina malla de nylon, que impide el desplazamiento del reactivo. Esta área tiene un color inicial, que al contacto con la muestra desarrolla una reacción que experimenta un cambio en su coloración inicial. En general, el ojo humano es un lector válido de la tira reactiva, porque el contraste de colores que determina la existencia de glucosa es bastante llamativo, lo que hace innecesarios materiales añadidos, con el consiguiente encarecimiento de la prueba. En la tira reactiva que detecta glucosa pueden acontecer circunstancias que facilitan el resultado falso negativo.¹²

El ascorbato retrasa la reacción y los salicilatos o sus metabolitos la disminuyen; las concentraciones elevadas de cetonas pueden negativizar la identificación de la glucosa, lo que debe tenerse en cuenta en sujetos diabéticos en circunstancias de cetoacidosis. La sospecha de cetoacidosis se confirma de igual manera en la misma tira multirreactiva; 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 agresivos a temperatura ambiente pueden evidenciarse falsos negativos; por tratarse de una reacción enzimática, es sensible a la temperatura, por lo que las muestras refrigeradas de líquido cefalorraquídeo pueden inhibir la reacción al usar este tipo de tiras. Y a la inversa: los oxidantes potentes, como los hipocloritos o



el peróxido de hidrógeno, son susceptibles de generar interferencias positivas.

De la misma manera se obtiene un resultado falso positivo al añadir previamente glucosa a la muestra a tratar. Varios atomizadores nasales acuosos contienen glucosa anhidra en concentraciones de 50 mg por cada 5 g en cada aplicación; esto es, 5 mg de glucosa por aplicación. Patel alerta acerca de rinorreas que no responden al tratamiento tópico con corticoesteroides y que muestran una prueba de glucosa positiva, lo que provoca diagnósticos incorrectos de licuorreas, que en realidad son mera secreción nasal contaminada por excipiente del atomizador.¹⁴

Los métodos de laboratorio más fiables para confirmar rinoliquorrea son los que detectan BT o asialotransferrina, antes conocida como proteína tau; se trata de una variante de la transferrina de localización en el líquido cefalorraquídeo, pero también en la perilinfa, entornos sinoviales y humor acuoso,^{15,16} producida por la actividad de la enzima neuraminidasa cerebral¹⁷ y que elimina el ácido siálico de la transferrina.

El gen que codifica la síntesis de transferrina se localiza en el brazo largo del cromosoma 3 (región q21-25), con una secuencia en su ADN que contiene 17 exones. Las modificaciones de la estructura molecular de la transferrina le confieren su microheterogeneidad, lo que le confiere diferentes isoformas que pueden identificarse por isoelectroenfoque, encuadradas en el espectro de las trazas de beta proteína.^{18,19}

No obstante, la peculiaridad de la desialización de la forma beta-2 permite a la proteína su identificación mediante una sencilla prueba de reacción antígeno-anticuerpo asociado con cromóforos, base de las técnicas nefelométricas, y que ofrecen resultados en un tiempo aproximado de 24 a 48 horas.^{18,20} Otros centros están en condiciones de emitir resultados

cuantitativos mediante inmunotransferencia en 3-4 horas.²¹ La proteína es estable fuera del organismo, en refrigeración a 4°C durante más de cinco días, por lo que su obtención y posterior análisis pueden diferirse en caso de dificultad para el acceso a determinaciones de trazas de proteína beta.⁶

Sin embargo, para esta familia de isoformas existe una limitación en su determinación bien reconocida: las concentraciones inferiores a 0.49 mg/L no son detectables por inmunoensayos, por lo que son susceptibles para la prueba de generar resultados falsos negativos.²²

La rinoliquorrea puede pasar oculta –con antecedente traumático o sin él–, generar hidrorrea uni o bilateral, formar parte del complejo sintomático de cuadros meníngeos recidivantes o del síndrome de fuga de líquido cefalorraquídeo.^{8,23,24} Los traumatismos nasofaciales son susceptibles de potenciar rinorreas de dudosa filiación e incluso no ser detectadas al inicio, habida cuenta de la prioridad de otras lesiones concomitantes, como las que implican daño en el globo ocular. Esta ubicuidad poco conocida de la BT también la hace útil para el reconocimiento de fugas de perilinfa en roturas de membranas por traumatismos craneoencefálicos o por timpanotomías exploradoras.¹⁵

Sin embargo, la determinación de glucosa no debe desestimarse tan rápidamente si, como en este trabajo, su valor predictivo negativo alcanza 70% y la precisión diagnóstica es de 73% –cifras muy similares a las encontradas por Joshi, procediendo de igual forma en 2013–.¹² La relación costo-beneficio de su realización no justifica no efectuar el procedimiento cuando está disponible en cualquier centro sanitario.

