



Resultados preliminares al tratamiento de la cefalea postpunción con fibrina

Dra. Luz Adriana Templos-Esteban,* Dr. Javier Cervantes-Andrade,**
Dra. Mirna Magali Delgado-Carlos,*** Dr. José Antonio López-Martínez****

- * Médico Residente de Tercer año de Anestesiología.
- ** Médico Anestesiólogo Hospital Regional ISSSTE General «Ignacio Zaragoza».
- *** Médico Anestesiólogo Hospital Regional ISSSTE General «Ignacio Zaragoza».
- **** Coordinador de Anestesia y Cirugía del Hospital Regional ISSSTE General «Ignacio Zaragoza».

Solicitud de sobretiros:

Dra. Luz Adriana Templos Esteban
Calzada General Ignacio Zaragoza Núm. 1711,
Colonia Ejército Constitucionalista.
Tel 57165200, ext. 6783.
E-mail: luzadrianatempos@hotmail.com

Recibido para publicación: 04-03-08
Aceptado para publicación: 27-03-08

RESUMEN

Antecedentes: La cefalea postpunción es la complicación más frecuente a la aplicación de un bloqueo peridural y es la causa más frecuente de demandas en Anestesiología actualmente. En esta revisión mostramos una alternativa novedosa de tratamiento. **Material y métodos:** Se aplicaron 2 mL de adhesivo de fibrina como parche a 5 pacientes que no respondieron a tratamiento conservador para cefalea postpunción. **Resultados:** El 100% de las pacientes presentó remisión completa de la cefalea. **Conclusiones:** Proponemos este manejo como una alternativa al parche hemático con disminución de las reacciones adversas e inyección de volúmenes menores en el espacio peridural.

Palabras clave: Cefalea postpunción, parche de fibrina.

SUMMARY

Background: Post-dural puncture cephalgia (migraine or violent headache) is the most frequent complication secondary to peridural blocking and it is also the most frequent cause of demands in Anesthesiology. In this review, we report a novel treatment option. **Material and methods:** Two mL of fibrin adhesive were applied as a patch to five patients that did not respond to the conservative treatment for post-dural puncture cephalgia. **Results:** The 100% of the patients presented complete remission of cephalgia. **Conclusions:** We propose the described management %Fibrin Patch (FP)% as an option to the hematic patch, with the advantage of diminishing adverse reactions and injection of lower volumes in the peridural space.

Key words: Post-dural puncture cephalgia, fibrin patch (FP).

INTRODUCCIÓN

La anestesia espinal tuvo sus inicios alrededor de 1800 con los trabajos de Winter, Quincke y Corning. El cirujano alemán August Karl Gustav Bier, fue probablemente el primero que utilizó la anestesia neuroaxial⁽¹⁾, y precedió sólo por unos meses a Theodore Tuffier quien mencionó en sus artículos la aplicación de cocaína intratecal 10 a 15 mg con éxito⁽²⁾.

Los calibres, biseles y demás adecuaciones de las agujas con las que se realizaban los procedimientos, no eran como

actualmente se usan por lo que posterior a la aplicación de medicamentos, se reportaban ciertas molestias, entre ellas la cefalea.

August Karl Gustav Bier⁽¹⁾ para investigar la causa de la cefalea, solicitó que se le aplicara cocaína a nivel lumbar y luego su asistente Hildebrandt se ofreció como su sustituto, presentando ambas molestias derivadas por la punción de dura por una semana. Sugirieron tiempo después en sus investigaciones que la cefalea postpunción de duramadre era probablemente resultado de la pérdida de líquido cefalorraquídeo y por irritación meníngea.

A principios del siglo XX numerosos artículos médicos reportan la aplicación de anestesia espinal con agujas largas y la cefalea se reporta como complicación en el 50% de los sujetos.

De 1930 a 1950 tuvieron auge los partos por medio de la psicoprofilaxis⁽¹⁾.

En 1951 Whitacre y Hart, desarrollan las agujas con punta de lápiz basándose en las observaciones de Green en 1926⁽¹⁾.

El desarrollo de este tipo de agujas disminuye la incidencia de cefalea en un gran porcentaje, por lo que la anestesia regional vuelve a popularizarse⁽¹⁾.

