

DIAGNÓSTICO DE FISTULAS DE LCR

- DIEGO PERALTA NAVARRO
- R1 DE ANÁLISIS CLÍNICOS EN HUB

ÍNDICE

- **Introducción**
 - Fístulas de LCR
 - Fisiología LCR
 - Etiología
- **Diagnóstico**
- **Pruebas de laboratorio**
 - Glucosa
 - β 2-transferrina
 - β -traza
 - Protocolo de trabajo
- **Casos clínicos**
- **Conclusiones**

INTRODUCCIÓN

FISTULAS DE LCR

Definición: Fuga continua o intermitente de LCR desde el SNC hacia el exterior producida por una disrupción de la meninge habitualmente asociada a un defecto óseo

· Otorrea



· Rinorrea

¡IMPORTANCIA!

Patología potencialmente grave ➡ neuroinfección

Meningitis bacteriana ascendente (mortalidad > 10 %)

Posibles secuelas neurológicas (demencia, epilepsia, sordera, hidrocefalia...)

INTRODUCCIÓN

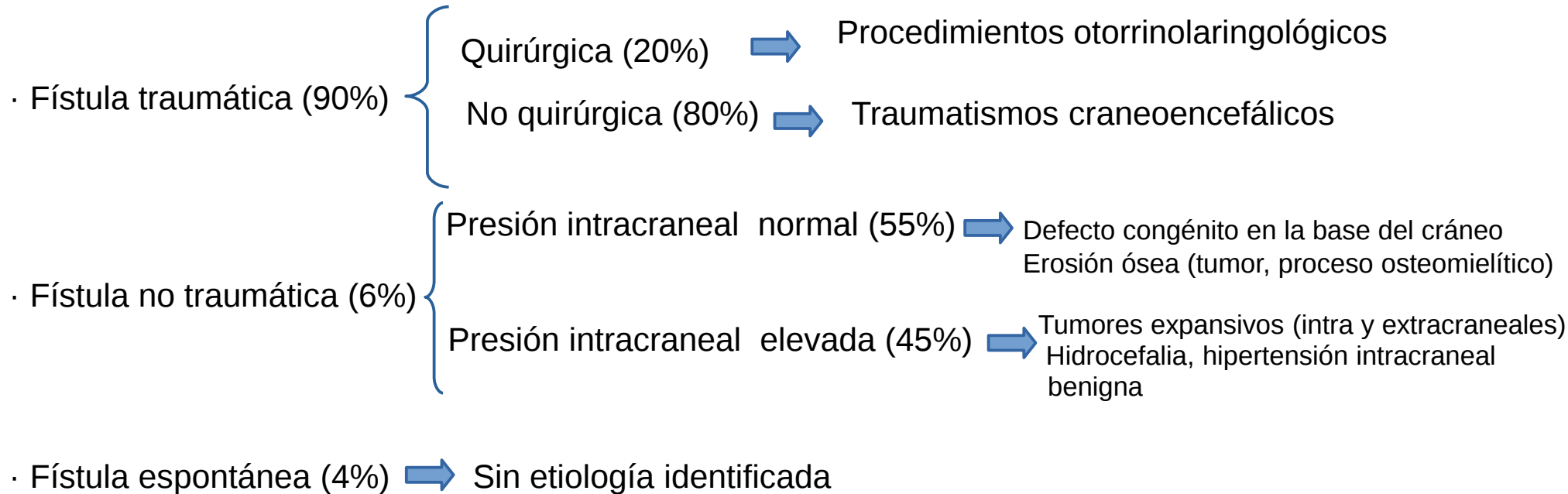
FISIOLOGÍA DEL LCR

- Sustancia incolora
 - Circula espacio subaracnoideo
 - Se reabsorbe por las vellosidades aracnoideas
-
- Producción: plexos coroideos
 - Funciones principales:
 - Protección mecánica
 - Protección química
 - Circulación

INTRODUCCIÓN

ETIOLOGÍA

Sistema de clasificación propuesto por Ommaya, Di Chiro, Baldwin y Pennybacker (1968)



DIAGNÓSTICO

- Historia clínica
- Exploración endoscópica
- Pruebas de imagen

Confirmación de diagnóstico y localización del defecto (TAC y RMN)

- Fluoresceína

Neurotóxica → Manejo adecuado de la dosis (50 mg)

