



Medición de glucosa y proteínas totales en rinorreas como herramienta diagnóstica de fístulas de líquido cefalorraquídeo

Glucose and total protein measurement in rhinorrheas as a diagnostic tool of cerebrospinal fluid leaks.

Francisco Javier García-Callejo,¹ Fernando Martínez-Expósito,³ Ramón Balaguer-García,¹ José María García-Aguayo,² José Ramón Alba-García,³ Miguel Juantegui-Azpilicueta¹

Resumen

OBJETIVOS: Valorar y validar la fiabilidad que ofrece la doble determinación cuantitativa de glucosa y proteínas totales en secreciones nasales para la identificación de rinoliquorreas frente a pruebas de mayor sensibilidad y costo.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio prospectivo, longitudinal, observacional, comparativo, en el que de marzo de 2017 a agosto de 2019 se midió la concentración de glucosa y proteínas totales en muestras de líquido cefalorraquídeo y de exudado nasal. Con estos datos se evaluó una herramienta de cálculo con los dos parámetros sobre casos sospechosos de fístula, comparando, además, su precisión diagnóstica con la de la β 2-transferina.

RESULTADOS: Se incluyeron 84 casos sospechosos de fístula; hubo diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones medias de glucosa y proteínas totales en muestras de líquido cefalorraquídeo y moco nasal. En 24 de los 84 casos con sospecha de fístula se confirmó la misma. Las muestras nasales con glucosa > 40 mg/dL y proteínas totales < 100 mg/dL tuvieron sensibilidad de 88%, especificidad de 89.8%, valor predictivo positivo de 78.5%, negativo de 94.6% y precisión de 89.2%.

CONCLUSIONES: La determinación cuantitativa de glucosa y proteínas totales mejora la sensibilidad de la glucosa sola en el diagnóstico de rinoliquorrea y ofrece indicadores de precisión discretamente inferiores a los de la β 2-transferina, por lo que podría usarse como herramienta diagnóstica válida por su costo, accesibilidad y rapidez en la obtención del resultado.

PALABRAS CLAVE: Líquido cefalorraquídeo; fístula; mucosa nasal.

Abstract

OBJECTIVE: To assess and validate the reliability offered by the double quantitative determination of glucose and total proteins in nasal secretions for the identification of cerebrospinal fluid (CSF); leaks against tests of greater sensitivity and cost.

PATIENTS AND METHOD: A prospective, longitudinal, observational, comparative study was done from March 2017 to August 2019 measuring glucose and total protein levels in CSF and nasal exudate samples. With these data, a calculation tool was carried out with both parameters on 84 suspected cases of fistula, comparing its diagnostic accuracy with that of β 2-transferrin as well.

RESULTS: There were included 84 suspicious cases; there were statistically significant differences in mean glucose and total protein concentrations in CSF and nasal mucus samples. CSF leakage was confirmed in 24 of 84 cases with fistula suspicion. Nasal samples with glucose > 40 mg/dL and total proteins < 100 mg/dL had sensitivity of 88%, specificity of 89.8%, positive predictive value of 78.5%, negative of 94.6% and accuracy of 89.2%.

CONCLUSIONS: The quantitative determination of glucose and total protein improves the sensitivity of glucose alone in the diagnosis of CSF leaks and offers accuracy indicators slightly lower than those of β 2-transferrin, so they could be used as a valid diagnostic tool for its cost, availability and quickness in obtaining the result.

KEYWORDS: Cerebrospinal fluid; Leakage; Nasal mucus.

¹ Servicio de Otorrinolaringología.

² Servicio de Microbiología.
Hospital General de Requena, Valencia, España.

³ Servicio de Otorrinolaringología,
Consorcio-Hospital General Universitario de Valencia, España.

Recibido: 26 de febrero 2020

Aceptado: 12 de mayo 2020

Correspondencia

Francisco Javier García Callejo
jgarciaall@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Callejo FJ, Martínez-Expósito F, Balaguer-García R, García-Aguayo JM y col. Medición de glucosa y proteínas totales en rinorreas como herramienta diagnóstica de fístulas de líquido cefalorraquídeo. An Orl Mex. 2020 abril-junio;65(2):71-79.

