

Fístula incisional intratable de líquido cefalorraquídeo después de craneotomías parasagitales. Descripción del espacio romboidal parasagital de las granulaciones aracnoideas

Intractable wound cerebrospinal fluid leakage after parasagittal craniotomies. Description of the rhomboid parasagittal space of arachnoid villi granulations

Juan Miguel Alemán-Iñiguez¹, Carlos León Aveiga²

¹ Neurocirugía, Universidad San Francisco de Quito. Ecuador.

² Neurocirugía, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito, Ecuador.

Resumen

La fístula de líquido cefalorraquídeo es una complicación frecuente en cirugía neurológica, sobre todo en la base de cráneo; los procedimientos supratentoriales tienen menor riesgo y la patogénesis de las granulaciones aracnoideas es poco mencionada; a continuación se presentan tres casos de fístulas intratables posterior a craneotomías parasagitales de la bóveda craneal; el manejo fue complejo, todas tuvieron en común: la no visualización de salida de líquido cefalorraquídeo por un defecto dural perceptible, los múltiples intentos de reparación, el uso de derivaciones de líquido cefalorraquídeo, la infección y la hospitalización prolongada; se discute el fundamento anatómico del espacio aracnoideo romboidal parasagital y los puntos críticos del manejo.

Palabras clave: Fístula de LCR, complicación postquirúrgica, granulaciones de Paccioni.

Abstract.

The Cerebrospinal fluid leakage is a frequent complication in neurosurgical practice, especially in skull base; supratentorial procedures have a lower risk and the pathogenesis of arachnoid villi granulations is little mentioned; The following are three cases of intractable leaks after parasagittal craniotomies of the cranial vault; the management was complex, the common were: no visualization of cerebrospinal fluid leakage due to a perceptible dural defect, multiple attempts at graft repair, use of cerebrospinal fluid shunts, infection and prolonged hospitalization; The anatomical basis of the parasagittal rhomboid arachnoid space and the critical management points are discussed.

Key words: CSF leakage, postoperative complications, arachnoid villi granulation.

Listado de abreviaturas:

LCR: Líquido cefalorraquídeo; **FLCRP:** Fístula de líquido cefalorraquídeo postquirúrgica; **DLLCR:** drenaje lumbar de LCR; **ID:** injertos duros; **GAP:** Granulaciones aracnoideas de Paccioni; **ReLCR:** Reabsorción de LCR; **FIP:** Fístulas

intratables postquirúrgicas; **ABCP:** Abordajes de la bóveda craneal paramedianos; **NF2:** Neurofibromatosis tipo 2; **PO:** Plaqueta ósea; **SD:** Sustitutos duros; **SSP:** Shunt de LCR subduro-peritoneal; **SVP:** Shunt de LCR ventrículo peritoneal; **SSS:** Seno sagital superior; **SHQ:** Sitio de herida quirúrgica;

Corresponsal a:

Juan Miguel Alemán-Iñiguez
juanmig_18@hotmail.com

HCC: hidrocefalia comunicante; **MAV:** Malformación arteriovenosa; **SMII:** Spetzler-Martín II, **DLCB:** duramadre liofilizada de colágeno bovino.

Introducción

La fístula a través de la herida postquirúrgica (incisional) de líquido cefalorraquídeo (LCR) (FLCRP) tiene prevalencia variable, depende de: el procedimiento, la localización, y la experiencia del centro; varía entre 4,4% a 6,7%^{1,2}, siendo los procedimientos en neurocirugía y otorrinolaringología con mayor riesgo, hasta 17% y 15% respectivamente^{3,4}. En la base de cráneo es alta la posibilidad de lesión de la duramadre y aracnoides; el drilling y la coagulación ósea desvasculariza el hueso y la reconstrucción es compleja; las prevalencias más altas reportadas son: en la fosa posterior en abordajes laterales 32%, en la fosa anterior 21%, y en la fosa media, en la región sellar 10%⁵; es rara en el hueso temporal^{6,7}. Los procedimientos supratentoriales tienen prevalencia global de 7,7% a 13,5%, siendo mayor en la craneotomía que en la craneotomía (entre más amplias es mayor)¹; en el hueso frontal hasta 20% cuando se involucran senos neumáticos e infección⁸, en el hueso parietal y occipital no están esclerificados, pero se reportan bajas prevalencias menor o ~1%¹. Factores dependientes del paciente están mencionados como presencia de diabetes mellitus o marcadores inflamatorios preoperatorios elevados, otros dependientes de la patología como la hipertensión intracraneal produce FLCRP de alta presión; otros: edema venoso e hidrocefalia^{1,2,5,6}.

La FLCRP tiene dos picos de presentación, temprana dentro de los 10 días y tardía a partir del 21 día postoperatorio¹, la resolución con medidas conservadoras son por ejemplo: la posición, el uso de medicamentos y procedimientos poco invasivos como el drenaje lumbar de LCR (DLLCR), pueden resolver hasta la mitad de FLCRP¹, en los casos de alto gasto licuoral y persistentes es necesaria la reparación quirúrgica que pueden resolver la mayor parte de casos; el objetivo es hallar el defecto dural y repararlo¹. Los accesos fronto-parieto-occipitales parasagitales tienen especial característica anatómica de involucrar las granulaciones o vellosidades de Paccioni (GAP), estructuras intradiploicas de aracnoides, laterales a los lagos venosos de Paccioni, de distribución variable, asimétrica e inconstante, que en el momento de la craneotomía pueden ser removidas⁹, su función es ser el sistema de la reabsorción (ReLCR) y de salida de LCR al sistema venoso^{9,10}; la hipótesis de su patogénesis en la fístulas intratables postquirúrgicas (FIP) en abordajes de la bóveda craneal paramedianos (ABCP) no está descrita y su manejo tiene gran variabilidad, son los motivos de discusión de este artículo; los tres casos a continuación son fugas posterior a ABCP, con la característica de no tener defecto de continuidad dural evidente; requirieron varias revisiones y larga hospitalización.

Descripciones de los casos

Caso 1

Paciente femenina de 28 años, con diagnóstico de neu-

rofibromatosis tipo 2 (NF2), acude por cefalea; en imagen se hallaron lesiones que cumplieron los criterios mayores y menores de la enfermedad (Figura 1A-D); se realizó craneotomía parasagital parieto-occipital izquierda con exéresis de meningiomas parasagital y falcinos, (resección Simpson 2 y 1 respectivamente) y drilling de la tabla interna de la placa ósea (PO) para remover la infiltración tumoral. Al inicio la paciente tuvo fístula de alto gasto a través de la herida, por lo que, las primeras tres intervenciones no se empleó DLLCR y se prefirió la reparación quirúrgica; se realizó reconstrucción dural con sustitutos duros (SD) y sellantes; la fuga aumentó su gasto por lo que se decidió la combinación de xenoinjertos e injertos autólogos y uso de fluoresceína intraoperatoria para hallar el defecto, no se evidenció tal y se empleó DLLCR; la paciente se complicó con infección, se decidió el retiro de todo el material, se prefirió la reparación con monocapa y continuar con el DLLCR además de medidas conservadoras: farmacológicas y posicionales; con mejoría del cuadro infeccioso se realizó implantación de *shunt* de LCR subduro-peritoneal (SSP), el cual disfuncionó; entonces se implantó un *shunt* de LCR ventrículo peritoneal (SVP) con guía estereotáxica, la paciente mejoró el gasto por la herida y logró resolución tardía; como secuelas desarrolló defecto del cuero cabelludo que requirió manejo por parte del equipo de cirugía plástica y disfunción de *shunt* tardía el cual fue retirado (Tabla 1 y Figura 1E-H).