FISIOPATOLOGÍA DE PUNCIÓN DE DURAMADRE

Duramadre espinal: Encierra por completo la médula espinal. Por arriba se adhiere al agujero occipital y por abajo termina a nivel de las vértebras sacras formando un embudo, el cono dural.

Se describe como una red intrincada de fibras de tejido conectivo y elástico. Se menciona una red con fibras en sentido longitudinal. Los estudios más recientes de microscopía electrónica sugieren que tanto las fibras elásticas y las de colágeno no tienen una orientación definida, por lo tanto una perforación de dura es impredecible debido a la orientación misma de las fibras⁽¹⁾.

El líquido cefalorraquídeo se produce en los plexos coroides, sin embargo existe evidencia de producción extracoroidea. Diariamente se producen 500 mL de LCR, en promedio en una persona adulta 0.35 mL por minuto⁽¹⁾.

La presión de líquido cefalorraquídeo, oscila entre 5 y 15 mL de agua. En posición erguida aumenta hasta 40 cm de agua. Cuando existe punción de duramadre hay una disminución abrupta de la presión que se menciona llega a ser de hasta menos de 4 cm de H₂O.

En modelos experimentales, se ha explicado que la posición vertical seguida de una punción lumbar de dura, pudiera generar tanto una fuerza hidrostática como de presión intersticial cerebral negativa, ocasionando un incremento en la presión transvascular con dilatación venosa cerebral, con el correspondiente aumento de volumen sanguíneo cerebral, lo que produce posiblemente la cefalea postpunción.

La cefalea postpunción dural se explica además por la liberación de sustancia P y una hipersensibilidad en el individuo a ésta con la presencia de dolor secundario⁽²⁾. Inclusive se ha mencionado una distribución anormal de la elasticidad craneoespinal⁽²⁾.

Los estudios con Doppler transcraneal han demostrado cambios en el flujo sanguíneo cerebral que se correlacionan con la cefalea en cuestión; existe una distribución asimétrica del flujo con baja velocidad, cambios que sugieren vasodilatación de la arteria cerebral media, comparados con los pacientes sin cefalea. En contraste, los pacientes que han

presentado cefalea postpunción y vasoconstricción han llegado a presentar convulsiones.

La salida de líquido cefalorraquídeo a través de un agujero dural es aproximadamente por 7 a 14 días, tiempo en que tarda en cicatrizar el defecto, y es el tiempo que dura aproximadamente la sintomatología⁽²⁾.

INCIDENCIA

La literatura mundial refiere que en el caso de las agujas espinales la incidencia se reduce de acuerdo al calibre de la misma. Con el uso de agujas calibre 22, es de un 40%, con 25 es de 25%, con 26 es de un 2 a 12% y con aguja 29 es menor a un 2%^(1,3).

Una perforación de dura con Touhy⁽¹⁷⁾ tiene un 70% de probabilidades de presentar cefalea⁽¹⁾.

Dentro de la presentación de cefalea postpunción intervienen varios factores como:

- a) Nivel de entrenamiento del ejecutante y fatiga del mismo.
El suceso es inversamente proporcional al número de bloqueos realizados. De la misma manera se refiere que la mayoría de las punciones se realizan durante la noche o madrugada por la fatiga del ejecutante⁽¹⁾.
- b) Edad y sexo.
La cefalea postpunción se presenta con mayor frecuencia de los 20 a los 40 años en mujeres. Disminuye en los extremos de la vida y en hombres⁽¹⁾.
- c) La rotación de la aguja.
La rotación del bisel de la aguja a 90 grados, de lateral a cefálico, ha sido recomendada por algunos autores para facilitar el avance sin dificultad del catéter en el espacio peridural, con mínima incidencia de parestesias. Son controvertidos los resultados de los diversos estudios, ya que en algunos se refiere mayor probabilidad del punción al rotar el bisel de la aguja y en otros no se encuentran diferencias significativas⁽¹⁾.
- d) Empleo de catéter.
Algunos catéteres contienen estilete o guiator móvil; en ausencia de éstos es poco probable una perforación de dura. En ocasiones la colocación de éste provoca perforaciones.
- e) Estado fisiológico de la paciente.
La paciente embarazada presenta cambios importantes en los ligamentos, presentándose laxitud en ellos, inducidos por la progesterona y relaxina, confundiendo al ejecutante durante el avance y posicionamiento del bisel de la aguja.
Durante el trabajo de parto, existen modificaciones en cuanto a la presión epidural lumbar, derivadas del incremento de la actividad muscular, del aumento de la presión intraabdominal ocasionada por las contracciones uterinas predisponiendo a las pacientes a PAD⁽¹⁾.