ANTECEDENTES

Ante sospecha de rinoliquorrea la prueba diagnóstica debe ser no invasiva, carente de riesgos para el paciente, su procesamiento debe requerir un escaso volumen, rapidez en la obtención del resultado y su manipulación mostrar alta sensibilidad diagnóstica. Ello se hace en busca de una herramienta de eficiencia y exactitud diagnósticas óptimas y con mínimos retrasos en proporcionar información ante una circunstancia clínica potencialmente grave.^{1,2}

La existencia de una concentración significativa de glucosa en líquido cefalorraquídeo –las dos terceras partes de la glucemia aproximadamente– ofrece la opción de emitir la sospecha diagnóstica de fístula.^{3,4} Su determinación accesible, rápida y barata no contraindican su uso en entornos sanitarios con escasa dotación técnica y ante evidencias clínicas de consistencia. Sin embargo, a su medición incluso cuantitativa se le atribuye un elevado volumen de falsos positivos y con ello sensibilidad reducida.⁴⁻⁶

La β 2-transferrina (B2T) es en este sentido un marcador mucho más específico del líquido cefalorraquídeo al tratarse de una proteína transportadora del ion férrico en sangre modificada por neuraminidasas cerebrales.⁷⁻⁹ Ello le ha conferido la categoría de prueba de referencia.¹⁰⁻¹²

Sin embargo, su determinación, adecuadamente estandarizada desde hace décadas, no está disponible en laboratorios de muchos hospitales comarcales e incluso terciarios. A condicionantes económicos se le añaden motivos relacionados con una demanda poco significativa por desconocimiento o por algoritmos de actuación que no la contemplan.

La rinoliquorrea exige un diagnóstico diferencial rápido de otros exudados nasales puramente mucosos. Está ampliamente documentado que

el líquido cefalorraquídeo tiene concentraciones de glucosa mucho más elevadas que el moco nasal,¹⁻⁴ pero además contiene menor concentración en proteínas que éste, incluso en circunstancias en las que la proteinorraquia se incrementa, como la infección y el traumatismo.^{13,14}

Pese a consideraciones clínicas muy orientadoras ante una fuga de líquido cefalorraquídeo, su componente proteico es susceptible de proporcionar información adicional sobre el líquido biológico a estudio que pudiera establecer el diagnóstico diferencial.^{15,16}

El objetivo de este trabajo es valorar y validar la fiabilidad que ofrece la doble determinación cuantitativa de glucosa y proteínas totales en secreciones nasales para la identificación de rinoliquorreas frente a pruebas de mayor sensibilidad y costo.

MATERIAL Y MÉTODO

Fases del muestreo

En una primera fase se efectuó la recolección de muestras para cuantificar concentraciones de glucosa y proteínas desde marzo de 2017 a agosto de 2019. Se obtuvo líquido cefalorraquídeo de 42 individuos y secreción nasal de otros 60, equiparados en cohortes con idéntica distribución por edad y sexo y sin tratamiento médico alguno en el mes anterior a la obtención de la muestra. Con los cálculos de la concentración de glucosa y proteínas en ambos especímenes se efectuaron comparaciones de sus valores medios.

Atendiendo a estos valores se diseñó una tabla de distribución de la variable biparamétrica glucosa elevada y proteínas totales descendidas como prueba de diagnóstico para evaluar posteriormente muestras nasales sospechosas



de fístula de líquido cefalorraquídeo y tipificar la fiabilidad diagnóstica de esta combinación: Esta fiabilidad se midió a través de los indicadores de sensibilidad, especificidad y precisión diagnósticas, así como sus valores predictivos positivo y negativo.

Así, la segunda fase del estudio aplicó esta variable biparamétrica sobre 84 pacientes con emisión espontánea de exudado o secreción nasal uni o bilateral con la intención de confirmar o descartar rinolicuorrea. En las muestras nasales objeto de estudio se efectuó, además de las determinaciones cuantitativas de glucosa y proteínas totales, la de B2T, considerada técnica patrón de referencia para identificar líquido cefalorraquídeo.

En estos pacientes las pruebas de imagen mediante tomografía computada, resonancia magnética, exploración intraoperatoria o las tres detectaron fístula en 28 casos. Se compararon los parámetros glucosa elevada y proteínas totales descendidas con la identificación de B2T. Con ello se buscó calcular los índices de sensibilidad y especificidad de cada técnica en el diagnóstico de fístula nasal de líquido cefalorraquídeo.

Obtención de muestras

Todos los exudados nasales –los usados como patrones validados de moco nasal y los obtenidos para efectuar un diagnóstico diferencial con rinolicuorreas– se recogieron por destilación espontánea desde el vestíbulo nasal o incrementando la presión de salida de la secreción unilateral, evitando torundas. En rinorreas posteriores, con muestra insuficiente o en las detectadas solo mediante fibroendoscopia las muestras se obtuvieron incrementando las maniobras de Valsalva en posición de Trendelenburg y con aspiración con pipetas Pasteur o micrometradas por fosas nasales.