Caso 2

Paciente masculino de 32 años de edad, presenta impacto en el vértex craneano contra una pared de concreto mientras corría a alta velocidad; desarrolló coma y en imagen hematoma epidural del vértice craneal y hematoma subdural derecho (Figura 1I-L), se realizó hemicraniectomía descompresiva derecha modificada hacia la línea media, para reparación de los 3 tercios de seno sagital superior (SSS) que alimentaban los hematomas, se resecó el hueso frontoparieto-temporal derecho hasta la línea media; paciente tuvo mejoría de la conciencia hasta alcanzar escala de coma de Glasgow de 12; posteriormente, desarrollo FLCRP de alto gasto en sitio de herida quirúrgica (SHQ), no se halló defecto dural, se colocó DLLCR y duroplastia autóloga con pericráneo, el cuadro persistió, se colocaron SD; la fístula se contuvo sin embargo, el paciente desarrolló hidrocefalia comunicante (HCC), por lo que requirió SVP; paciente tuvo neumonía relacionada a los cuidados de salud y falleció por causa respiratoria (Tabla 1 y Figura 1M-P).

Caso 3

Paciente femenina de 13 años, acude por ictus hemorrágico secundario a malformación arteriovenosa (MAV) parietal izquierda Spetzler-Martín II (SMII), Clase A, la cual fue resuelta por craneotomía parietal paramediana y resección de MAV (Figura 1Q-T), paciente con evolución favorable, fue egresada, y acudió a emergencia por dehiscencia de herida y FLCRP de alto gasto, se decidió revisión de SHQ, retiro de PO contaminada, no se encontró defecto dural, se colocó SD y DLLCR, con medidas medicamentosas y posturales; persistió la producción licuoral y al completar dos ciclos de antibioticoterapia se intentó craneoplastia temprana con material de titanio y nuevo SD en multicapas, dos semanas después pa-

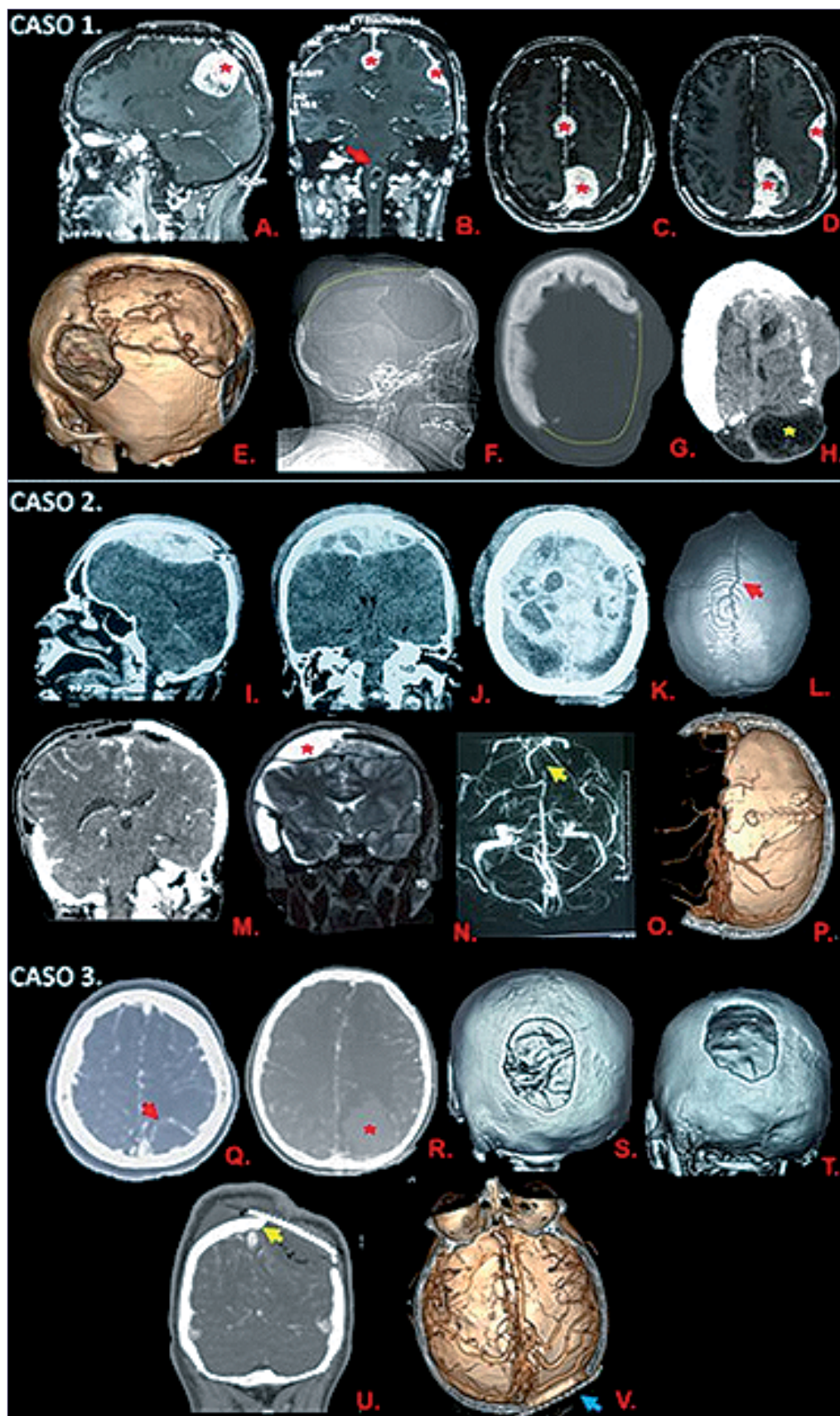


Figura 1. Caso 1: A-D: Meningiomas múltiples: parasagitales, de la convexidad, falcinos y tentoriales (asterisco rojo) que realzan el contraste en la RMN, glioma del tronco (flecha roja) y schwannomas bilaterales. E-H: Estigmas postquirúrgicos y faltante óseo parasagital (líneas entrecortadas amarillas), colección de LCR (asterisco rojo), colección de LCR (asterisco rojo), trombosis postoperatoria del SSS (flecha amarilla). Caso 2: I-L: Trauma del SSS, hematoma epidural y fractura del vértex (flecha roja). M-P: faltante óseo de línea media. Colección de LCR (asterisco rojo), trombosis postoperatoria del SSS (flecha amarilla). Caso 3: Q-R: Hemorragia por MAV (asterisco rojo), vena de drenaje con defecto de llenado posiblemente por presencia de GAP (flecha roja) S-V: Estigmas postoperatorios de craneotomía parasagital, Borde óseo a nivel del SSS tercio posterior (flecha amarilla), faltante óseo parasagital cubierto por craneoplastia (flecha celeste). Abreviaciones: RMN (resonancia magnética nuclear), LCR (líquido cefalorraquídeo), SSS (seno sagital superior), MAV (malformación arterio-venosa).