f) Vía de abordaje.

El abordaje paramedial es considerado con menor índice de casos de PAD.

g) Método de identificación del espacio.

La técnica de pérdida de resistencia es asociada con menor índice de punción de duramadre^(1,2).

CLÍNICA DE LA CEFALEA POSTPUNCIÓN

La cefalea postpunción dural es un cuadro que puede iniciar desde el inicio de la punción hasta 7 días después, en promedio se presenta a las 48-72 h.

Es caracterizado por cefalea muy intensa, de ubicación frontal el 50% de las veces, occipital 25% y difusa 25% de las ocasiones, irradiada o no a nuca y/u hombros, con frecuencia acompañada de náusea, vómitos, visión borrosa, diplopía, fotofobia, tinnitus, vértigo, hipoacusia, etc.

Esta cefalea incapacitante la mayoría de las ocasiones tiene la característica de ser postural, esto es que disminuye con el decúbito dorsal y aumenta con la posición sedente por los cambios en la presión de LCR^(2,4).

MANEJO Y TRATAMIENTO EN LA ACTUALIDAD

Existen varias modalidades de tratamiento, pudiendo ser agrupadas en dos grupos: conservador o de intervención con el uso de parches⁽²⁾.

- Manejo conservador

Reposo en cama: Es recomendado por 48 a 72 h, por la naturaleza de los síntomas posturales.

Hidratación: No existe evidencia que la sobrehidratación incremente la producción de LCR.

Faja abdominal: Como terapia preventiva para aumentar la presión intraabdominal, aumentando la presión venosa epidural con aumento de la presión intracranal.

AINES: Poco efectivos, pero utilizados en la analgesia de la cefalea.

Vasoconstrictores cerebrales: El más utilizado es la cafeína ya que la naturaleza de la cefalea es aparentemente vascular⁽¹⁾. La vía intravenosa es más efectiva que la oral.

Sumatriptán: Es controversial su uso, hay estudios que demuestran mejoría del cuadro y en otros no se muestran cambios en el curso de la cefalea. Posiblemente tenga un lugar en el tratamiento de la cefalea postpunción por el papel vascular de la misma⁽¹⁾.

ACTH: La terapéutica exacta no es conocida, pero la hipótesis de su mecanismo de acción se basa en la liberación de aldosterona, el cual por la retención de sodio puede incrementar el volumen intravascular⁽¹⁾.

- Manejo intervencionista

Parche hemático epidural profiláctico: Consiste en la aplicación de sangre epidural en las primeras 24 horas posteriores a la punción para prevenir la cefalea. Se reporta en algunos estudios no ser tan efectivo ya que es mayor la incidencia de cefalea, siendo hasta de un 70%.

Parche hemático terapéutico: Este procedimiento ha sido considerado el tratamiento definitivo por décadas. El porcentaje de éxito con la administración de 15 a 20 mL de sangre es de un 90-95% pero se puede observar reincidencia de la sintomatología hasta en un 30% de las ocasiones.

El efecto de masa producido por el parche puede desplazar temporalmente las raíces nerviosas, causando radiculitis, dolor cervical, lumbar, parestesias y alteraciones de los nervios craneales, entre sus principales desventajas⁽⁴⁾.

Solución salina epidural: El principio se basa en el aumento de la presión intracranal, desencadena efectos colaterales como náusea, vértigo y vómito⁽¹⁾.

Es efectivo sólo si se coloca el «colchón hídrico» en 2 o más ocasiones o si se deja infusión de 1,000 a 1,500 mL por día, con sus manifestaciones si hay exceso de volumen⁽¹⁾.

