



Universidad
Internacional
de Andalucía

TÍTULO

**EFFECTIVIDAD DE LOS SELLANTES UTILIZADOS EN EL CIERRE
DURAL EN LA PREVENCIÓN DE FUGA DE LÍQUIDO
CEFALORRAQUÍDEO TRAS CIRUGÍA ENDOSCÓPICA ENDONASAL DE
BASE DE CRANEO**
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA PUBLICADA

AUTOR

Nabil Atrache al Attrache

| | |
|--------------------|---|
| | Esta edición electrónica ha sido realizada en 2024 |
| Tutor | Dr. D. Alfonso García Piñero |
| Institución | Universidad Internacional de Andalucía |
| Curso | <i>Máster de Formación Permanente en Rinología Avanzada y Base de Cráneo Anterior (2021/22)</i> |
| © | Nabil Atrache al Attrache |
| © | De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía |
| Fecha documento | 2023 |



Universidad
Internacional
de Andalucía



**Atribución-NoComercial-SinDerivadas
4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**

Para más información:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

EFFECTIVIDAD DE LOS SELLANTES UTILIZADOS EN EL CIERRE DURAL EN LA PREVENCIÓN DE FUGA DE LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO TRAS CIRUGIA ENDOSCOPICA ENDONASAL DE BASE DE CRANEO: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA PUBLICADA.

RESUMEN

Introducción

La fuga o fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) es una complicación frecuente y severa de la cirugía endoscópica endonasal de base de cráneo. El objetivo de este estudio es evaluar la calidad de la evidencia disponible y sintetizar los resultados sobre la efectividad y seguridad de la adición de productos sellantes a las técnicas de cierre dural, con el fin de prevenir la fuga postoperatoria de LCR tras cirugía endoscópica endonasal de base de cráneo.

Métodos

Se realizó una búsqueda de la evidencia científica publicada hasta el mes de febrero de 2023, a través de las plataformas digitales PubMed, ScienceDirect y Cochrane Library. Se incluyeron solamente estudios publicados en inglés en los últimos 10 años (desde el 01/01/2012 hasta la actualidad) con información referente al uso de sellantes duros en cirugía endoscópica endonasal de base de cráneo. Se extrajo información acerca de la patología intervenida, técnicas de cierre del defecto dural, utilización de drenaje lumbar, tipo y marca comercial de los sellantes duros utilizados, reacciones adversas y/o complicaciones (si fueron descritas) y proporción de fístulas postoperatorias de LCR. Se excluyeron aquellos estudios en los que se llevó a cabo una cirugía no endoscópica y no endonasal (craneotomías, cirugía microscópica, cirugía espinal). La valoración de riesgos de sesgos y validez interna fue realizada siguiendo los criterios del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM). La evaluación de la calidad metodológica se llevó a cabo utilizando la herramienta AXIS Critical Appraisal Tool. Los resultados se expresaron como número y porcentaje (%) de fuga postoperatoria de LCR.

Resultados

Se identificó un total de 940 artículos, tras excluir duplicados, de los cuales se incluyeron en el estudio solo 8 artículos. Dos de los estudios fueron retrospectivos, de cohortes, con un nivel de evidencia 2b, otros dos fueron de casos y controles, con un nivel 3b, y el resto fueron series de casos, con un nivel 4 según los criterios del OCEBM. Se analizaron un total de 755 pacientes a los que se les aplicó sellantes duros durante la cirugía endoscópica endonasal de su patología. El 48,1 % fueron hombres y la media de edad fue de 49,7 años. La patología más frecuentemente intervenida fue el adenoma hipofisario, constituyendo el 51,3% de los casos. Las técnicas de cierre dural utilizadas varían mucho entre los estudios incluidos y pueden llegar a ser heterogéneas dentro un mismo estudio. El tipo de sellante dural, su forma de presentación y su modo de empleo fueron distintos en cada estudio, de manera que el Tachosil® fue utilizado como primera capa del cierre, directamente en forma de parche (*overlay*) sobre el defecto dural. Vivostat® fue utilizado como gel fijador intercapa, mientras que Duraseal®, Adherus®, Tisseel® y Evicel® se emplearon, en forma líquida, como capa final adicional en el cierre dural. De los estudios incluidos, los de mayor evidencia y mejor calidad metodológica fueron los dos estudios de casos y controles. Ambos estudios concluyeron que la utilización de sellantes duros no reduce el riesgo de fuga postoperatoria de LCR. Otros dos estudios compararon sellantes entre sí, sin obtener diferencias significativas en cuanto a la efectividad en la prevención de fístulas postoperatorias de LCR. Cuatro estudios utilizaron sellantes en series de casos, presentando gran heterogeneidad entre los resultados obtenidos. Ninguno de los estudios incluidos describió efectos adversos derivados de la aplicación de sellantes duros en las técnicas de cierre empleadas.