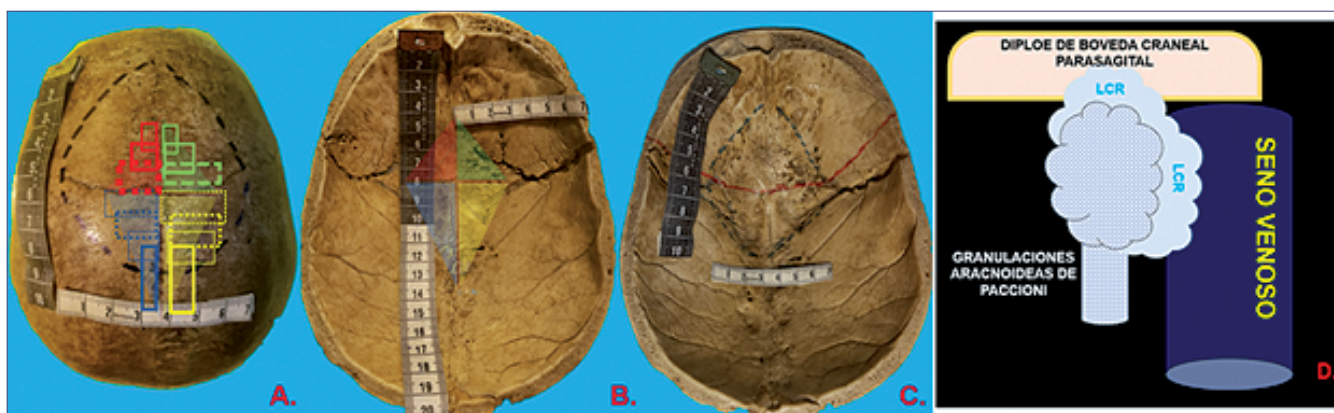


Figura 2. A: Espacio romboidal parasagital de superficie de las GAP en la bóveda craneal, representa cuatro hechos: 1) La distribución se estrecha entre más se aleja en sentido longitudinal del vertex, "rectángulos más estrechos"; 2) Las GAP son más prominentes entre más posterior sean, "rectángulos más remarcados"; 3) Las GAP más abundantes son entre más se acercan al vertex, "rectángulos con líneas punteadas" y 4) Distribución asimétrica derecha e izquierda con dominancia derecha y conforme más posterior se igualan, "rectángulos más grandes al lado derecho y más posterior son más iguales"; B: Espacio romboidal parasagital de superficie de las GAP en la bóveda craneal en forma de cometa con centro en el vértex craneal; C: Espacio romboidal parasagital de superficie de las GAP en la bóveda craneal impresión digitiformes, con interrupción de la tabla interna característica de las GAP; D: Proyecciones de las GAP en el hueso parasagital y en el seno venoso. Abreviaciones: GAP (granulaciones aracnoideas de Paccioni).

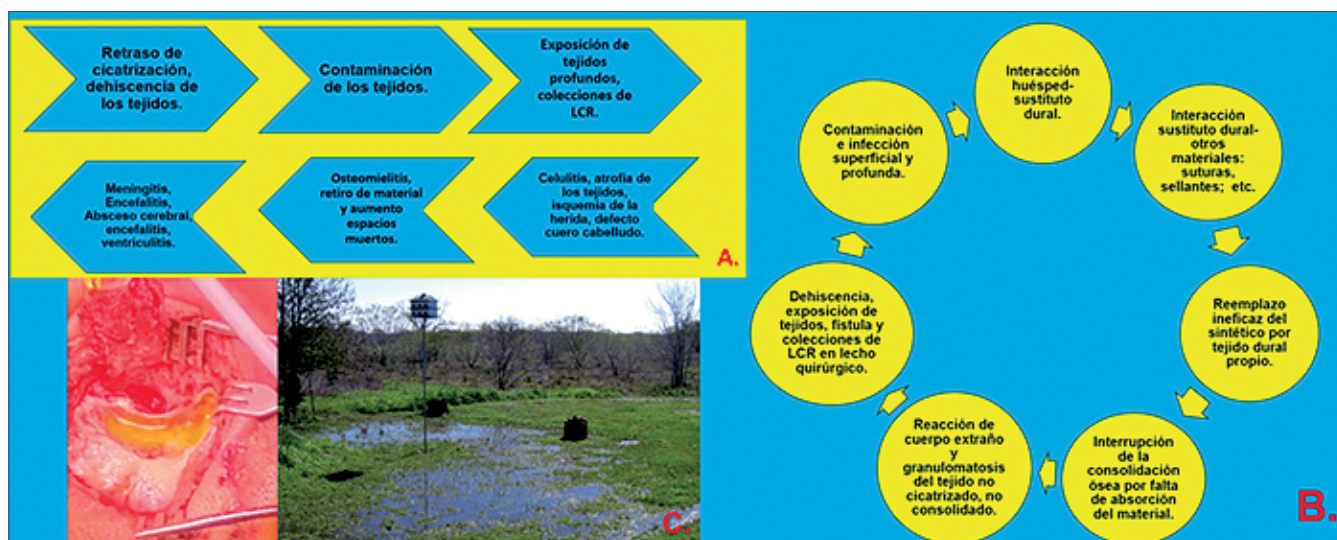
ciente tuvo colección subgaleal de LCR, se colocó nuevo SD en esta ocasión se amplió el defecto óseo para tener mayor área de bordes duros, se retiró la craneoplastia y se instaló DLLCR, se mantuvo el uso de medicamentos. Paciente tuvo régimen de producción con metas de 300 ml diarios y cuando hubo 5 días seguidos sin producción se elevó el drenaje progresivamente; tras no evidenciar fuga en imagen, ni en la herida por 48 horas con el DLLCR cerrado, se retiró este, con resolución de la fistula (Tabla 1 y Figura 1U-V).

Discusión

Anatomía y fisiopatología de las GAP y ReLCR

Las fístulas en ABCP son infrecuentes; sin embargo, es conocido que entre más cercano a la línea media mayor posibilidad de complicaciones, por la presencia del SSS y sus lagos venosos, junto a estos se sitúan las estructuras intradiploicas, las GAP, de origen ectodérmico, el mismo de la aracnoides, que infiltran la tabla interna y se proyectan a las estructuras venosas en un proceso llamado vacuolización del endotelio entre la 26 a 40 semanas de gestación¹¹, algunas solo se proyectan a la luz de los senos venosos sin llegar al hueso; se desarrollan hasta el 18° mes de vida y son funcionantes a partir del 3^{er} o 4^{to} año de vida, son más visibles entre mayor es la edad¹¹; en los primeros meses de vida están colapsadas y tienen función parcial; en el transcurso del desarrollo, el flujo ascendente de LCR llena estos sacos y aumenta las tasas de reabsorción, la tasa de flujo varía entre 0,35 a 1 ml/min^{9,11}; en la tercera edad ocurre procesos de calcificación entre la duramadre y la tabla interna fibrosando así las GAP y dándose adaptación por la edad en el flujo y ReLCR^{9,10,11}; los casos presentados tienen característica de ser jóvenes, se infiere que en pacientes de las primeras décadas de la vida es en donde las GAP son ampliamente funcionantes y donde reciben mayor tasa de flujo y reabsorción, por lo tanto, con mayor riesgo de FLCRP después de ABCP.