Dextrán 40. Uno de los métodos más efectivos para disminuir la presencia de la cefalea, este medicamento es absorbido lentamente por el espacio peridural, no es neurotóxico ni produce modificaciones histológicas⁽¹⁾.

Gelatina. El polvo de gelatina o Gelfoam, 600 a 700 mg disueltos en 600 a 700 mg disueltos en 10 mL de plasma autólogo. Solución muy viscosa, aún no estudiada con sus efectos en el canal peridural^(1,2).

Adhesivo de fibrina. Sólo se ha hecho un estudio con adhesivo de fibrina *in vitro* para demostrar la reparación de fístulas de líquido cefalorraquídeo, comprobándose el sellado de las mismas. El tratamiento con el adhesivo de fibrina epidural se determinó en un número reducido de pacientes, por lo que un grupo de anestesiólogos, neurocirujanos y patólogos españoles, inicialmente exploraron la posibilidad de reparar la fuga de líquido cefalorraquídeo que se origina por la PAD durante la anestesia epidural con aguja de Tuohy calibre 17, con la inyección de 0.8 mL de adhesivo de fibrina, a través de la misma aguja para sellar el defecto en un modelo presurizado *in vitro* de saco dural cadáverico liofilizado humano y espacio epidural^(2,5). Histológicamente, se demostró que el

adhesivo de fibrina ocluye el orificio dural⁽⁵⁾. Este adhesivo biológico ha sido utilizado en el tratamiento de fistulas de LCR en neurocirugía, cirugía rino ontológica y procedimiento de columna vertebral con gran éxito^(6,7).

El adhesivo de fibrina es un producto que se utiliza desde hace 20 años en Europa y la Unión Americana y se obtiene por plasmáferesis. Éste se forma de la combinación de dos soluciones: la primera contiene fibrinógeno, factor XII, fibronectina, apotrinina y plasminógeno, la segunda contiene trombina y calcio. El adhesivo de fibrina tiene marcada afinidad por las fibras de colágeno y no produce respuesta inflamatoria. Tiene la excelente ventaja de que además de ser un producto totalmente biológico que no es neurotóxico (los adhesivos que contienen ácido trexénámico si son dañinos⁽¹¹⁻¹³⁾). Un mililitro de adhesivo de fibrina es capaz de cubrir 10 cm cuadrados de superficie cuando es aplicado.

Cuando la respuesta al parche hemático epidural no es buena y la fuga de líquido cefalorraquídeo persiste, Gerritse y colaboradores propusieron inyectar adhesivo de fibrina-epidural. Lo aplicaron en tres pacientes oncológicos (4 mL en dos enfermos y 3 mL en el otro) con fistula de líquido cefalorraquídeo durante la fase inicial de infusión intratecal de analgésicos⁽²⁾.

Estos autores también describen la aplicación de 3 mL de este adhesivo de fibrina como tratamiento de CPPD persistente, posterior a anestesia espinal y sin mejoría de la sintomatología posterior a la administración de parche hemático epidural (10 mL). Con el adhesivo de fibrina epidural, no se presentó recurrencia de CPPD.

Tiene uso actualmente en cirugía general, ginecológica, de neurología, ortopédica, etc. y está plenamente comprobado su uso en el sellado y vulcanizado de duramadre sin efectos adversos.

Se ha reportado su uso en casos de cefalea persistente por punción de dura cuando no es efectivo el parche hemático con excelentes resultados⁽⁷⁾.

La rutina de tratamiento en un paciente cuando se presenta la cefalea postpunción es iniciar con tratamiento conservador y si no hay respuesta iniciar con la inyección de sangre autóloga en el canal epidural. La aplicación de adhesivo de fibrina con una técnica bien establecida podría formar parte de las alternativas terapéuticas conocidas hasta ahora, con la diferencia de volúmenes menores administrados y disminución en las reacciones adversas por esto⁽⁷⁾.

Se han realizado procedimientos como el cierre de fistulas de LCR secundarias a cirugía de columna con imágenes guiadas por tomografía computada y se ha sellado el defecto con fibrina con buenas perspectivas⁽⁸⁾.