Si bien es cierto que la diabetes en una crisis de hipoglucemia o de cetoacidosis provoca falsos negativos en circunstancias de sospecha de fuga de líquido cefalorraquídeo, el clínico debe cono-

cer esto y que una cuantificación de glucosa en exudado nasal en sujetos diabéticos no resulta fiable cuando sus glucemias no alcanzan 100 mg/dL (su líquido cefalorraquídeo puede no alcanzar los 50 mg/dL) o superan los 300 mg/dL (el exudado nasal puede contaminarse por lágrimas ricas en glucosa).

La detección de BT no ofrece las máximas garantías de diagnóstico de una fístula de líquido cefalorraquídeo en circunstancias de falta de colaboración y el facultativo que asiste al paciente conocerá la posibilidad de que trazas de la proteína contaminan exudados de origen no central cuando existe afectación del globo ocular. El facultativo debe conocer que mínimas concentraciones de la proteína en rinorreas postraumáticas pueden no detectarse y, aún más: la contaminación bacteriana del líquido cefalorraquídeo por *Streptococcus* negativiza este ensayo; por esto es fuente generadora de falsos negativos, lo que reduce la sensibilidad de la prueba de laboratorio.²⁵

Las pruebas de imagen pueden no ser concluyentes^{23,26} y en ocasiones, la invasividad con la inyección de sustratos intratecales es recomendable,^{23,27} lo que asume un riesgo inherente a la inyección de sustratos extraños en el líquido cefalorraquídeo, que puede generar hasta 30% de episodios de choque anafiláctico, encefalitis e incremento de la fuga,²⁸ incluso como maniobra previa inmediata a un procedimiento quirúrgico de localización y sellado intranasal. Las cisternografías isotópicas o intensificadas con gadolinio permiten evaluar la precisión diagnóstica auténtica de los analitos presentes en el líquido cefalorraquídeo para diagnosticar la fístula.

CONCLUSIONES

La glucosa y la beta-2 transferrina (BT) son analitos comúnmente usados en el reconocimiento

cualitativo de rinoliquorrea. En estrictas condiciones de recolección de muestra, un exudado nasal sin contaminación por líquido cefalorraquídeo no evidencia trazas de estas moléculas.

La glucosa en humores orgánicos resulta fácilmente detectable mediante pruebas semicuantitativas fundamentadas en la química seca de las tiras reactivas. En este sentido, las tiras multirreactivas usadas en el estudio bioquímico de la orina aportan información válida acerca de la concentración de glucosa en la muestra que se quiere estudiar. Su identificación positiva tiene sensibilidad de 57% y valor predictivo negativo de 71%, con precisión de 76%, cuando se compara con la cuantificación de BT. Su accesibilidad y facilidad de manejo permiten no excluirlas en un protocolo rápido de identificación de fístulas.

La BT, por su parte, no está exenta de emitir falsos positivos en casos de pérdida de humor acuoso y falsos negativos en circunstancias preanalíticas. Por ello, no puede considerarse una prueba definitiva en el etiquetado de fístula de líquido cefalorraquídeo nasal, al cotejarla con pruebas de imagen y de inyección intratecal de sustratos, contra los que ofrece sensibilidad de 94% y VPN de 92%, con precisión de 94%.

REFERENCIAS

1. Deisenhammer F, Egg R, Giovannoni G, Hemmer B, et al. EFNS guidelines on disease-specific CSF investigations. *Eur J Neurol* 2009;16:760-770.
2. Risch L, Lisec I, Jutzi M, Podvinec M, et al. Rapid, accurate and non-invasive detection of cerebrospinal fluid leakage using combined determination of beta-trace protein in secretion and serum. *Clin Chim Acta* 2005;351:169-176.
3. González de Buitrago JM. Tecnología y métodos del laboratorio clínico. 1ª ed. Barcelona: Salvat, 1990;51-62.
4. Tabauti K, Kraoul L, Alyousef L, Lahoud GA, et al. Place de la biologie dans la prise en charge des brèches ostéomeningées. *Ann Biol Clin* 2009;67:141-151.
5. Chan DT, Poon WS, IP CP, Chiu PW, Goh KY. 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 J Surg* 2004;27:39-42.