Conclusiones

No existe suficiente evidencia para recomendar o contraindicar el uso de sellantes comerciales en el cierre dural para prevenir la fuga de LCR tras cirugía endoscópica endonasal de base de cráneo. El nivel de evidencia científica y la calidad metodológica de los estudios disponibles no es suficiente para evaluar la efectividad y seguridad de los sellantes como material adicional en el cierre dural.

Se destaca la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados que nos permitan obtener resultados extrapolables a la población.

INTRODUCCIÓN

La fuga o fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) postoperatoria es una de las complicaciones más frecuentes y severas de la cirugía endoscópica endonasal de base de cráneo. Según la literatura, la proporción de fistulas de LCR en esta cirugía asciende al 5% en abordajes transesfenoidales y al 20% en abordajes endoscópicos extendidos [1]. Existe consenso para la reconstrucción primaria y cierre de defectos de base de cráneo [2]–[4] con el colgajo nasoseptal (CNS) e injertos de grasa, y aunque su utilización ha logrado reducir la aparición de fistulas postoperatorias de LCR, se describe cierta heterogeneidad entre diferentes autores en las técnicas de cierre de los defectos duros y los materiales empleados para ello.

Estos materiales, específicamente los sellantes duros, han sido investigados en craneotomías y otros procedimientos neuroquirúrgicos. Su efectividad en el cierre dural ha sido objeto de estudio [5]–[7], especialmente como material adicional a las suturas duros [8]–[10]; sin embargo, la utilidad de estos sellantes en cirugía endoscópica endonasal de base de cráneo no ha sido estudiada en profundidad y existe desacuerdo en su uso para reforzar el cierre dural.

Los sellantes comerciales actualmente disponibles fueron inicialmente desarrollados como agentes hemostáticos. Las mismas propiedades bioquímicas (adhesión tisular, función de barrera, capacidad de reabsorción) que hacen que estos productos sean adecuados para propósitos hemostáticos, habilitan su potencial función como sellantes duros, [5] haciéndolos, teóricamente, útiles en su aplicación en cirugía endoscópica de base de cráneo, con el fin de fijar los materiales y tejidos del cierre multicapa, para mantenerlos adheridos entre sí y a la base del cráneo, contrarrestando la fuerza de la presión intracraneal y la gravedad, al mismo tiempo que rellenan espacios muertos, procurando favorecer la estanqueidad y de esta manera evitar la fuga postoperatoria de LCR.

Básicamente, existen dos grupos en los que podemos englobar los sellantes comerciales más comúnmente utilizados: los polímeros sintéticos absorbibles como el Polietilenglicol (PEG), la Polietilenimina (PEI) o los Cianocrilatos y los biopolímeros absorbibles que contienen fibrinógeno y trombina (humano, animal o de origen recombinante) que, al ser mezclados, forman un coagulo de fibrina [5], [11], [12]. Ambos tipos de sellantes están disponibles tanto en forma líquida, como en parches, dependiendo de la marca comercial que se utilice.

Sin embargo, la utilización de estos productos no está exenta de riesgos y complicaciones, pudiendo ocasionar infecciones o reacciones anafilácticas [13] [14], [15] Asimismo, pueden incrementar significativamente el costo de los procedimientos quirúrgicos [16].