El uso de adhesivo de fibrina es promisoria para su uso a futuro, pero se requieren más estudios en humanos, ya que

in vitro ha dado excelentes resultados, se han realizado mediciones de presiones y se ha visto que se igualan a las normales posterior al uso del parche de fibrina. También se han visto casos aislados de meningitis aséptica, la cual mejora con reposo y esteroides al cabo de unos días pero con los adhesivos que contienen ácido traxenámico^(8,9), así como reacciones anafilácticas en el 0.0003% de los casos, las cuales se relacionan a usos repetidos del producto y a la aprotinina que contiene derivada del pulmón de bovinos, por lo que su uso es muy seguro⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previa aprobación del Comité de Ética del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza se integraron a los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Todo paciente sometido a bloqueo epidural que presentó punción advertida de duramadre y no presentó respuesta adecuada a tratamiento conservador (Cuadro I).
- Ambos sexos (incluyen gestantes).
- Edad entre 20 y 45 años.
- ASA I y ASA II.
- Pacientes que aceptan el procedimiento previo consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no aceptaron el tratamiento.
- Hipersensibilidad al componente.
- Contraindicación absoluta para bloqueo peridural (Coagulopatías, procesos sépticos, malformaciones de columna, negativa del paciente).

Cuadro I. Tratamiento conservador para cefalea postpunción dural.

Este incluirá posterior a la punción

1. 3000 mL de cristaloides las primeras 24 hrs, una vez iniciada la vía oral 2000 mL de líquidos cada 24 h.
2. Reposo absoluto las primeras 24 h y posteriormente reincorporación gradual hasta la deambulación de acuerdo al criterio del médico tratante.
3. Medicamentos: cafeína-ergotamina una tableta cada 12 h, ketorolaco 30 mg cada 8 h por 3 días, dexametasona 8 mg cada 24 hrs, 3 dosis, complejo b una tableta cada 24 h.
4. Vendaje abdominal compresivo por 72 h.

Criterios de eliminación:

- Pacientes en los que no se pueda realizar la colocación de adhesivo de fibrina en el espacio peridural o con dificultades técnicas para hacerlo.

La colocación del parche de fibrina se llevó a cabo de la siguiente manera:

1. Toma previa de constantes vitales (Frecuencia cardíaca, respiratoria y tensión arterial)
2. Se administró oxígeno suplementario.
3. Se colocó una vía periférica permeable con punzocat 18 G.
4. Se coloca en posición decúbito lateral izquierdo, con rodillas y cabeza flexionadas.
5. Se localiza espacio L2-L3 o L3-L4.
6. Se realiza asepsia y antisepsia con yodopovidona.
7. Se infiltran 30 a 50 mg de lidocaína al 1% en el espacio elegido, con formación de habón dérmico.
8. Puncionamos con aguja Touhy 17 con técnica Pitkin +.
9. Se hace aspiración para corroborar que no hay líquido o sangre.
10. Por otra parte se prepara el Tissucol Mr con técnica aséptica de acuerdo a las instrucciones del fabricante, con modalidad de fraguado rápido.
11. Una vez preparado el adhesivo en el duplojec, se administran 2 mL del mismo en el espacio peridural.
12. Se coloca al paciente en decúbito dorsal y se mantiene en reposo.
13. Incorporamos 15 grados la cama cada 15 min, interrogando al paciente su estado de la cefalea por medio de la escala visual análoga y posibles reacciones adversas.
14. Se mantiene al paciente en observación por 4 h con toma de signos vitales cada 30 min.
15. Si el paciente se encuentra en buenas condiciones generales se egresa a casa o a hospitalización dependiendo el caso.
16. Se reinterroga al paciente a las siguientes 8 h, 24 h, 48 y 7 días después sobre su estado clínico.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Durante el lapso de nuestro estudio se incluyeron 5 pacientes con las siguientes características demográficas:

- Peso promedio 74 kg, talla promedio 1.61 m y edad promedio de 28 años.
- ASA IIB para las 5 pacientes.
- Sexo femenino.
- Sometidas a operación cesárea 3 de ellas y dos a histerectomía total abdominal.