- Pruebas de laboratorio



PRUEBAS DE LABORATORIO

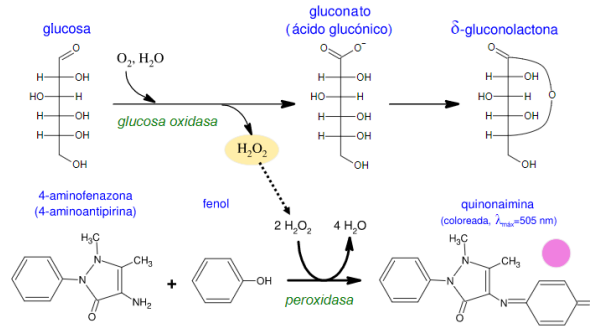
- Se basan en métodos analíticos que permitan establecer diferencias existentes entre la composición de LCR y otros fluidos corporales
- El método ideal:
 - Alta sensibilidad y especificidad
 - Capacidad para la identificación con poca muestra
 - Sin riesgos para el paciente
 - No invasivos



PRUEBAS DE LABORATORIO

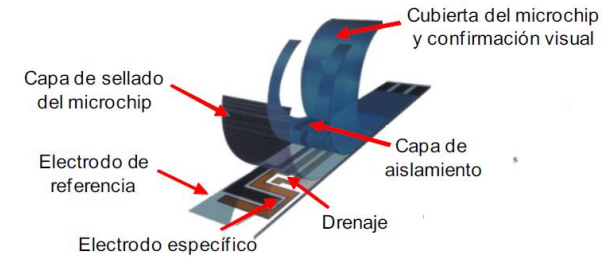
GLUCOSA

- Existencia de un porcentaje considerable de glucosa en LCR
- TIRAS REACTIVAS



Basados en la reacción enzimática de la glucosa oxidasa y peroxidasa

- MICROCHIP (ELECTROQUÍMICO)



Electrodo específico con glucosa oxidasa
Medición de potencial eléctrico

PRUEBAS DE LABORATORIO

GLUCOSA

- Es válida cuando es necesario realizar un cribado
- Presentan gran rapidez y bajo coste
- Presenta limitaciones:

Necesidad de LD bajos

Pacientes con trastornos en metabolismo de CH

Proporciona numerosos FP y FN

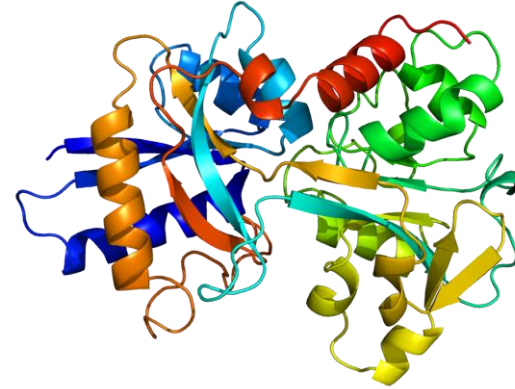
Contaminación de la muestra por otros fluidos

Disminución de glucosa en LCR

PRUEBAS DE LABORATORIO

β2-TRANSFERRINA

- Glicoproteína transportadora de hierro (Fe^{3+})
- Sintetizada y metabolizada en los hepatocitos
- Presenta diversas isoformas



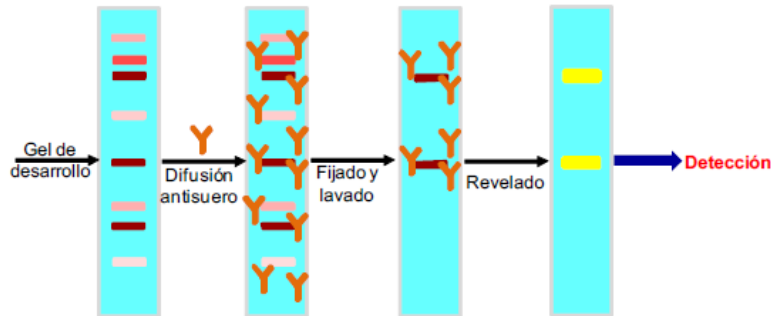
ISOFORMA	β1-TRANSFERRINA	β2-TRANSFERRINA
CARACTERÍSTICAS	Forma sializada	Forma desializada (Actividad neuroaminidasa)
PRESENCIA	Suero y la mayoría de fluidos corporales	LCR, perilinfa NO se encuentra en sangre, secreciones nasales, lágrimas o saliva

- Recogida de muestras: Tubo estéril o esponja sintética

PRUEBAS DE LABORATORIO

β 2-TRANSFERRINA

- Detección por electroforesis con inmunofijación (EIF)