El objetivo de este estudio es evaluar la calidad de la evidencia disponible y sintetizar los resultados sobre la efectividad y seguridad de la adición de sellantes a las técnicas de cierre dural con el fin de prevenir la fuga postoperatoria de LCR tras cirugía endoscópica endonasal de base de cráneo.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

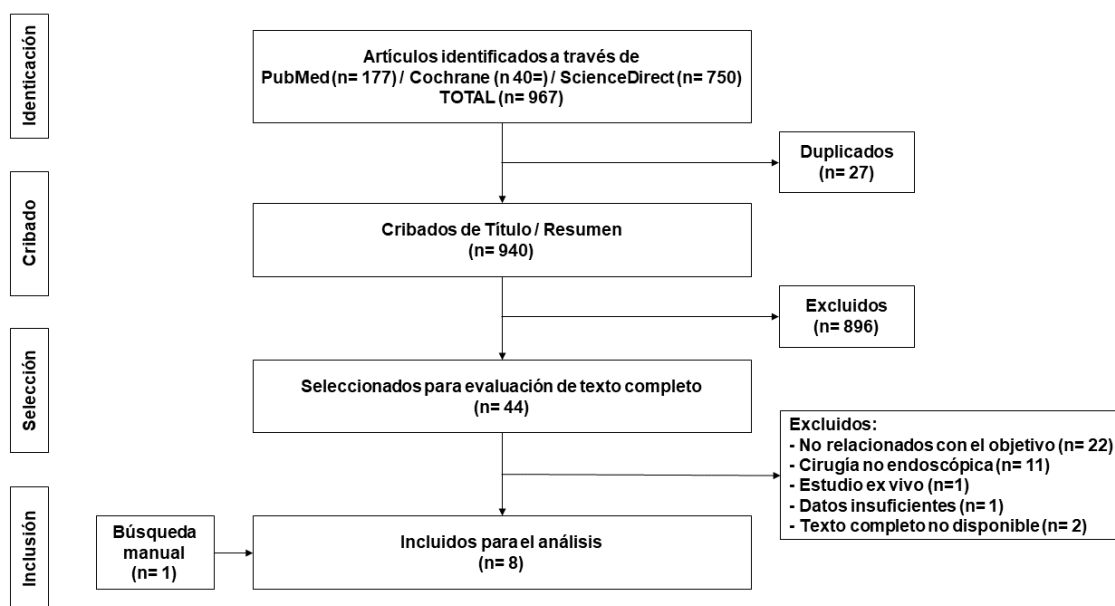
Esta revisión sistemática fue realizada siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020 [17]. La búsqueda electrónica de la evidencia científica publicada se realizó en el mes de febrero de 2023 a través de las plataformas digitales PubMed, ScienceDirect y Cochrane Library utilizando la siguiente combinación de operadores booleanos y palabras clave: “cerebrospinal fluid leak” OR “csf leak” AND “transsphenoidal surgery” OR “endoscopic skull base surgery” OR “endonasal surgery” AND “dural sealant” OR “dural sealants”.

Se incluyeron solamente estudios publicados en inglés en los últimos 10 años (desde el 01/01/2012 hasta la actualidad) con información referente al uso de sellantes duros en cirugía endoscópica endonasal de base de cráneo y de los cuales se pudieran extraer los datos relativos a la proporción de fuga postoperatoria de LCR, habitualmente descrita como rinolicuorrea. Se

excluyeron reportes de un solo caso, capítulos de libros, estudios de laboratorio, in vitro, ex vivo, estudios en animales o en cadáveres y aquellos estudios en los que se llevó a cabo una cirugía no endoscópica y no endonasal (craneotomías, cirugía microscópica, cirugía espinal). Los estudios duplicados fueron descartados utilizando Mendeley Desktop Versión 1.19.8. (Elsevier, Londres, reino Unido).

La selección de los artículos se llevó a cabo teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados. Los artículos incluidos en el estudio fueron evaluados mediante la lectura del texto completo. Además, se realizó una búsqueda manual entre las referencias bibliográficas de los mismos. El proceso de selección de estudios se ilustra en la Figura 1.

Figura 1



Extracción de datos

Los siguientes datos fueron extraídos de la revisión de los artículos incluidos: año de publicación, diseño o tipo de investigación, número de pacientes y sus características demográficas, patología intervenida, técnica de cierre del defecto dural, utilización de drenaje lumbar, tipo y marca comercial de los sellantes

durales utilizados, reacciones adversas y/o complicaciones (si fueron descritas) y proporción de fístulas postoperatorias de LCR.