Los especímenes se recogieron en tubos de Eppendorf y se centrifugaron a 650 rpm 5 minutos, obteniendo al menos 1.5 cc del sobrenadante. La muestra resulta estable 24 horas a 18°C y hasta 5 días a 4°C, no debiéndose almacenar nunca por debajo de 0°C.¹⁷

El líquido cefalorraquídeo obtenido como patrón validado se extrajo mediante punción lumbar en individuos que iban a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia epidural, obteniendo en los mismos recipientes un volumen de 2 cc, igualmente centrifugado y en las mismas condiciones de almacenamiento.

Determinación cuantitativa de glucosa y proteínas

La determinación de glucosa y proteínas en las muestras se desarrolló en sistemas autoanalizadores Cobas C311 (Roche Diagnostics SL, Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España).

La medición de glucosa en exudado nasal, ya sea de componente mucoso o de origen en líquido cefalorraquídeo, se basó en la reacción de glucosa-oxidasa-peroxidasa (GOD-POD) cuantificada con un cromóforo mediante colorimetría. La glucosa se oxida con el oxígeno del aire en presencia de glucosa-oxidasa, generando peróxido de hidrógeno que oxida un cromóforo incoloro y transformándolo en un compuesto de tonalidad verdosa.

La de proteínas se sometió al método del ácido bicinónico, basado en la conversión de Cu^{++} a Cu^+ en condiciones alcalinas. Esta conversión se define como reacción del Biuret, compuesto caracterizado por formar complejos con el catión Cu^+ . Es una reacción general de las proteínas y se produce en las que muestran al menos dos enlaces peptídicos o dos grupos amida consecutivos, con capacidad para reducir el Cu^{++} . La cantidad del catión reducido es función de

la concentración las proteínas y puede determinarse espectrofotométricamente por un cambio en el color de la solución a púrpura, que absorbe a 562 nm. La luz absorbida por el complejo es directamente proporcional al color producido.¹⁸

Determinación de β 2-transferina

Para considerar positiva la prueba de la β -transferina fue suficiente una muestra cuya determinación mediante inmunonefelometría con partículas de poliestireno cubiertas con anticuerpos antiproteína humana (N Látex β TP; Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania) mostrara trazas del sustrato en mg/L. Se precisó un mínimo de 150 μ L de muestra, aunque en caso de escasez de la misma, son aceptables diluciones al 1:5 del líquido en estudio. Las muestras para este estudio son estables a 4°C durante 48 horas.

Tratamiento estadístico

El tratamiento de la probabilidad de que los datos de un evento no estuvieran ligados a otro al azar se efectuó mediante una prueba t de Student con la comparación de medias entre grupos, proporcionado por el paquete estadístico SPSS 2.0; si el valor de p era menor de 0.001, se consideró diferencia estadísticamente significativa.

RESULTADOS

La concentración media de proteínas totales y glucosa en las dos series de especímenes biológicos, previo procesamiento de las muestras como se especificó anteriormente, mostró los valores reflejados en la **Figura 1**. La glucorraquia media resultó superior al valor de la glucosa en rinorreas independientemente de su filiación como rinitis alérgica, catarral o intrínseca (54.66 ± 12.15 vs 20.33 ± 5.76 mg/dL). Igualmente, las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) ofrecieron cifras de proteínas totales muy inferiores al moco

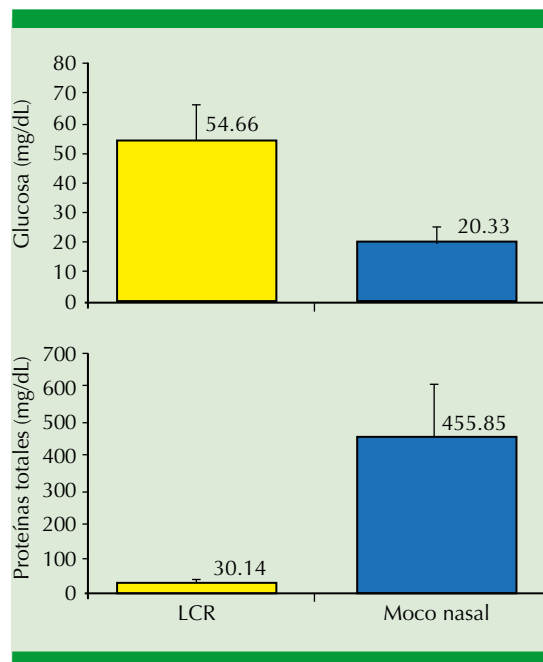


Figura 1. Concentración (valor medio y DE) de glucosa y proteínas totales en el líquido cefalorraquídeo de 42 individuos (■) y secreción nasal de otros 60 (■). Las diferencias en las concentraciones de ambos parámetros fueron estadísticamente significativas con $p < 0.001$.