En especímenes de hueso frontal, parietal y occipital, las GAP se observan como impresiones digitiformes características, son saculares de ubicación parasagital, producen interrupción de la tabla interna y su fondo de saco se encuentra en el diploe, su número y tamaño son variables, normalmente no son mayores de 2 cm, estudios en autopsias y técnicas fotográficas estimaron un aproximado de 60 a 80 mm de superficie de GAP a nivel parasagital, teniendo consideraciones como: la existencia de estructuras adyacentes diferentes a las GAP como los divertículos del SSS y la presencia de microscópicas GAP conocidas como "microvilli" que pueden ser más laterales e inmersas en estructuras venosas más pequeñas que los senos⁹, se desconoce el número funcionalmente necesario para mantener la ReLCR, son sitios especializados de transporte de LCR de la barrera hematoencefálica hacia el endotelio vascular venoso, a través de dos procesos: difusión pasiva (gradiente de presión con un diferencial de 3 a 4 mm de Hg entre el espacio subaracnoideo y la presión venosa) y activa intercelular y transmembrana con gasto energético susceptible a saturarse; en reposo las GAP están colapsadas; se habla de ReLCR mayor o dominante dada por GAP y SSS; mientras que la menor o alterna constituye las GAP en: senos transversos, en las vainas de nervios craneales (más descrito el nervio olfatorio vía sistema linfático) y a nivel espinal¹⁰; por no recibir gran afluencia como en el SSS no logran reemplazar la función del sistema principal, su función predomina en la etapas tempranas del desarrollo neonatal mientras la circulación mayor de LCR se desarrolla plenamente y en la tercera edad donde las GAP parasagitales se calcifican¹⁰. Las GAP son más numerosas en la unión parasagital del hueso frontal y parietal cerca del bregma, pero es en el hueso parietal, en la proximidad de la sutura lambdoidea, donde más amplias son; están a partir de 15 mm de la línea media y son menos conforme se alejan de la línea media y del vértex hacia posterior^{9,10,11}, describiendo una distribución romboidal con centro en el vértice craneal en forma de cometa (Figura 2A-D); no se ha relacionado el número y tamaño de las GAP con mayor o menor ReLCR; los abordajes parietales de ten-



dencia más posterior podrían ser más vulnerables como en el caso 1 y caso 3.

La dominancia del SSS y de los lagos venosos es mayor en lado derecho, con la consiguiente lateralidad en número y tasa de ReLCR en las GAP^{12,13}, sin embargo, conforme más posterior se equipará las distribuciones entre derecha e izquierda^{12,13}, esto explica que en el caso 1 y 3 la craneotomía se realizó en lado izquierdo, sin embargo, involucraron la parte posterior, en el caso 3 la craniectomía involucró la totalidad de la línea media.

Las GAP son estructuras satélites a los senos venosos de mayor calibre, en los huesos occipital, parietal y frontal están más concentrados y especializados^{9,10}, como se mencionó pueden ser muy variables; el SSS es más prominente y “caudaloso” en los dos tercios posteriores^{12,13}, se puede inferir que las GAP con mayor funcionalidad coinciden en estos segmentos; por ejemplo, en los casos 1 y 3 la craneotomía se realizó parietal posterior se puede sustentar esta teoría en la patogénesis.

La relación venosa de las GAP hace que puedan ser observadas en estudios de imagen vasculares como impresiones digitiformes irregulares en los senos venosos y venas corticales dominantes⁹; su comportamiento en resonancia es ser isointensas en T1 y FLAIR y como defectos de llenado a la administración de contraste, pueden confundirse como trombosis venosa, características sobre todo en cortes sagitales paramedianos⁹; al ser estructuras inmersas en la matriz ósea craneal, la radiografía de cráneo y tomografía axial de ventana ósea puede mostrar irregularidades en la tabla interna y ser confundidas incluso, como lesiones óseas líticas, la variabilidad de visualización de las mismas puede ser entre 0,3% a 90%⁹; muchas de las veces son desapercibidas como parte de la planeación quirúrgica (Figura 2D).

Las variabilidades anatómicas de las GAP pueden ser: gigantes cuando son mayores de 2 cm y ectópicas cuando se encuentran lateral y no relacionadas a las GAP parasagitales,

son consideradas dentro de la normalidad y muchas veces también confundidas como lesiones de la calvaria⁹.

Patologías neuroquirúrgicas y las GAP

Los meningiomas son tumores con el mismo origen embrionario que las GAP, por este hecho se han encontrado células meningiomatosas tumorales en la tabla interna y el diploe^{14,15}; en meningiomas parasagitales en NF2, se han hallado la mutación del gen NF2 y de la proteína Merlin en las GAP^{14,15}, fundamento de la teoría del origen de estos tumores en las GAP; nuestro primer caso es una paciente con NF2 con varias lesiones parasagitales. En la cirugía de meningiomas parasagitales es frecuente la craniectomía o la craneotomía con drilling de la tabla interna y el diploe para la remoción de la enfermedad tumoral ósea, este procedimiento fue realizado en el caso 1, con la consiguiente sustracción de las GAP, los meningiomas parasagitales son considerados patologías del SSS, pueden ocluir sus paredes y cambiar la hemodinamia, este cambio es progresivo dándose sistemas de compensaciones como la dominancia de las venas corticales parasagitales, estos cambios pueden repercutir en las GAP donde el flujo, dirección de reabsorción y drenaje de LCR puede modificarse, la transgresión quirúrgica de las GAP de las venas corticales puede producir el fenómeno de FLCRP, explicando el caso 1.

En cuanto al trauma del SSS, la trombosis postraumática y postquirúrgica pueden modificar la dinámica de las GAP dándose cambios forzados en la dirección y ReLCR a otros sistemas^{16,17}, que podrían involucrarse en la génesis de las FLCRP, posiblemente fundamento del caso 2.

Las MAV, son lesiones de alto flujo que tienen conexiones venosas directas al sistema venoso, en las SM I y II a los sistemas venosos superficiales por ejemplo al SSS, senos transversos y senos sigmoideos, no existe descripción acerca del cambio de conformación y función de las GAP con la pre-