Análisis estadístico y evaluación de calidad

La valoración de riesgos de sesgos y validez interna fue realizada siguiendo los criterios del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) [18] (Tabla 6) asignando, de esta manera, un determinado nivel de evidencia científica a cada estudio incluido. La evaluación de la calidad metodológica se llevó a cabo utilizando la herramienta AXIS Critical Appraisal Tool. [19] Esta herramienta permite un análisis simple y guiado de los puntos críticos de los estudios transversales. Como limitación de su uso se podría argumentar que no existe una escala validada para el análisis de sus resultados. Este análisis se realizó asignando un “punto de metodología deficiente” a todas las respuestas “No sé”, o si la respuesta a la pregunta N°1–12, 14–18 y 20 era “No”. El resultado se expresó como cociente número de puntos de metodología deficiente/puntos totales.

Debido a la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos, solo se realizó una síntesis numérica cuando los resultados descritos eran comparables, de lo contrario, se describían los resultados individuales. Se crearon tablas con la descripción de las características principales de los estudios incluidos. Los resultados se expresaron como número y porcentaje (%). Los valores de p , la media y otros métodos de análisis estadísticos fueron indicados únicamente cuando los datos estaban disponibles.

RESULTADOS

Características de los estudios incluidos y de los pacientes

En la revisión de la evidencia científica se identificaron un total de 940 artículos, tras excluir duplicados, de los cuales se incluyeron en el estudio solo 8 artículos (Fig. 1) [13], [20]–[26]. Uno de ellos [23] mediante búsqueda manual entre las referencias de los siete previamente incluidos. El primer estudio fue publicado en 2012 [20] y el último en 2022 [26]. Dos de los estudios [13], [26] son

retrospectivos de cohortes con un nivel de evidencia 2b, otros dos [20], [25] son de casos y controles con un nivel 3b y el resto [21]–[24] son series de casos con un nivel 4 según los criterios del OCEBM [18]. En la evaluación metodológica, utilizando la herramienta AXIS [19], los artículos obtuvieron una elevada puntuación en general, lo que implica ciertas deficiencias metodológicas en la realización de los estudios incluidos, siendo la puntuación más alta 12/20 [13] y las más baja 4/20 [25]. (Tabla1).

Se analizó los resultados de los estudios que incluyen un total de 755 pacientes a los que se les aplicó sellantes duros durante la cirugía endoscópica endonasal de su patología. El 48,1 % fueron hombres y la media de edad fue de 49,7 años, con un rango de edad desde los 4 hasta los 87 años. Dos de los estudios [22], [23] no indicaron las características demográficas de sexo y edad en la descripción de sus métodos. La patología más frecuentemente intervenida fue el adenoma hipofisiario, constituyendo el 51,3% de los casos, seguido de fistulas de LCR traumáticas (que incluyen las iatrogénicas) o espontáneas y los tumores malignos de base de cráneo o nasosinusales, representando el 11,4% y 10,5% respectivamente. También se intervinieron meningiomas (8%), cordomas (7%), principalmente del clivus, craneofaringiomas (4%) y quistes de la bolsa de Rathke (2%), entre otros (Tabla 2).

| Autor | Tipo de estudio | Nivel de evidencia (OCEBM) [18] | Puntuación AXIS Critical Appraisal Tool [19] | Tipo de sellante |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|---|------------------------------|
| <i>Eloy et al., (2012) [20]</i> | Retrospectivo de Casos y Controles | 3b | 5 / 20 | Duraseal®, Tisseel®, Evicel® |
| <i>Yildirim et al., (2013) [21]</i> | Retrospectivo de Serie de Casos | 4 | 10 / 20 | Vivostat® |
| <i>Zoia et al., (2015) [22]</i> | Retrospectivo de Serie de Casos | 4 | 6 / 20 | Adherus® |
| <i>Tomazic et al., (2015) [13]</i> | Retrospectivo de Cohortes | 2b | 12 / 20 | Vivostat® vs Fibrin glue |
| <i>Jimenez et al., (2020) [23]</i> | Retrospectivo de Serie de Casos | 4 | 8 / 20 | Tachosil® |
| <i>Poma et al., (2021) [24]</i> | Retrospectivo de Serie de Casos | 4 | 10 / 20 | Vivostat® |
| <i>McDowell et al., (2022) [25]</i> | Prospectivo de Casos y Controles | 3b | 4 / 20 | Duraseal®, Tisseel® |
| <i>Spitaels et al., (2022) [26]</i> | Retrospectivo de Cohortes | 2b | 7 / 20 | Tachosil® vs Duraseal® |