nasal (30.14 ± 9.13 vs 455.85 ± 151.53 mg/dL), con $p < 0.001$ para ambas comparaciones muestrales, con intervalo de confianza (IC) de 95%.

El **Cuadro 1** muestra la cuantificación de glucosa y proteínas en cada uno de los subgrupos estudiados. La **Figura 2** señala las concentraciones de glucosa y proteína trabajando sobre las 42 muestras de LCR y 60 de moco nasal conocidas, distinguiendo los LCR en sujetos sanos ($n = 32$) de los pacientes con meningismo o traumatismo craneoencefálico ($n = 10$) y las muestras nasales en pacientes sanos ($n = 30$), con crisis alérgicas ($n = 12$) o afectados de un cuadro catarral inespecífico ($n = 18$). Se aprecia la ubicación de dos poblaciones claramente distinguibles en función de los dos parámetros.



Cuadro 1. Concentración de glucosa y proteínas totales en muestras de líquido cefalorraquídeo (sujetos sanos y con enfermedad inflamatoria central) y de moco nasal (sujetos sanos, rinitis alérgicas y cuadros catarrales)

	Glucosa (mg/dL)	Proteínas (mg/dL)
Líquido cefalorraquídeo		
Sanos (n = 32)	58.75 ± 10.48	26.40 ± 9.39
Inflamatorio (n = 10)	41.6 ± 6.68	31.7 ± 6.01
Moco nasal		
Sanos (n = 30)	19.96 ± 6.15	470.46 ± 152.04
Rinitis alérgica (n = 12)	19.33 ± 3.82	421 ± 143.66
Rinitis catarral (n = 18)	21.61 ± 6.22	454.72 ± 160.21

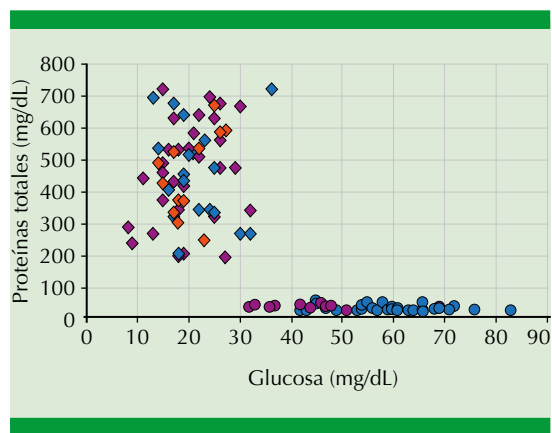


Figura 2. Diagrama de dispersión o distribución bidimensional con concentración de glucosa en abscisas y de proteínas en ordenadas de las 42 muestras de líquido cefalorraquídeo pertenecientes a 32 sujetos sanos (●) y 10 procesos inflamatorios (●) y de las 80 secreciones nasales pertenecientes a 30 sujetos sanos (◆), 12 crisis alérgicas (◆) y 18 episodios catarrales (◆).

En el **Cuadro 2** se muestra la fiabilidad diagnóstica de las dos herramientas de trabajo en la discriminación de LCR en los 84 individuos donde existía la duda diagnóstica de fístula de LCR: biparamétrica (glucosa-proteínas) y B2T. Asumiendo que los rangos de normalidad expresados en el **Cuadro 1** evidenciaban IC del 95%,

Cuadro 2. Correlación de resultados entre la detección de la variable glucosa > 40 mg/dL y proteínas < 100 mg/dL y la variable β2-transferina en exudado nasal y la identificación de fístula por pruebas de imagen o exploración endoscópica intraoperatoria

	Fístula	No fístula	
Glucosa > 40 mg/dL Proteínas < 100 mg/dL	22	3	25
Otras variantes	6	53	59
Total	28	56	84
	Fistula	No fístula	
B2-T positiva	25	3	28
B2-7 negativa	3	53	56
Total	28	56	84
	Fistula	No fístula	
Glucosa positiva Proteínas negativo	22 (16F)	16 (2F)	38 (18F)
Otras variantes	13 (8F)	33 (2F)	46 (10F)
Total	35 (24F)	49 (4F)	84 (28F)

se consideró que una muestra nasal pertenecía a LCR cuando mostraba una determinación de glucosa superior a 40 mg/dL y a la vez una cuantificación de proteínas inferior a 100 mg/dL. Así pues, la variable biparamétrica debía cumplir estas dos condiciones como herramienta discriminadora.