Tabla 1. Resumen comparativo de las características principales de los casos discutidos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Patología primaria	Meningioma parasagital izquierdo	Trauma del SSS, Hematoma epidural del vertex	MAV SMII parietal izquierda
Craneotomía	Parieto-occipital parasagital izquierda	Fronto-parieto-temporal derecha modificada hacia la línea media	Parieto-occipital parasagital izquierda
Estrategia de cierre dural de 1ª cirugía	Injerto libre de duramadre liofilizada de colágeno bovino (DLCB) autoadherente colocado onlay	Flap pediculado de pericráneo en overlay	Durosíntesis primaria con monofilamento no absorbible, sutura continua
Patogénesis propuesta	Craneotomía parasagital y drilling de la tabla interna y diploe + remoción de las GAP de las venas corticales dominantes compensadoras + origen de meningiomas parasagitales a partir de las GAP por mutaciones de la NF2	Craniectomía del vértex + trombosis postraumática y cambios en la dirección y reabsorción de LCR en las GAP	Craneotomía parasagital + exclusión de las GAP a la vena de drenaje de la MAV y cercana al SSS
Nº de cirugías	Diez	Tres	Seis
Días de hospitalización	244 días	70 días	190 días
Material usado en la reparación	Malla de titanio, metilmetacrilato, autoinjertos (fascia lata y pericráneo) y aloinjertos (sustituto liofilizado) duros, sellantes de colágeno y pegamento biológico	Autoinjertos y aloinjertos duros	Malla de titanio, aloinjertos duros (sustituto liofilizado), sellantes de colágeno y pegamento biológico
Drenajes	Drenaje epidural, DLLCR, DSP, SVP	SVP	Drenaje Subgaleal, DLLCR
Medicamentos	Acetazolamida, furosemida y antibióticoterapia amplio espectro.	-	Acetazolamida y furosemida y Antibióticoterapia de amplio espectro
Complicaciones	Infección de herida, osteomielitis, meningitis, defecto complejo de cuero cabelludo	Hidrocefalia, neumonía y muerte	Infección de herida, osteomielitis, meningitis
Estrategias fallidas	- DLCB onlay+ pericráneo overlay+ PO** - DLCB onlay+ colágeno overlay* en múltiple capa + PO autóloga** - Multicapa con DLCB inlay+ DLCB onlay suturada + DLCB overlay+ craneoplastia con malla de titanio + drenaje epidural** - Multicapa en “sándwich de colágeno” DLCB onlay suturada + colágeno overlay+ DLCB overlay+ craneoplastia con malla de titanio + DLLCR** - Fluoresceína intraoperatoria + multicapa fascia lata y pericráneo + DLCB onlay suturada + colágeno overlay + craneoplastia con metilmetacrilato** - Retiro de material por la infección + DLCB onlay suturada + retiro craneoplastia** - Multicapa con DLCB onlay* suturada + colágeno overlay+ craneoplastia con metilmetacrilato + DSP**	- Pericráneo+ DLLCR** - DLCB y pericráneo en múltiple capa+ DLLCR**	-DLCB autoadherente onlay + colágeno overlay múltiple capa+ DLLCR** - Craneoplastia temprana con malla de titanio + DLCB + drenaje subgaleal + DLLCR** - DLCB inlay, onlay y overlay en varias capas+ pega biológica+ DLLCR**
Estrategia para resolver la fístula	-Multicapa con DLCB onlay suturada + colágeno overlay+ uso de pegamento biológico+ craneoplastia con metilmetacrilato + SVP guiado por estereotaxia**	Implantación de SVP**	Retiro de todo material sintético + Ampliación de los bordes de craniectomía+ DLCB overlay+ anclaje dural+ DLLCR **

*En todas las intervenciones se utilizó: Síntesis hermética de piel y bordes epicraneales con monofilamento en un solo plano, medidas posicionales y reposo, medicamentos y curación estéril diaria o cada 48 horas con capelina.

Abreviaciones: SSS (seno sagital superior), MAV (malformación arterio-venosa), SM (Clasificación Spetzler- Martin), SD (sintético dural), PO (plaqueta ósea), DLLCR (drenaje lumbar de líquido cefalorraquídeo), DSP (drenaje subduro-peritoneal de LCR), SVP (shunt ventriculoperitoneal de LCR), DLCB (duramadre liofilizada de colágeno bovino).

sencia de drenajes venosos anómalos en lesiones como las MAV, pero se puede inferir que la exclusión de la circulación del drenaje de alto flujo venoso de una MAV puede conducir a cambios significativos de la ReLCR^{18,19}, posiblemente la vena de drenaje de una MAV parasagital y muy cercana al SSS también fue parte de área de ReLCR de las GAP, como teoría posible en el caso 3.

Fisiopatología de las FLCRP y desarrollo de complicaciones

El acto quirúrgico produce interrupción de la indemnidad craneal, vascular y de las meninges; en promedio la duramadre cicatriza entre 2 semanas a 4 meses siendo la capa endostal más tensa por mayor cantidad de fibras de colágeno y la meníngea con más islas de fibroblastos y fibrocitos; la aracnoides más laxa, menos fibras y más células puede repararse entre 1 a 3 meses²⁰, la cicatrización puede ser parcial e ineficaz, a pesar de que exista integridad en la duramadre, el LCR recorre en el espacio por debajo de la aracnoides por lo tanto un proceso de reparación aracnoidea incompleto podría conducir a fugas y otras colecciones de LCR como higromas y quistes y sus variantes como adherencias aracnoideas postoperatorias^{20,21}, como los vistos en todos los casos (Figura 1H,N,U); en los pacientes que tratamos la especial característica de no tener defecto dural perceptible en las intervenciones nos hace pensar que está involucrado en la patogénesis; la tardía reparación aracnoidea, en el caso de los meningiomas producen ruptura aracnoidea; en el de las MAV, la disección aracnoidea para lograr la resección como parte del procedimiento y en el trauma las contusiones pueden abrir el espacio subaracnoideo.

Las características de FIP es no encontrar defecto dural visible, cuya génesis es la falta de ReLCR en los sitios parasagitales, el estudio de imagen predilecto es la cisternografía por RMN en secuencia T2 donde las tecnologías de adquisición como: tridimensional, supresión de grasa y ósea, en diferentes posiciones o dinámica²², puede mostrar el sitio donde exista mayor gradiente de LCR y así planificar el procedimiento, en el caso 1 procedimos a rastreo intraoperatorio con fluoresceína que no permitió hallar la fuga.

La totalidad FLCRP pueden desarrollar contaminación de tejidos profundos y pueden aumentar hasta en 10 veces la probabilidad de infecciones graves²³; la FLCRP son consideradas complicaciones complejas porque pueden ser el inicio de una cronología de otras (Figura 3A), el LCR en los tejidos musculo-cutáneos tiene efectos de: irritación crónica, excesiva granulación, fibrosis reaccional, degeneración de las fibras musculares estriadas, calcificaciones distróficas, necrosis grasa y coagulativa (isquémica) que imposibilitan la cicatrización y derivan a la dehiscencia y maceración del cuero cabelludo²⁴, por la composición hipotónica, mayoritariamente acuosa, baja de proteínas y solutos respecto al plasma que imposibilita su absorción (Figura 3C), pero con concentraciones de glucosa que propician el crecimiento bacteriano y otros péptidos que promueven inflamación, esto aumenta la posibilidad de exposición y atrofia de tejidos profundos e infección²⁴; primero incisionales, luego celulitis, le sigue osteomielitis, lo que obliga a retiro de PO, y la imposibilidad de colocación de injertos que son contraproducentes

en presencia de supuración, además los tejidos blandos y el hueso desempeñan un papel en el colapso y ocupación de espacios muertos para evitar las colecciones de LCR, así se hace más frecuente infecciones profundas como meningitis y encefalitis; otro hecho importante es que la infección produce mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica y mayor producción de LCR que traerá aumento de la FLCRP^{23,24}; estos eventos justifican que los pacientes con esta complicación tengan largas hospitalizaciones, así como regímenes prolongados de poliantimicrobianos de amplio espectro (Figura 3A,B).