| Tabla 2 | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|------------|
| CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | | | | | | | | | | | |
| AUTOR | | <i>Eloy et al., (2012)</i> [20] | <i>Yildirim et al., (2013)</i> [21] | <i>Zoia et al., (2015)</i> [22] | <i>Tomazic et al., (2015)</i> [13] | <i>Jimenez et al., (2020)</i> [23] | <i>Poma et al., (2021)</i> [24] | <i>McDowell et al., (2022)</i> [25] | <i>Spitaels et al., (2022)</i> [26] | TOTAL | |
| PACIENTES | MUESTRA TOTAL | | 74 | 55 | 11 | 73 | 24 | 20 | 300 | 198 | 755 |
| | SEXO | HOMBRE | 29 | 25 | N/D | 33 | N/D | 14 | 149 | 97 | 347 |
| | | MUJER | 45 | 30 | N/D | 40 | N/D | 6 | 151 | 101 | 373 |
| EDAD (MEDIA) | | 49,8 | 49,3 | N/D | 46,9 | N/D | 49,9 | 51,6 | 50,7 | 49,7 | |
| RANGO DE EDADES | | 14 - 77 | 20 - 83 | N/D | 3 - 78 | N/D | N/D | 4 - 87 | N/D | * | |
| PATOLOGIAS INTERVENIDAS | Adenoma hipofisiario | | 40 | 46 | 8 | * | 24 | 6 | 89 | 175 | 388 |
| | Meningioma | | 10 | 3 | * | * | * | * | 48 | * | 61 |
| | Craneofaringioma | | 8 | 3 | 2 | * | * | * | 17 | * | 30 |
| | Cordoma | | 1 | 2 | * | * | * | * | 50 | * | 53 |
| | Estesioneuroblastoma | | 2 | * | * | * | * | * | * | * | 2 |
| | Fístula traumática/espontánea de LCR | | 3 | * | * | 73 | * | 10 | * | * | 86 |
| | Meningoencefalocoele | | 2 | * | * | * | * | 4 | * | * | 6 |
| | Quistes | | 1 | * | 1 | * | * | * | 13 | * | 15 |
| | Tumores agresivos / malignos | | 5 | 1 | * | * | * | * | 74 | * | 80 |
| | Otros | | 2 | * | * | * | * | * | 9 | 23 | 34 |

N/D: No disponible. *: Sin casos de esta patología

Técnicas de cierre dural y tipos de sellantes

Las técnicas de cierre dural utilizadas varían entre los estudios incluidos y, en algunos casos, son heterogéneas dentro un mismo estudio. En la mayor parte de los casos se llevó a cabo empleando el cierre multicapa, caracterizado principalmente por el uso de materiales autólogos, como la grasa o la fascia lata, acompañados o no por aloinjertos de matriz de colágeno como el Duragen® (*Integra Lifesciences; Princeton, NJ, EEUU*), para luego cubrirlos con colgajos

pediculados, como el CNS o injertos libres de mucosa de cornete medio (CM). Algunos sólo utilizaron grasa, y un estudio no expresó con claridad el tipo de cierre dural usado en sus pacientes [26]. Adicionalmente, algunos emplearon material hemostático como Surgicel® (*Ethicon – Johnson & Johnson; Raritan, NJ, EEUU*). (Tabla 3)