Los 6 falsos negativos detectados cuando se valoró esta variable como herramienta diagnóstica correspondieron a: 1) sujetos con meningitis bacteriana documentada en el contexto de la fístula activa, con prueba de Pandy +++ y antígeno capsular de neumococo positivo en el LCR obtenido por punción lumbar (3 casos); 2) muestra indebidamente refrigerada a 4°C (2 casos); 3) hiperdestilación nasal por rinitis vírica aguda en plurialérgico ambiental conocido (un caso). Los falsos positivos pudieron explicarse por: 1) existencia de agua oxigenada en el área nasal donde se obtuvo la muestra en circunstancias de traumatismos nasofaciales (2 casos); 2) sueroterapia glucosada de mantenimiento

24 horas antes de la obtención de la muestra a 84 mL/hora (un caso).

Por todo ello, cuando las pruebas de imagen y la endoscopia nasal fueron la referencia para identificar fuga de líquido cefalorraquídeo, la variable biparamétrica glucosa > 40 mg/dL y proteínas < 100 mg/dL en el exudado nasal mostró sensibilidad de 88%, especificidad de 89.8%, VPP de 78.5%, VPN de 94.6% y precisión de 89.2%. Para la determinación de B2T estos valores fueron, respectivamente, de 89.2, 94.6, 89.2, 94.6 y 92.8%.

DISCUSIÓN

La rinoliquorrea o eliminación de líquido cefalorraquídeo (LCR) por fosas nasales es la consecuencia de una fuga del mismo a través de las paredes óseas que separan la cavidad nasal de la base del cráneo. La producción y distribución del LCR en el espacio subaracnoideo facilitan esta comunicación, de forma espontánea o traumática, iatrogénica o no, culminando en una fístula que conecta humores y tejidos estériles con las vías altas respiratorias.¹⁶ La contaminación bacteriana es la norma y su accesibilidad a leptomeninges, sustancia gris y glía resulta extremadamente alta.^{14,19,20}

Debe sospecharse fuga de líquido cefalorraquídeo ante rinorreas unilaterales con características organolépticas bastante peculiares: color opalino o transparente, limitada turbidez, sabor dulce y ausencia de matices odoríferos. La valoración clínica ya resulta fiable en 60% de las secreciones nasales, pero los estudios de laboratorio y de radiología complementan significativamente el hallazgo de la fístula.¹⁹⁻²¹

Esta identificación ha mejorado significativamente. La investigación biológica de una sospecha de rinoliquorrea consistió durante décadas en la determinación del contenido de glucosa,

utilizando tiras reactivas con GOD, de fácil realización en un contexto de emergencia y al lado de la cama. La prueba es rápida, económica y accesible. Sin embargo, ofrece sensibilidad y especificidad deficientes y se le atribuye alto potencial de diagnóstico erróneo.^{4-6,20}

La sensibilidad no es más que la probabilidad de que la prueba emita un resultado positivo cuando un individuo padece la alteración que se busca. La especificidad es la probabilidad de que la prueba arroje un resultado negativo cuando el individuo no muestra esta alteración. Nuestra revisión de 2016 con tiras reactivas para medir glucorraquia sobre 52 fístulas efectivamente detectó sensibilidad de 56.7%, pero especificidad de 87.9%, nada desdeñable.²²

El moco nasal contiene entre 400 y 800 mg/dL de proteínas, aproximadamente la décima parte de la tasa sérica, pero 15 o 20 superior a la del líquido cefalorraquídeo.²³ La mucina representa 60% de todas ellas en el flujo nasal. Se trata de una glucoproteína ligeramente ácida por la unión de polisacáridos con ácido sulfúrico conformando ácido mucoítín sulfúrico. Su cantidad en el moco depende de la viscosidad de éste. Además, las proteínas del moco nasal siguen una variación circadiana muy acusada, llegan a ser hasta cuatro veces más elevadas por la noche que durante el día.²⁴

La probabilidad de que una fuga de líquido cefalorraquídeo suceda cuando una herramienta diagnóstica es positiva define su valor predictivo positivo (VPP). Este trabajo verifica que la diferencia en concentración proteica entre líquido cefalorraquídeo y moco resulta estadísticamente significativa y que secreciones nasales con medición de proteína total inferior a 100 mg/dL descarta el origen nasal y, por tanto, obliga a pensar en fuga de líquido cefalorraquídeo con probabilidad entre 95 y 100%. Esto es, la concentración proteica aisladamente mostrará



un VPP entre 95 y 100%, a expensas –eso sí– de una especificidad muy escasa.