Las variables hemodinámicas fueron como sigue:

- Frecuencia cardíaca de 82, tensión arterial de 110/70 mmHg y frecuencia respiratoria de 13 en promedio al inicio del procedimiento.
- Durante las siguientes mediciones de constantes vitales 4 h posteriores a la aplicación del parche cada media hora las medias fueron las siguientes:

Tensión arterial de 120/85 mmHg, frecuencia cardíaca de 87 y frecuencia respiratoria de 15.

La cefalea postpunción se medió de acuerdo a la escala visual análoga:

Se reportó disminución en la intensidad de la cefalea postpunción a los 15 minutos en promedio de la aplicación del parche de fibrina. Las 5 pacientes reportaban cefalea intensa (Eva de 7 a 10) y a los 15 minutos disminuyó a cefalea leve en 4 pacientes (EVA promedio de 3) y una en moderada (EVA 5). A la hora de aplicación en 4 pacientes se mostraron sin dolor de cabeza (80%) y una paciente con EVA de 3 (20%). Al término del estudio una paciente con EVA 2 (20%) y 4 sin cefalea (80%).

Cabe mencionar que una de las pacientes presentaba ya sintomatología de neuralgia trigeminal con mejoría a los 15 minutos de la aplicación del parche en un 90% de su sintomatología (EVA de 3).

Las reacciones adversas posteriores a la aplicación del parche fueron las siguientes:

- Sensación de hipertermia en el sitio de aplicación del parche (100%).
- Disestesias al inicio de la aplicación (20%) en miembros inferiores, con desaparición de las mismas, al término de la aplicación del adhesivo.

Todas las pacientes se egresaron a las 4 h de aplicación del adhesivo por mejoría clínica.

A las siguientes 8, 24 y 72 horas en hospitalización y 7 días después vía telefónica se reinterrogó a las pacientes que reportaron mejoría al 100%, sin efectos adversos.

DISCUSIÓN

Si bien, aunque la experiencia clínica que existe con el uso de parches de adhesivo de fibrina para el tratamiento de cefalea postpunción resistente a medidas de manejo conservador es mínima^(5,7) no se encontraron diferencias en los resultados que se han obtenido hasta ahora y nuestro estudio. En este reporte demostramos que puede ser considerada esta alternativa de tratamiento por ser muy efectiva y con un mínimo o muy pocos efectos adversos⁽⁷⁾.

Aunque sabemos que la mayoría de las cefaleas postpunción suelen ser autolimitadas, cuando se presenta una cefalea resistente a tratamiento conservador, debe ser manejada de manera invasiva. Hasta ahora existen varias modalidades de parches y colchones hídricos pero ninguno ha demostrado un 100% de efectividad.

El estándar de oro para la remisión de la sintomatología es el cierre del defecto dural. Esto se lleva a cabo cuando es necesario el cierre de fistulas de líquido cefalorraquídeo en cirugías que incluyen el canal medular^(6,7). La literatura menciona que se estabiliza la presión de líquido cefalorraquídeo y que se logra el sellado de la duramadre por medio del adhesivo de fibrina. Incluso en estudios de imagenología se observa el cierre de defectos quirúrgicos de duramadre en cirugías de columna y con posterior reabsorción (demostrado por RMN)⁽⁶⁾.

Los efectos adversos reportados a la colocación de adhesivo de fibrina actualmente son mínimos. Inclusive el porcentaje de anafilaxia es ínfimo^(15,16). Podemos concluir por lo tanto que el uso de fibrina es seguro en Anestesiología, así como para otras especialidades^(12,13).

Consideramos, por lo tanto, que el parche de fibrina que utilizamos posee la ventaja de tener un volumen pequeño (2 mL), por lo que disminuiría el riesgo de sinto-

matología por compresión, se absorbe, es seguro, eficaz y ocasiona pocos o nulos efectos adversos, aplicado con una técnica adecuada. Por lo tanto esta modalidad de tratamiento debe ser considerada como una buena alternativa de manejo para la cefalea postpunción que no remite con las medidas conservadoras habituales⁽¹⁾. La desventaja que existe con esta técnica es el no tener una visión directa del espacio peridural y ser por lo tanto un procedimiento a ciegas.