| Tabla 3 | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| TÉCNICAS DE CIERRE DURAL | | | |
| Autor | Técnica de cierre dural | Tipo de sellante | Uso de Drenaje lumbar |
| <i>Eloy et al., (2012) [20]</i> | Grasa + FL/Duragen® + CNS + Surgicel® | Duraseal®, Tisseel®, Evicel® | 0 |
| <i>Yildirim et al., (2013) [21]</i> | Grasa + FL + Surgicel® | Vivostat® | 5 |
| <i>Zoia et al., (2015) [22]</i> | CM / FL | Adherus® | 0 |
| <i>Tomazic et al., (2015) [13]</i> | Grasa / FL | Vivostat® vs Fibrin glue | N/D |
| <i>Jimenez et al., (2020) [23]</i> | CNS / CM + Surgicel® | Tachosil® | 0 |
| <i>Poma et al., (2021) [24]</i> | CNS + Grasa +/- FL | Vivostat® | N/D |
| <i>McDowell et al., (2022) [25]</i> | CNS / CM / Grasa / FL / Surgicel® | Duraseal®, Tisseel® | Si (N/E) |
| <i>Spitaels et al., (2022) [26]</i> | N/D | Tachosil® vs Duraseal® | 13 |

FL: Fascia lata. CNS: Colgajo nasoseptal. CM: Cornete medio. N/D: No disponible. N/E: No se especifica.

Los sellantes utilizados en los estudios incluidos fueron empleados tanto en forma líquida como en parches. Los utilizados en forma líquida o en gel fueron los polímeros sintéticos absorbibles Duraseal® (*Covidien; Dublin, Irlanda*) (PEG) y Adherus® (*HyperBranch Medical Technology; Durham, NV, EEUU*) (PEI) y los biopolímeros absorbibles Tisseel® (*Baxter Medical; Deerfield, IL, EEUU*), Evicel® (*Omrix Biopharmaceuticals – Johnson & Johnson; New York, NY, EEUU*) y el sellante de fibrina autólogo, Vivostat® (*Vivostat A/S; Allerød, Dinamarca*). Estos fueron aplicados como capa final del cierre para fijar los materiales, sin embargo, el Vivostat®, en dos de los estudios, [21], [24] fue aplicado como material de fijación intercapa y como capa final. El único sellante utilizado como parche fue el biopolímero absorbible Tachosil® (*Takeda Pharma: Wein, Austria*), en este caso como primera capa del cierre dural en posición *overlay*, directamente sobre el defecto de la duramadre, seguido de Surgicel® y del CNS [23]. También se colocó, en otro estudio, presumiblemente como capa única del

cierre dural, aunque este artículo no define con claridad la técnica de cierre empleada [26].

Resultados clínicos según el tipo de sellante dural

En nuestro estudio se ha establecido como resultado principal la existencia de fuga o fístula de LCR, informada como rinoliquorrea, tras el cierre dural en cirugía endoscópica endonasal de base de cráneo, utilizando sellantes duros como material adicional a la técnica de cierre.

Como se puede observar en la Tabla 1, los niveles de evidencia y la calidad metodológica de los artículos varían entre unos y otros. Los de mayor validez interna y que aportan información más precisa acerca de la efectividad de los sellantes duros son los dos estudios de casos y controles [20], [25], en los cuales, tanto la metodología como la técnica de cierre dural fueron similares, de tal manera que un total de 184 pacientes recibieron sellantes en forma líquida o gel como complemento final al cierre multicapa y en 192 pacientes no se utilizaron estos sellantes. De los 184 casos, 22 pacientes presentaron fuga postoperatoria de LCR, descrita como rinoliquorrea, mientras que sólo 9 pacientes de los 192 controles tuvieron fístula postoperatoria de LCR. Ambos estudios concluyeron que la utilización de sellantes duros no reduce el riesgo de fuga postoperatoria de LCR. En el primer estudio, [20] las diferencias no fueron estadísticamente significativas, con un valor de $p = 0,38$ (1 fuga de LCR en los casos y ninguna en los controles), mientras que en el segundo estudio [25] sí se obtuvieron diferencias significativas, con un valor de $p = 0,03$ (21 fugas de LCR en los casos y 9 en los controles) (Figura 2). No se describe los tipos de sellantes que fueron utilizados en los pacientes. Solo uno de estos dos estudios indica que la única fístula postoperatoria de LCR que presentaron fue en un paciente en el que se utilizó el Tisseel® como sellante dural [20].