El diagnóstico de defectos en la base del cráneo no siempre es fácil. Las pruebas de laboratorio resultan entonces de gran interés. Se han propuesto varios métodos biológicos para etiquetar y diferenciar rinorreas por líquido cefalorraquídeo, infecciones respiratorias, lágrimas o rinitis intrínsecas, admitidas al azar en diversos algoritmos.^{1,3,12,25,26} En general, se acepta que la determinación aislada de glucosa, la inyección de radionúclidos y la cisternografía-TC no generan la rentabilidad diagnóstica que el TC de alta resolución, la cisternografía-RM y sobre todo de la B2T.¹

Ésta y la proteína β -traza (prostaglandina D tipo lipocalina o L-PGDS) están muy reconocidas para el diagnóstico. La B2T –considerada prueba patrón de referencia para detectar líquido cefalorraquídeo – es una isoforma desialada en el encéfalo y ausente en secreciones nasales, lagrimales y mucosas,^{7,8,12,19,20} pero su detección por electroforesis o isoelectroenfoque se ve afectada por la existencia de sangre, siendo la inmunonefelometría de elección, mucho más cara, 12 € por determinación.¹⁰ La proteína β -traza surgió como biomarcador válido, reproducible y más sensible que la B2T, siendo la segunda proteína más abundante en el líquido cefalorraquídeo después de la albúmina,^{1,8,25} pero también puede detectarse en rinorreas de sujetos sanos. Su valor de corte varía de 0.64 a 1.14 mg/L, pero como inconveniente puede identificarse en sujetos sanos y no en pacientes con fuga sin líquido cefalorraquídeo evidente. Aunque no se ve influida por la contaminación sanguínea, debe evaluarse en suero y en líquido de rinorrea y requiere alto número de pacientes necesarios para llenar completamente las placas-kit cuando se miden por enzimoimmunoensayo; además, precisa una primera incubación de toda una noche, por lo que no resulta adecuada su determinación como respuesta rápida y de emergencia.^{8,25,27}

Al evaluar el método de la GOD/POD, en determinaciones de glucorraquia la interferencia positiva es poco probable y se debe a la presencia de oxidantes potentes, como el peróxido de hidrógeno o los hipocloritos o a hiperglucemias que podrían generar exudados nasales ricos en el monosacárido. Los resultados falsos negativos pueden deberse a la existencia de altas concentraciones de ascorbato, poco significativo en el líquido cefalorraquídeo, o de cetonas, por lo que debe tenerse en cuenta esta condición en pacientes diabéticos. La reacción también se minimiza por concentraciones altas de salicilatos, levodopa, cefalosporinas y tetraciclinas. La fenazopiridina y la rifampicina –por su color natural– pueden interferir en la coloración reactiva.⁵

La contaminación bacteriana consume la glucosa de la muestra y puede hacerla indetectable. De la misma forma, al tratarse de una reacción enzimática sensible a la temperatura, se inhibe si la muestra se ha conservado refrigerada largo tiempo.¹⁴

En relación con el método del Biuret para proteínas, la técnica detecta más concentración que otras^{15,28} y efectúa su reacción dependiendo en gran medida del pH. Las interferencias generadoras de falsos positivos por fármacos que pudieran alcalinizar el líquido cefalorraquídeo son inusuales, pero la existencia de bacterias en líquido cefalorraquídeo predispone a la elevación de su pH. También generan interferencia positiva la amidoamina, clorhexidina y residuos desinfectantes con compuestos de amonio cuaternario. La polivinilpirrolidona, sustitutivo sanguíneo, la sangre y en general cualquier sustrato tintorial puede incidir falsamente en el desarrollo del color.

La interferencia negativa se atribuye básicamente a muestras de líquido cefalorraquídeo muy diluidas por secreciones nasales o lacrimales.²⁸

Con esta combinación de doble determinación paramétrica demostramos que la cuantificación de glucosa y proteínas totales en la secreción nasal puede ser un nuevo marcador biparamétrico relevante para el diagnóstico de fuga de líquido cefalorraquídeo con buena sensibilidad y especificidad.