Manejo y tratamiento de las FLCRP y FIP

Los injertos duros libres pueden ser: autólogos (pericráneo, fascia lata y fascia de músculo temporal), aloinjertos (duramadre, pericardio o fascia cadavéricos, membranas amnióticas y placentarias), homoinjertos o xenoinjertos (pericardio, peritoneo, tendón de aquiles y dermis bovinas o porcinas y gelatinas orgánicas), los dos últimos pueden ser liofilizados (deshidrocongelación o criodesecación para aumentar la conservación y preservación que requieren tiempos determinados de sumersión para activarse antes de usarse) y sintéticos (películas de politetrafluoretileno y poliéster uretano)²⁵; otros tipos de material de reparación son los sellantes de colágeno, fibrinógeno o trombina humana e hidrogeles²⁵; todos ellos con la intención de imitar el colágeno tipo I de la duramadre; la duroplastia con sustitutos frente a la reparación dural primaria o frente a la aracnoideoplastia (primaria, con películas de colágeno o con pega de fibrina)²⁶ no tiene evidencia para reducir ni prevenir FLCRP, la durosíntesis con puntos simples interrumpidos otorgan la impermeabilidad suficiente para el cierre hermético de defectos lineales creados quirúrgicamente^{1,5,27}; en tanto la reparación aracnoidal no es un procedimiento rutinario²⁶; en población pediátrica la duroplastia tiene datos de reducir fístulas postoperatorias, en niños es mayor el riesgo de fugas en ABCP por tener mayor flujo en las GAP^{2,27,28}; en el tratamiento de cierre de FLCRP la duroplastia es el tratamiento ampliamente usado; la consideración importante es que todo sustituto no autólogo es contraindicado en: presencia de infección, cercanía de senos neumáticos o lugares de contaminación como por ejemplo en heridas durosas posterior a traumatismos craneales abiertos o fracturas craneales expuestas ya que pueden ser ineficaces y aumentar la gravedad de la infección²⁵; en estos casos se prefieren los injertos autólogos posterior a limpieza quirúrgica; las técnicas de reparación son varias y no existe evidencia de predilección de alguna en la prevención y tratamiento de FLCRP, existe la técnica "inlay" que consiste en colocar los bordes del injerto por debajo de los bordes durosos, la técnica "onlay", coloca los bordes del injerto sobre los bordes durosos y finalmente la "overlay", que coloca la totalidad del injerto sobre el plano de la duramadre, y los combinados (inlay y overlay, onlay y overlay)^{1,5,25,28}; además existen variedades en el mercado de ID que pueden ser autoadherente y suturados, tomando en cuenta que la síntesis debe hacerse con material absorbible si es no autoinjerto, mientras que en caso de ser autólogo se prefiere la sutura con material no absorbible y multifilamento^{25,27}; en todos ellos la finalidad es la reabsorción en aproximadamente 2 a 3 meses, tiempo en que la matriz

del injerto será reemplazado por tejido dural propio y hasta 9 meses para ser reabsorbidos por completo sobre todo colágenos bovinos²⁵; en líneas generales se debe respetar los principios en la duroplastia: mantener el borde de duramadre sana de por lo menos un centímetro, iniciar la reparación en los sitios de mayor presión y gravedad y evitar el exceso de tensión dural y el injerto; la reacción con presencia de otros materiales como el de la sutura es variable existiendo la probabilidad de: retracción, migración y desgarró, respuesta inflamatoria y de biocompatibilidad impredecible entre huéspedes²⁵. Otras estrategias usadas sin evidencia estadística en prevención o tratamiento de FLCRP es la reparación en monocapa o en multicapa, las multicapas pueden ser de propios tejidos como grasa o musculo vascularizado sobre todo para ocupar espacios muertos, las lesiones traumáticas o quirúrgicas del SSS pueden ser reparadas de diversas formas una de ellas, en multicapas de injertos musculares o de fascia, que no solo realizan hemostasia sino previenen la fuga de LCR, pues cierran el defecto aracnoidal de las GAP, como en el caso 2 de trauma de SSS; los sustitutos o sellantes de colágeno también pueden ser usados^{1,5,25,27}; en los casos 1, 2 y 3 se usaron diferentes técnicas de reparación dural en la primera intervención (Tabla 1); en el caso 1 y 2 los tratamientos quirúrgicos de la FLCRP consistieron en técnicas overlay, ya que no se evidenciaba defecto dural perceptible y en múltiple capa con otros materiales como colágeno, cuando hubo infección se realizó retiro de todo el material y se prefirió única capa de injerto autólogo, finalmente en caso 3 se usó técnica overlay en única capa de injerto libre (Tabla 1).

La variabilidad en el mercado de material en injertos, pegas biológicas y otros tienen estudios de bioequivalencia con tejidos humanos sin embargo, existe la variabilidad étnica y poblacional^{25,27}, por ejemplo el rango de reabsorción de las gelatinas biológicas pueden ser muy amplias de 2 meses a un año, existen posibilidades de que la presencia de SD con técnica de overlay inclusive si este está sobre los huesos óseos del defecto craneal puedan interferir con la consolidación de la PO y en la síntesis dural, creando hiperfibrosis entre los bordes craneales y del flap óseo, ya que la reparación ósea craneal ocurre hasta en el tercer mes y es diferente a otros tejidos del esqueleto^{25,27}. Si en este tiempo no se da la degradación del material extraño puede interferir en la fase de reparación, creando un círculo vicioso de falta o consolidación ósea viciosa tardía, posterior reacción de cuerpo extraño a la PO, granulomatosis y exposición de tejidos profundos por la piel que producirá colonización e infección, superficial y profunda^{25,27} (Figura 3B).

Otro punto crítico es el uso de craneoplastia con: polimetilmetacrilato, hidroxipatita, polieteretercetona, titanio o la plaqueta autóloga en la prevención y tratamiento de FLCRP, hecho que no tiene predilección, como se mencionó existe contraindicación de material sintético o autólogo infectado (osteomielitis) en presencia de infección de SHQ^{1,5,29}; sin embargo, un escenario debatible es el retiro temprano de craneoplastia o PO en FLCRP de alto gasto y tardíos sin presencia de infección y colocación de nueva craneoplastia, no existe estrategia profiláctica sin embargo se pueden considerar como tejidos contaminados; en los casos 1 y 3 se prefirió el retiro de la PO y materiales sintéticos ante la presencia de contaminación y se prefirió tener el faltante óseo hasta

resolución de la FLCRP.

Otro debate es preferir la sutura continúa sobre interrupción en el cierre de planos musculares y herida²⁵; otras como la ampliación de las áreas de craneotomía para exponer bordes duros sanos y la elevación dural cuidando de no producir tensión, como medidas adyuvantes a la reparación. En el caso 3, para evitar mayor injuria parasagital se realizó la ampliación hacia los bordes laterales y elevación dural.

La HCC tiene como topografía la obstrucción del flujo del LCR a lo largo del espacio subaracnoideo hasta la desembocadura a la circulación venosa, en los casos de patología de senos venosos están descritos la posibilidad de HCC³⁰; la FLCRP puede retardar la aparición de este cuadro, mientras exista producción de LCR por SHQ alivia la retención de LCR intraventricular; la resolución de FLCRP puede generar HCC, como en el caso 2, aunque en este, la presencia de sangre subaracnoidea postraumática también pudo contribuir en la patogénesis; la HCC es una situación que debe ser vigilada inclusive en el seguimiento ambulatorio, el mismo que se practica en los casos 1 y 3.

El drenaje ventricular externo como manejo de FLCRP, tiene escaso uso, destinado a casos con: HCC, cuando no existe circulación de LCR entre el espacio subaracnoideo craneal y raquídeo, aquí el DLLCR no evacúa el volumen de LCR óptimo; en neumocráneo severo, el DLLCR podría permitir la entrada de aire en el espacio subaracnoideo; y en hidrocefalia aguda o hipertensión intracraneal descompensada donde el DLLCR es contraindicado^{29,31}.