Dos estudios compararon sellantes entre sí. Uno de ellos comparó el sellante de fibrina autólogo Vivostat® con un biopolímero absorbible cuyo nombre y características no se especificaron, sin encontrar diferencias significativas (Vivostat®: 24,1% Vs biopolímero de fibrina: 15%; $p = 0,792$) en la fuga postoperatoria de LCR [13]. (Figura 3). El otro estudio comparó un

biopolímero (Tachosil®) con un polímero sintético (Duraseal®), sin obtener diferencias entre ambos en cuanto a la efectividad en la prevención de fistulas postoperatorias de LCR (Tachosil®: 7,7 % Vs Duraseal®: 18,2%; $p= 0,062$) [26]. (Tabla 4). (Figura 4).

Figura 2

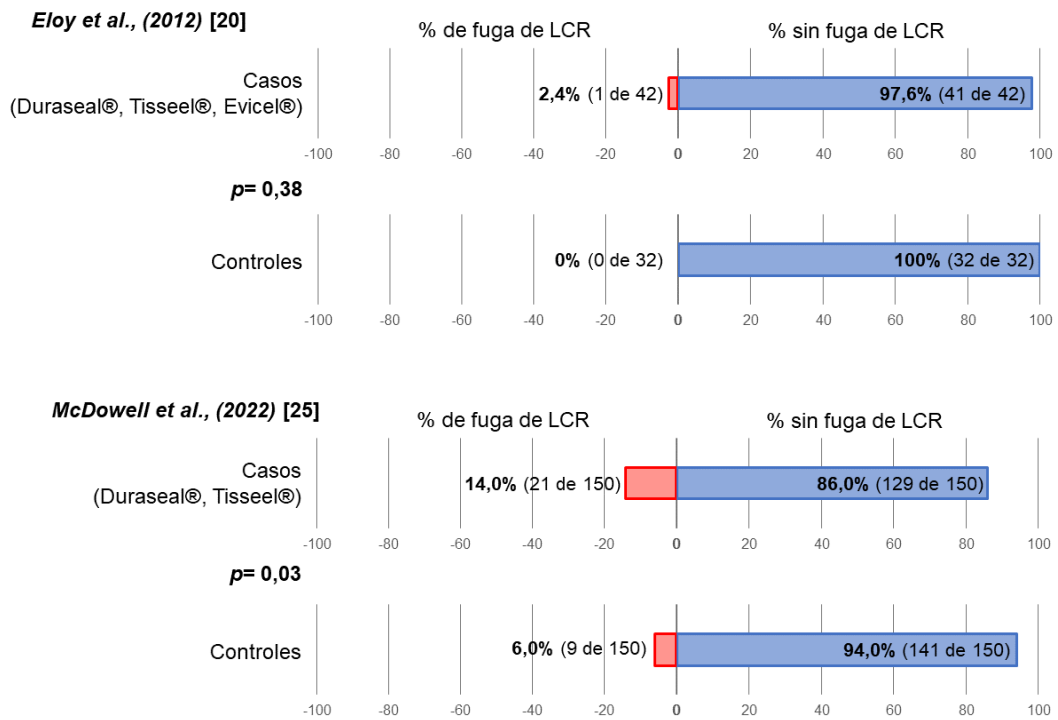
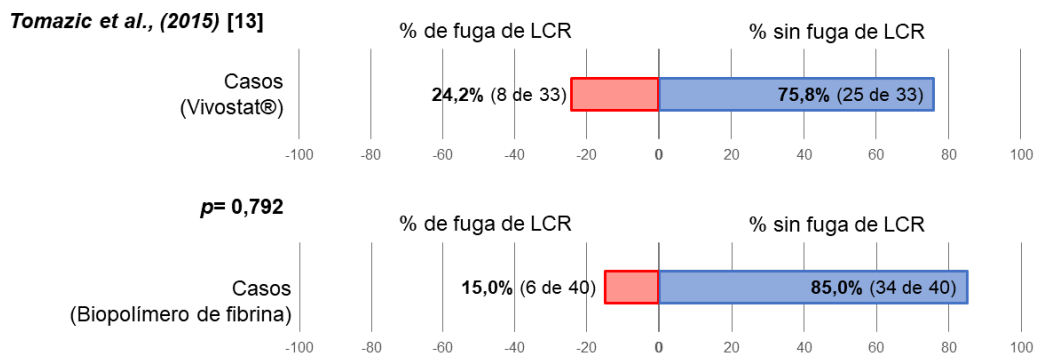


Figura 3



Dos estudios utilizaron Vivostat®, con un diseño de investigación de serie de casos y una metodología semejante, obteniendo una proporción de fuga postoperatoria de LCR muy similar entre sí (3,6% [21] y 5% [24]). (Tabla 4) (Figura 5).