La variable glucosa > 40 mg/dL y proteínas < 100 mg/dL evidenció sensibilidad similar a la de la B2T, pero solo especificidad y precisión diagnósticas moderadamente inferiores. Estos resultados optimizan el manejo de pruebas de laboratorio más comunes y accesibles en la filiación de una fístula de líquido cefalorraquídeo. Esta estrategia mediante determinación cuantitativa en autoanalizadores hasta ahora no se había usado en tales circunstancias clínicas y no debería desestimarse.

Las necesidades médicas y los agentes productores de reactivos y equipos gestionarán la aceptación de esta nueva propuesta incluso en química seca con tiras reactivas de orina,^{29,30} al ser ya una evidencia que en éstas el cambio cromático es claramente diferenciable para los rangos de valores analizados y mantienen un comportamiento estable hasta 18 meses después de su producción, lo que haría sumamente recomendable su uso como medición diagnóstica. Su disponibilidad en tiras reactivas de química seca podría ofrecer una herramienta válida, pendiente de próximas evaluaciones de validación y verificación conforme a las especificaciones de Bambrilia.³¹ La primera se definiría como la confirmación de que los requisitos especificados por el fabricante son adecuados para un uso previsto, mientras que la segunda supondría la aportación de la evidencia objetiva de que una prueba satisface este requisito.