Las FLCRP intratables son una rara indicación de shunt definitivo de LCR, el éxito puede ser variable y el mal funcionamiento alto, son procedimientos considerados como de último recurso, estos tratamientos se fundamentan en cambiar la dirección de flujo LCR y reducir el gradiente de líquido que iría hacia las GAP y luego a los senos venosos, el SSP trata de imitar la función de "GAP artificiales", ofrece mayor facilidad de instalación que el SVP que requiere guía estereotáxica o con neuronavegación sin marco en casos sin ventriculomegalia; sin embargo, el SSP puede presentar mayor susceptibilidad de contaminación, infección, migración y exposición^{31,32}, en este contexto existe la posibilidad de shunt endovascular de LCR transdural hacia los senos venosos para imitar la función de GAP³³.

La coagulación endoscópica de plexos coroideos, es otro recurso invasivo que puede ser una oportunidad de tratamiento en casos refractarios, como adyuvante, en reducir la producción de LCR para disminuir el gasto de la fuga, sin embargo, con mucha dificultad técnica en ausencia de ventriculomegalia³¹⁻³⁴.

El manejo conservador puede ser, no farmacológico como: reposo absoluto, la posición en decúbito supino con cabecera elevada o en semifowler y vendaje compresivo para reducir los espacios muertos; otros, el medicamento que constituyen: los inhibidores de la anhidrasa carbónica y diuréticos como los de asa que tienen dos desventajas: el desequilibrio hidroelectrolítico y gasométrico, además alcanzan un período de máxima acción y posteriormente no tienen efecto mantenido³²⁻³⁵, en líneas generales se recomienda tratamientos intensivos y de dosis máximas toleradas en los primeros días y posterior reducción paulatina, finalmente los procedimientos adyuvantes poco invasivos como DLLCR

puede ser instalados en pie de cama, no existe consenso si el drenaje de LCR continuo frente al intermitente con horario en FLCRP; otro punto debatible son las metas de producción horaria o diaria, hecho que depende de la edad, el peso del paciente y la patología de base, tener en cuenta la variabilidad idiosincrática pues existen fisiológicamente grandes productores de LCR y si existe infección o inflamación puede aumentar la producción de LCR³²⁻³⁵; la mayoría de recomendaciones son metas intensivas y agresivas con manejo de síntomas de hipotensión licuoral los primeros días; luego elevación progresiva del sistema; finalmente el tiempo de mantenimiento, cambio y retiro del DLLCR son discutibles³²⁻³⁵, en general se recomienda el retiro progresivo con vigilancia estricta y control de imagen, ya que puede existir casos de no producción a través de herida pero con evidencia de colección subgaleal contenida como en el caso 3; todos ellos pueden ser considerados como manejo inicial y resolver cerca de la mitad de los casos, o en casos complejos pueden ser adyuvantes; en los tres casos se emplearon a lo largo de la hospitalización.

El ciclo vicioso y cronología de las FLCRP intratables es la larga hospitalización que traerá secuelas por: encamamiento, por efectos secundarios de uso de polimicrobianos de amplio espectro y diuréticos, por los estigmas quirúrgicos, por ejemplo, en el cuero cabelludo, requiriendo tratamientos avanzados por cirugía plástica como colgajos rotacionales, injertos músculo-cutáneos u otras coberturas, hecho que estuvo presente en el caso 1.

Conclusión

La FIP se caracterizan por no evidenciar defecto dural, son de alto gasto, cuando involucran el hueso frontal o parietal parasagital se debe evocar la patogénesis de las granulaciones aracnoideas y su variabilidad; la fisiopatología aún debe ser esclarecida, el manejo es controversial que implica la disponibilidad de insumos y la experiencia del centro, la prevención inicia desde la planeación quirúrgica en el estudio de las GAP por métodos de imagen que el cirujano no debe subestimar en patología parasagital de la bóveda craneal.

El termino intratable se justifica en las múltiples intervenciones, la larga hospitalización y multiplicidad de procedimientos con éxito variable, presente en los casos descritos.

Nuestra experiencia ejemplifica el rol de las GAP interactuando con diferentes patologías parasagitales de la bóveda craneal y SSS como: la tumoral, la traumática y la vascular; en ellas las FIP fueron complicaciones complejas que requirieron manejo multimodal y largas hospitalizaciones; sin embargo, el cuestionamiento de: en una primera revisión agotar todas las medidas o escalar el manejo puede ser aún debatido en fugas de LCR en esta ubicación.

Referencias

1. Kehler, Uwe & Hirdes, Carsten & Weber, Clemens & Spuck, Sebastian & Tronnier, V. & Kundt, Günther & Piek, J. (2012). CSF leaks after cranial surgery a prospective multicenter analysis. *Innovative Neurosurgery*. 10.1515/ins-2012-0002.
2. Slot, E.M.H., van Baarsen, K.M., Hoving, E.W. et al. Cerebrospinal fluid leakage after cranial surgery in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00381-021-05036-8>.
3. Shiley SG, Limonadi F, Delashaw JB, Barnwell SL, Andersen PE, Hwang PH, Wax MK. Incidence, etiology, and management of cerebrospinal fluid leaks following trans-sphenoidal surgery. *Laryngoscope*. 2003 Aug;113(8):1283-8. doi: 10.1097/00005537-200308000-00003. PMID: 12897546.
4. Fraser S, Gardner PA, Koutourousiou M, Kubik M, Fernandez-Miranda JC, Snyderman CH, Wang EW. Risk factors associated with postoperative cerebrospinal fluid leak after endoscopic endonasal skull base surgery. *J Neurosurg*. 2018 Apr;128(4):1066-1071. doi: 10.3171/2016.12.JNS1694. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28598276.
5. Hutter, G., von Felten, S., Sailer, M. H., Schulz, M., & Mariani, L. (2014). Risk factors for postoperative CSF leakage after elective craniotomy and the efficacy of fleece-bound tissue sealing against dural suturing alone: a randomized controlled trial, *Journal of Neurosurgery JNS*, 121(3), 735-744.
6. Ramina R, Maniglia JJ, Paschoal JR, Fernandes YB, Neto MC, Honorato DC. Reconstruction of the cranial base in surgery for jugular foramen tumors. *Neurosurgery*. 2005 Apr;56(2 Suppl):337-43; discussion 337-43. doi: 10.1227/01.neu.0000156844.48819.0b. PMID: 15794830.
7. Pelosi, S., Bederson, J. B., & Smouha, E. E. (2010). Cerebrospinal fluid leaks of temporal bone origin: selection of surgical approach. *Skull base: official journal of North American Skull Base Society ... [et al.]*, 20(4), 253-259. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249249>
8. Zlab MK, Moore GF, Daly DT, et al (1992) Cerebrospinal fluid rhinorrhea: A review of the literature. *ENT J* 71:314-317.
9. Grzybowski, D. M., Herderick, E. E., Kapoor, K. G., Holman, D. W., & Katz, S. E. (2007). Human arachnoid granulations Part I: a technique for quantifying area and distribution on the superior surface of the cerebral cortex. *Cerebrospinal fluid research*, 4, 6. <https://doi.org/10.1186/1743-8454-4-6>
10. Brinker, T., Stopa, E., Morrison, J. et al. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS* 11, 10 (2014). <https://doi.org/10.1186/2045-8118-11-10>
11. Duncan, Ian. (2003). Arachnoid granulations - anatomy and imaging. *South African Journal of Radiology*. 7. 5-10. 10.4102/sajr.v7i4.1384.
12. Dan Zimelewicz Oberman, Nicollas Nunes Rabelo, Jorge Luiz Amorim Correa, Pablo Ajler. Relationship of superior sagittal sinus with sagittal midline: A surgical application. 25-Sep-2020;11:309.
13. C. Reis CV, Sebastião N. S. Gusmão, Elhadi AM, Dru A, Uédson Tazinaffo, Zabramski JM, Spetzler RF, Preul MC. Midline as a landmark for the position of the superior sagittal sinus on the cranial vault: An anatomical and imaging study. *Surg Neurol Int* 21-Jul-2015;6:121.
14. Sakuda K, Kohda Y, Matsumoto T, Park C, Seto A, Tohma Y, Hasegawa M, Kida S, Nitta H, Yamashita T, Yamashita J. Expression of NF2 gene product merlin in arachnoid villi and meningiomas. *Noshuyo Byori*. 1996 Nov;13(2):145-8. PMID: 8958521.
15. Yamashita T. On Arachnoid Villi and Meningiomas: Functional Implication of Ultrastructure, Cell Adhesion Mechanisms, and Ex-