6. Bleier BS, Debnath I, O'Connell BP, Vandergrift WA, et al. Preliminary study on the stability of beta-2 transferrin in extracorporeal fluid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:101-103.
7. Kruszewski W, Kruszewska K, Mantur M. Cerebrospinal rhinorrhea—etiology, clinical and laboratory diagnosis. *Pol Merkuri Lekarski* 2006;20:471-474.
8. Saw MM, Chamberlain J, Barr M, Morgan MP, et al. Differential disruption of blood-brain barrier in severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2014;20:209-216.
9. Mantur M, Lukaszewicz Zajac M, Mroczko B, Kulakowska A, et al. Cerebrospinal fluid—reliable diagnostic methods. *Clin Chim Acta* 2011;412:837-40.
10. Ohwaki K, Yano E, Shinohara T, Watanabe T, et al. Spinal cerebrospinal fluid leaks detected by radionuclide cisternography and magnetic resonance imaging in patients suspected of intracranial hypotension. *Adv Med Sci* 2014;59:196-199.
11. Baker EH, Wood DM, Brennan AL, Baines DL, Philips BJ. New insights into the glucose oxidase stick test for cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Emerg Med J* 2005;22:556-557.
12. Joshi D, Kundana K, Puranik A, Joshi R. Diagnostic accuracy of urinary reagent strip to determine cerebrospinal fluid chemistry and cellularity. *J Neurosci Rural Pract* 2013;4:140-145.
13. Sánchez Morillo J, Estruch Pérez MJ, Balaguer Doménech J, Gallen Martín L, et al. El hallazgo de glucosa en el fluido obtenido por el catéter epidural después de su inserción durante la anestesia combinada intradural-epidural realizada con bupivacaína hiperbara es un suceso habitual. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2012;59:357-362.
14. Patel PN, Oyefara B, Aarstad R, Bahna SL. Rhinorrhea not responding to nasal corticosteroids. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:735-738.
15. Delaroche O, Bordure P, Lippert E, Sagniez M. Perilymph detection by beta 2-transferrin immunoblotting assay. Application to the diagnosis of perilymphatic fistulae. *Clin Chim Acta* 1996;245:93-104.
16. Chowdhury UR, Madden BJ, Charlesworth MC, Fautsch MP. Proteome analysis of human aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4921-4931.
17. Normansell DE, Stacy EK, Booker CF, Butler TZ. Detection of beta-2 transferrin in otorrhea and rhinorrhea in a routine clinical laboratory setting. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;1:68-70.
18. Ryall RG, Peacock MK, Simpsom DA. Usefulness of beta-2 transferrin assay in the detection of cerebrospinal fluid leaks following head injury. *J Neurosurg* 1992;77:737-739.
19. Bachmann Harildstad G. Diagnostic values of beta-2 transferrin and beta-trace protein as markers for cerebrospinal fluid fistula. *Rhinology* 2008;46:82-85.
20. McCudden CR, Senior BA, Hainsworth S, Oliveira W, et al. Evaluation of high resolution gel $\beta(2)$ -transferrin for detection of cerebrospinal fluid leak. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:311-315.
21. Lescuyer P, Auer L, Converset V, Hochstrasser DF, et al. Comparison of gel-based methods for the detection of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Clin Chim Acta* 2012;413:1145-1150.
22. Sampaio MH, de Barros Mazón S, Sakano E, Chone CT. 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* 2009;23:585-590.
23. Urbach H. Intracranial hypotension: clinical presentation, imaging findings, and imaging-guided therapy. *Curr Opin Neurol* 2014;27:414-424.
24. De Andrés J, Esparza MJ, Ferrer Rebolledo J, Castillo Ruiz A, Villanueva Pérez VL. Radioisotope cisternography: a potentially useful tool for headache diagnosis in patients with an IDD pump. *Pain Physician* 2014;17:89-94.
25. Mokri B. Radioisotope cisternography in spontaneous CSF leaks: interpretations and misinterpretations. *Headache* 2014;54:1358-1368.
26. Furlow B. Computed tomography of facial fractures. *Radiol Technol* 2014;85:523-539.
27. Ecin G, Oner AY, Tokgoz N, Ucar M, et al. T2-weighted vs intrathecal contrast-enhanced MR cisternography in the evaluation of CSF rhinorrhea. *Acta Radiol* 2013;54:698-701.
28. Parissis D, Ioannidis P, Karacostas D. Intrathecal gadolinium for magnetic resonance myelography in spontaneous intracranial hypotension: valuable but may be risky. *JAMA Neurol* 2014;71:802.