REFERENCIAS

- Oakley GM, Alt JA, Schlosser RJ, Harvey RJ, Orlandi RR. Diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhea: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:8-16. doi: 10.1002/alr.21637.
- Lefrere B, Plantamura J, Renard C, Ceppia F, Delacour H. Biochemical analysis of cerebrospinal fluid in the laboratories of deployed medical treatment facilities: are Multistix 10 SG strip and iSTAT useful? *J R Army Med Corps* 2017;163:397-400. doi: 10.1136/jramc-2017-000778.
- Baker EH, Wood DM, Brennan AL, Baines DL, Phillips BJ. New insights into the glucose oxidase stick test for cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Emerg Med J* 2005;22:556-7. doi: 10.1136/emj.2004.022111.
- Tabaouti K, Kraoul L, Alyousef L, Lahoud GA, Rousset SB, Lancelin F, et al. Place de la biologie dans la prise en charge des brèches ostéoméningées. *Ann Biol Clin* 2009;67:141-51. DOI : 10.1684/abc.2008.0294.
- Hegen H, Walde J, Auer M, Deisenhammer F. Cerebrospinal fluid: serum glucose ratio in the ventricular and lumbar compartments: implications for clinical practice. *Eur J Neurol* 2018;25:373-9. doi: 10.1111/ene.13513.
- Chan DT, Poon WS, Ip CP, Chiu PWY, Goh KYC. How is 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. doi: 10.1016/S1015-9584(09)60242-6.
- Meurman OH, Irjala K, Suonpää J, Laurent B. A new method for the identification of cerebrospinal fluid leakage. *Acta Otolaryngol* 1979;87:366-9. doi: 10.3109/00016487909126434.
- Risch L, Lisek I, Jutzi M, Podvinec M, Landolt H, Huber AR. 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;351:169-76. doi: 10.1016/j.cccn.2004.09.008.
- Deschamps EM, Miña A, Diéguez MA. Isoformas de la transferrina: Utilidad clínica de su determinación. *Rev Diagn Biol* 2003;52:35-9.
- McCudden CR, Senior BA, Hainsworth S, Oliveira W, Silverman LM, Bruns DE, Hammett-Stabler CA. Evaluation of high resolution gel $\beta(2)$ -transferrin for detection of cerebrospinal fluid leak. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:311-5. doi: 10.1515/ccclm-2012-0408.
- Kwon SJ, Zhang F, Dordick JS, Sonstein WJ, Linhardt RJ. Detection of cerebrospinal fluid leakage by specific measurement of transferrin glycoforms. *Electrophoresis* 2015;36:2425-32. doi: 10.1002/elps.201500128.
- Cárdenas Fernández MC, Gimeno Hernández J, Lombardía González C, de Miguel Fernández-Miranda C. Utilidad de la $\beta 2$ -transferrina y la proteína β -traza en el diagnóstico de fístula de LCR. *Revista de Laboratorio Clínico* 2017;10:173-9. DOI: <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.1016%2Fj.labcli.2017.06.006>.
- 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;4:140-5. doi: 10.4103/0976-3147.112737.
14. Julián Jiménez A, Morales Casado MI. Utilidad de las determinaciones analíticas en sangre y líquido cefalorraquídeo para predecir meningitis bacterianas en el servicio de urgencias. *Neurología* 2019;34:105-13. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.05.009.
 15. Josman N, Tee NWS, Maiwald M, Loo LH, Ho CKM. Pragmatic and evidence-based approach to paediatric cerebrospinal fluid reference limits for white cell count and concentrations of total protein and glucose. *J Clin Pathol* 2018;71:932-5. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205090.
 16. Tumani H, Huss A, Bachhubber F. The cerebrospinal fluid and barriers – anatomic and physiologic considerations. *Handb Clin Neurol* 2017;146:21-32. doi: 10.1016/B978-0-12-804279-3.00002-2.
 17. Bleier BS, Debnath I, O'Connell BP, Vandergrift WA 3rd, Palmer JN, Schlosser RJ. Preliminary study on the stability of beta-2 transferrin in extracorporeal fluid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:101-3. doi: 10.1177/0194599810390887.
 18. Roca P, Oliver J. Métodos de determinación de proteínas. En: Roca P, Oliver J, Rodríguez AM, eds. *Bioquímica: técnicas y medidas*, Madrid: Editorial Hélice, 2003;148-59.
 19. Domengie F, Cottier JP, Lescanne E, Aesch B, Vinikoff-Sorler C, Gallas S, et al. Management of cerebrospinal fluid fistulae: physiopathology, imaging and treatment. *J Neuroradiol* 2004;31:47-59. doi: 10.1016/s0150-9861(04)96878-2.
 20. Criado Albillos G, Sánchez Bernaldo F. Correlación entre el diagnóstico preoperatorio y el diagnóstico intraoperatorio de fístulas de LCR. Trabajo Fin de Grado. <https://uvadoc.uva.es/bitstream/TFG-M-M836>.
 21. Mantur M, Lukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Kulakowska A, Ganslandt O, Kemonia H, et al. Cerebrospinal fluid leakage-reliable diagnostic methods. *Clin Chim Acta* 2011;412:837-40. doi: 10.1016/j.cca.2011.02.017.
 22. García Callejo FJ, Talamantes Escribá F, Redondo Martínez J, Quilis V, Pérez Carbonell T, Goloney V. Precisión diagnóstica de las tiras multirreactivas de glucosa y nefelometría para beta-2 transferrina en la confirmación de rinolicoorrea. *An Orl Mex* 2016;61:100-9.
 23. González Suárez Y, Sánchez fenes P, Mediaceja Vicente O. Variables citoquímicas del líquido cefalorraquídeo en infecciones del sistema nervioso central. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2013;60: 252-8.
 24. Knoop KA, Newberry RD. Goblet cells: multifaceted players in immunity at mucosal surfaces. *Mucosal Immunol* 2018;11:1551-1557.
 25. Lescuyer P, Auer L, Converset V, Hochstrasser DF, Landis BN, Burkhard PR. Comparison of gel-based methods for the detection of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Clin Chim Acta* 2012;413:1145-50. doi: 10.1016/j.cca.2012.03.016.
 26. Valcárcel Piedra G, Guillén Campuzano E, Altimira Queral L, Galán Ortega A, Hernando Holgado A, Navarro Segarra A, et al. Identificación de líquidos biológicos de origen desconocido. *Revista del Laboratorio Clínico* 2018;11:209-16. DOI: 10.1016/j.labcli.2017.11.008.
 27. Sampaio MH, de Barros-Mazon 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;23:585-90. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3409.
 28. Hegen H, Auer M, Zeileis A, Deisenhammer F. Upper reference limits for cerebrospinal fluid total protein and albumin quotient based on a large cohort of control patients: implications for increased clinical specificity. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:285-92. doi: 10.1515/cclm-2015-0253.
 29. Chikkannaiah P, Benachinmardi KK, Srinivasamurthy V. Semi-quantitative analysis of cerebrospinal fluid chemistry and cellularity using urinary reagent strip: An aid to rapid diagnosis of meningitis. *Neurol India* 2016;64:50-5. doi: 10.4103/0028-3886.173641.
 30. Mazumder S, Ramya BS, Biligi DS. Utility of urine reagent strips in cerebrospinal fluid analysis: An aid to bedside diagnosis of meningitis. *Indian J Pathol Microbiol* 2018;61:356-359. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_821_16.
 31. Bambrilia E. Validación y verificación de sistemas de medición en el laboratorio clínico. <https://www.ifcc.org/media/216093/Validacion.pdf>.