- tracellular Matrix Composition. *Pathol Oncol Res.* 1996;2(3):144-149. doi: 10.1007/BF02903517. PMID: 11173597.
16. Moscote-Salazar, Luis & Calderón miranda, Willem & Escobar-Hernández, Nidia & Cabeza-Morales, Marticela & Rubiano Escobar, Andres & Alvis-Miranda, Hernando & Zabaleta-Churio, Nasly & Agrawal, Amit. (2016). Traumatic dural venous sinus thrombosis: A Mini Review. *Romanian Neurosurgery.* 30. 10.1515/romneu-2016-0072.
17. Benjamin, Carolina Gesteira, Rajeev D. Sen, John G. Golfinos, Chandra Sen, J. Thomas Roland, Jr., Sean McMenomey, and Donato Pacione. " Postoperative cerebral venous sinus thrombosis in the setting of surgery adjacent to the major dural venous sinuses". *Journal of Neurosurgery JNS* 131.4 (2019): 1317-1323. < <https://doi.org/10.3171/2018.4.JNS18308>>.
18. Beggs C. Cerebral Venous Outflow and Cerebrospinal Fluid Dynamics. *Veins and Lymphatics*, 2014. DOI: 10.4081/vl.2014.1867
19. Rossitti S. Pathophysiology of increased cerebrospinal fluid pressure associated to brain arteriovenous malformations: The hydraulic hypothesis. *Surg Neurol Int.* 2013;4:42. Published 2013 Mar 28. doi:10.4103/2152-7806.109657.
20. Goldschmidt E, Heml S, Ielpi M, Loresi M, Carrizo A, Argibay P. Un nuevo modelo de la cicatrización de la duramadre humana: definiendo las bases biológicas del cierre dural. *Rev Argent Neuroc* 2012; 26: 99.
21. Aiyer R, Voutsinas L, El-Sherif Y, J Neurol Neuromed (2016) 1(6): 66-68 An Overview of Arachnoid Webs.
22. Vemuri NV, Karanam LSP, Manchikanti V, Dandamudi S, Puvvada SK, Vemuri VK. Imaging review of cerebrospinal fluid leaks. *Indian J Radiol Imaging.* 2017;27(4):441-446. doi:10.4103/ijri.IJRI_380_16
23. P. Sathaporntheera, K. Saetia, Risk factors associated with CSF leakage and complications after retrosigmoid surgery, *Interdisciplinary Neurosurgery*, Volume 22, 2020, 100865, ISSN 2214-7519, <https://doi.org/10.1016/j.inat.2020.100865>.
24. Babucco O, Kalayci M, Peksoy I, Kargi E, Cagavi F, Numanoğlu G. Effect of cerebrospinal fluid leakage on wound healing in flap surgery: histological evaluation. *Pediatr Neurosurg.* 2004 May-Jun;40(3):101-6. doi: 10.1159/000079850. PMID: 15367798.
25. Hendrikus Masang Ban Bolly, Ahmad Faried, Trajanus Laurens Jembise, Firman Fuad Wirakusumah, Muhammad Zafrullah Arifin, The ideal selection criteria for duraplasty material in brain surgery: A review, *Interdisciplinary Neurosurgery*, Volume 22,2020, 100800, ISSN 2214-7519, <https://doi.org/10.1016/j.inat.2020.100800>.
26. Abe J, Ichinose T, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Tsuruno T, Ohata K. Efficacy of arachnoid plasty with collagen sheets and fibrin glue: An in vitro experiment and a case review. *Surg Neurol Int.* 2015;6:90. Published 2015 May 28. doi:10.4103/2152-7806.157792.
27. Megyesi, Joseph & Ranger, Adrianna & MacDonald, Warren & Del Maestro, Rolando. (2004). Suturing Technique and the Integrity of Dural Closures: An in Vitro Study. *Neurosurgery.* 55. 950-4; discussion 954. 10.1227/01.NEU.0000138441.07112.1B.
28. Tamura, R.; Kuranari, Y.; Mishima, M.; Katayama, M. A. Multilayered Dural Repair Technique Using Duragen for Early Cranioplasty Following Decompressive Craniotomy. *Surgeries* 2021, 2, 371-377. <https://doi.org/10.3390/surgeries204003628>.
29. Henry J, Amoo M, Taylor J, O'Brien DP. Complications of Cranioplasty in Relation to Material: Systematic Review, Network Meta-Analysis and Meta-Regression. *Neurosurgery.* 2021 Aug 16;89(3):383-394. doi: 10.1093/neuros/nyab180. PMID: 34100535.
30. Bahram Mokri. Intracranial Hypertension After Treatment of Spontaneous Cerebrospinal Fluid Leaks, *MD Mayo Clin Proc*, November 2002, Vol 77.
31. Ding, Weilong & Chen, Hua & Xiang, Yongsheng & Liao, Jiancheng & Qi, Xiaoming & Wang, Xiangyu & Huang, Jason. (2020). Revision Surgery Technique in the Treatment of Refractory Subcutaneous Cerebrospinal Fluid Collection Combined with Intracranial Infection Following Posterior Fossa Surgery. *Cureus.* 12. e10610. 10.7759/cureus.10610.
32. Hussein M, Abdellatif M. Continuous Lumbar Drainage for the Prevention and Management of Perioperative Cerebrospinal Fluid Leakage. *Asian J Neurosurg.* 2019;14(2):473-478. doi:10.4103/ajns.AJNS_265_18
33. Lylyk P, Lylyk I, Bleise C, et alFirst-in-human endovascular treatment of hydrocephalus with a miniature biomimetic transdural shunt*Journal of NeuroInterventional Surgery* Published Online First: 03 December 2021. doi: 10.1136/neurint-surg-2021-018136
34. Patrascu, Elena & Manea, Claudiu & Sarafoleanu, Codrut. (2017). Current insights in CSF leaks: a literature review of mechanisms, pathophysiology and treatment options. *Romanian Journal of Rhinology.* 7. 10.1515/rjr-2017-0016.
35. Carrau RL, Snyderman CH, Kassam AB. The management of cerebrospinal fluid leaks in patients at risk for high-pressure hydrocephalus. *Laryngoscope.* 2005 Feb;115(2):205-12. doi: 10.1097/01.mlg.0000154719.62668.70. PMID: 15689736.