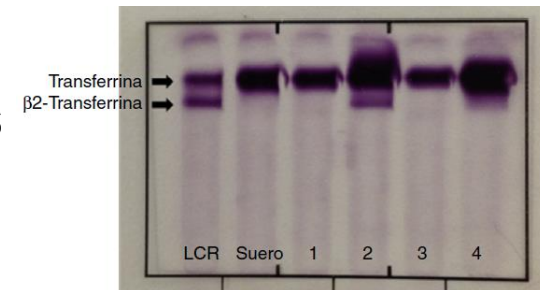


1. Aplicación de la muestra y separación
2. Inmunofijación con Ac anti-tr
3. Revelado

- Resultado

Positivo: Observación de dos bandas distintas

Negativo: Observación de una banda



PRUEBAS DE LABORATORIO

β 2-TRANSFERRINA

· Ventajas

Elevada sensibilidad (87-100%) y elevada especificidad (71-100%)

Estabilidad fuera del organismo refrigerada a 4°C (más de 5 días)

· Limitaciones

Descartar muestras contaminadas con sangre/secreciones lacrimales, debido a que se produce una sobrecarga de β 1-transferrina

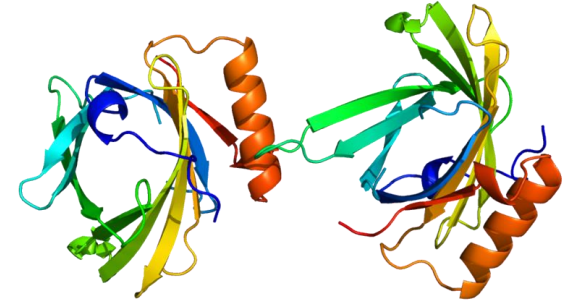
Pacientes con enfermedad hepática severa o abuso crónico alcohol, que tienen disminuida la actividad glicosiltransferasa (posibilidad de FP)

Técnica laboriosa de larga duración y necesidad de personal experimentado

PRUEBAS DE LABORATORIO

β -TRAZA (Prostaglandina D2 sintasa)

- Glicoproteína de bajo peso molecular (23-29 kDa)
- Sintetizada en el SNC (células gliales y plexos coroideos)
- Concentración elevada en LCR
- Funciones:



Participa en la síntesis de ácido araquidónico (PGH2 a PGD2)

Papel importante en maduración y mantenimiento del SNC

A nivel de SNC ➡ Transmisión sináptica, control hipotalámico de la T^a, inducción del sueño y sedación, recuperación de las convulsiones...

PRUEBAS DE LABORATORIO

β -TRAZA

Valores normales de β -traza en mg/L

AUTORES	LCR	SUERO	SECRECIONES
Arrer et al. (2002)	19,6 $\pm$ 5,8 N = 19	0,59 $\pm$ 0,23 N = 116	0,39 $\pm$ 0,29 N = 160
Reiber et al. (2003)	18,4 (9,4 – 29,2) N = 132	0,59 (0,38 – 0,86) N = 132	0,016 (< 0,003 – 0,12) N = 29
Meco et al. (2003)	19,6 (11,5 – 32,6) N = 19	0,59 (0,117 – 1,44) N = 116	0,39 (0,219 – 1,69) N = 160
Risch et al. (2003)	-	-	0,30 (0,11 – 0,51) N = 169

Variación de niveles de β -traza:

Alteración renal (reducción del filtrado glomerular)  Aumento de concentración

Meningitis bacteriana  Disminución de la concentración

PRUEBAS DE LABORATORIO

β -TRAZA

Métodos de detección

- Inmunoelectroforesis (obsoleto)
- Turbidimetría y nefelometría

Técnicas ópticas

Transmisión de la luz  Turbidimetría

Dispersión de la luz (15° ó 90°)  Nefelometría

PRUEBAS DE LABORATORIO

β-TRAZA

Métodos de detección

Inmunonefelometría (dispersión debida a complejo Ag-Ac)

VENTAJAS:

- Rapidez (< 15 min)
- Detección cuantitativa precisa y automatizada
- Alta especificidad (> 90%) y sensibilidad (100%)
- Baja incidencia de FP
- Reducido coste analítico
- Bajo LD
- Cantidad de muestra pequeña (5 µL)