CONCLUSIONES

Con esta revisión mostramos:

- La eficacia del adhesivo de fibrina en la cefalea postpunción.
- La resolución inmediata de la cefalea.
- Disminución de la morbilidad de los pacientes con punción de duramadre.
- Experiencia clínica con el uso de adhesivo de fibrina en Anestesiología.
- Una alternativa de tratamiento eficaz para la punción dural; una complicación frecuente en anestesiología, principal motivo de demandas en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Turnbull DK, Shepred DB. Postdural Headache: Pathogenesis, prevention and treatment. *B J Anaesth* 2003; 91:718-29.
2. Aldrete JA, Barrios J, Alarcón J, Sagadai S, Hunniger A, Bell R, Turnbull DK. Posdural puncture headache. Pathogenesis, Prevention and treatment. Correspondence. *B J Anaesth* 2004;92:767-770.
3. Vallejo MC, Gordon LD, Sabo DP, Rimanathan S. Posdural puncture headache: a randomized comparison of five spinal needles in obstetric patients. *Anaesth Analg* 2000 91:916-920.
4. Kroin JS, Nagalla SK, Buvanendran A, Mc Carthy RJ, Tuman KJ. The mechanism of intracranial pressure modulation by epidural blood and other injectates in a postdural rats model. *Anesth Analg* 2002;95:423-429.
5. Gil F, García Aguado R, Barcia JA, Guijarro E, Hostalet F, Tomassi Rosso M, Grau F. The effect of fibrine glue patch in an vitro model postdural puncture leakage. *Anesth Analg* 1998;87:1125-1128.
6. Patel MR, Louie W, Caruso PA, Yousuf N, Rachlin J. Postoperative cerebrospinal fluid leaks of the lumbosacral spine: management with percutaneous fibrine glue. *Am J Roentgenology* 1996;17:495-500.
7. Crull B, Gerritse PM, van Dongen RT, Schoonderwalt HC. Epidural fibrine glue injection stops persistent postdural puncture headache. *Anesthesiology* 1999;91(2):576-578.
8. Patel MR, Caruso PA, Yousuf N, Rachlin J. CT guided percutaneous fibrine glue therapy of cerebrospinal fluid leaks in the spine after surgery. *Am J Roentgenology* 2000;175:443-446.
9. García Aguado R, Gil F, Barcia JA, Hostalet F, Barberá J, Grau F. Prophylactic percutaneous sealing of lumbar postdural puncture hole with fibrine glue to prevent cerebrospinal fluid leak in swine. *Anaesth Analg* 2000;90:894-898.
10. Jalón P, González S. Reconstrucción del piso selar con adhesivo de fibrina (Tissucol R) en el abordaje transesfenoidal. *Rev Arg Neurol* 2005;19:4 920-923.
11. Shalag M, Hopf R, Redl H. Convulsive seizures following subdural application of fibrine sealant containing tranexamic acid in a rat model. *Neurosurgery* 2000;47:1463-1467.
12. De Vries J, Menovsky T. Histological effects of fibrin glue on nervous tissue. *Surg Neurol* 2002;57:415-22.
13. Kassam A, Nemoto E, Balzer J, Roa G, Welch W, Kubara H, Howitz M, Boada F. Effects of Tissel fibrine blue on the central nervous system of nonhuman primates. *Ear, Nose and Throat Journal* 2004;83:246-256.
14. Mitsuhata H, Horiguchi Y, Saitosh J, Saitosh K, Fukuda H, Hibarashi Y, Togashi H, Shimuzu R. An anaphylactic reaction to topical fibrine glue. *Anesthesiology* 1994;81:1074-1077.
15. Fusisawa Kon. Anaphylactic reaction to aprotinin following topical use of biological tissue selant. Masui. *The Japanese Journal of Anesthesiology*. 1994;43:1606-1610.
16. Oswald A, Joly M, Gury C, Disdet M, Leduc V, Kanny G. Fatal intraoperative anaphylaxis related to aprotinin after local application of fibrine glue. *Anesthesiology* 2003;99:762-3.