PRUEBAS DE LABORATORIO

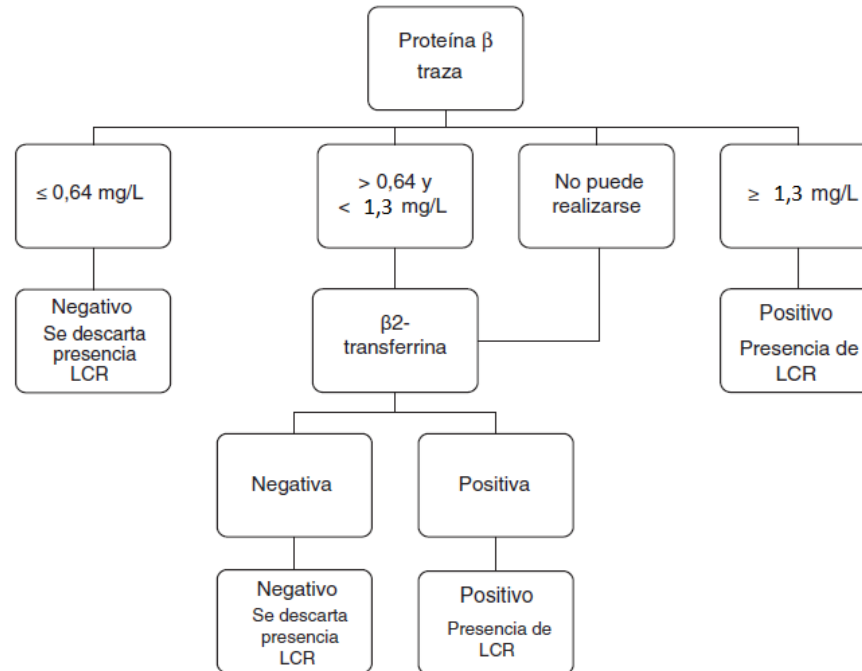
β-TRAZA

Punto de corte de concentración de β-traza

AUTORES	PUNTO DE CORTE (mg/L)	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VPP (%)	VPN (%)
Pereit et al. (2001)	6	93	100	-	-
Arrer et al. (2003)	1,31	100	100	-	-
Reiber et al. (2003)	0,35	100	100	-	-
Schnabel et al. (2004)	1	100	100	-	-
Risch et al. (2005)	1,1 / 0,68	93	100	100	98 / 100
Sampaio et al. (2009)	0,467	100	100	100	100
Bernasconi et al. (2017)	1,3 / 0,7	91,5	97,7	93,1	97,2 / 99,3
Cárdenas et al. (2017)	1,14 / 0,64	92	95	96	91 / 100

PRUEBAS DE LABORATORIO

PROTOCOLO DE TRABAJO



· Alternativa:
Determinación $\frac{\beta\text{-TP secreción}}{\beta\text{-TP suero}}$

Risch et al. (2005) $\left\{ \begin{array}{l} > 4,9 \\ < 1 \end{array} \right.$

Bernasconi al. (2017) $\left\{ \begin{array}{l} > 2 \\ < 2 \end{array} \right.$

PRUEBAS DE LABORATORIO

β -TRAZA VS β 2-TRANSFERRINA

- Técnicas no invasivas
- Proteínas estables fuera del organismo

CARACTERÍSTICA	β -TRAZA	β 2-TRANSFERRINA
Sensibilidad	90 – 100 %	85 – 100 %
Especificidad	95 -100 %	70 – 100 %
Complejidad de la técnica analítica	Sencilla	Compleja
Metodología analítica	Automática (lectura directa)	NO automatizada (evaluación visual)
Tiempo de la técnica	Rápida (15 min)	Lenta (2 - 5h)
Coste	Más barata (16 €)	Más cara (40 €)

CASOS CLÍNICOS

HOSPITAL UNIVERSITARIO BADAJOZ

Octubre 2021 a Diciembre 2022:

· 6 casos {
4 Negativos
2 positivos

Caso 1

Rinorrea acuosa unilateral de año y medio de evolución

β -Traza = 21,2 mg/L

β 2-Transferrina: Positivo

Cirugía general para cierre de fístula

Caso 2

Otitis media supurativa con otorrea persistente

β -Traza = 31,0 mg/L

β 2-Transferrina: X (muestra insuficiente)

CONCLUSIONES

- (i) Las fístulas de LCR son entidades poco frecuentes y su diagnóstico y manejo suponen un reto, siendo muy importante detectarlas de manera precoz para evitar complicaciones e infecciones posteriores.
- (ii) Las proteínas β 2-transferrina y β -traza pueden emplearse como marcadores de fístula de LCR, ya que ambas presentan una elevada sensibilidad y especificidad diagnósticas.
- (iii) Siempre que sea posible, es preferible utilizar como marcador bioquímico la β -traza dado que se mide por un método rápido, automatizado y con buenas prestaciones analíticas.