Figura 4

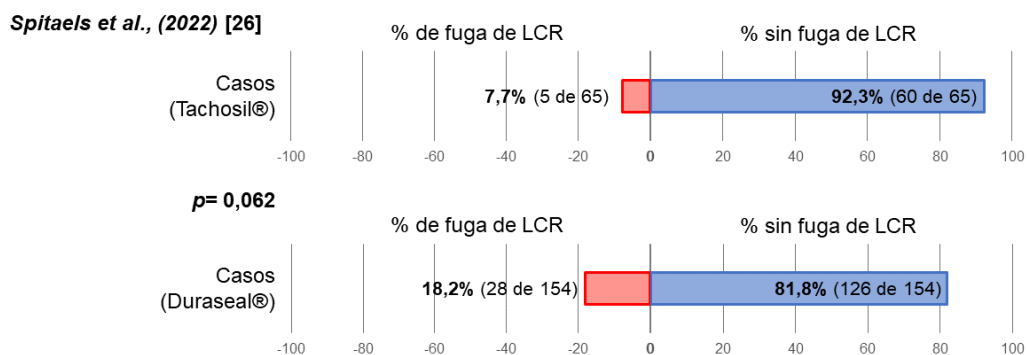
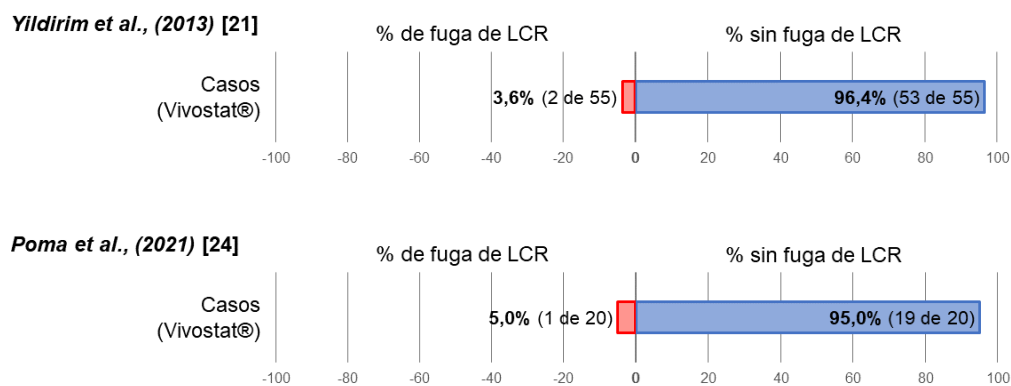


Figura 5



En cuanto a los dos estudios restantes, que también eran series de casos, en uno se utilizó un polímero sintético (Adherus®) en una muestra de 11 pacientes, sin presentar ninguna fuga postoperatoria de LCR [22] (Figura 6). En el otro se utilizó un biopolímero (Tachosil®) en 24 pacientes, presentando como resultado 1 sola fuga de LCR (4,2 %) [23]. (Figura 7) (Tabla 4).

En la tabla 5 se detalla el número de pacientes que presentaron fístula postoperatoria de LCR, clasificados y ordenados según el tipo de sellante dural utilizado.

Figura 6

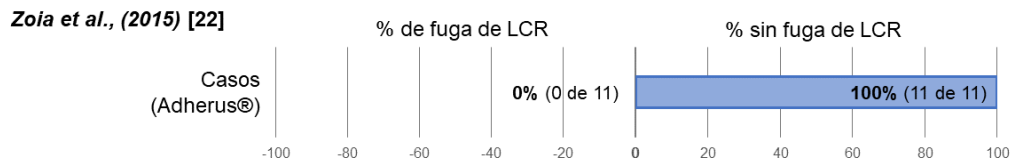
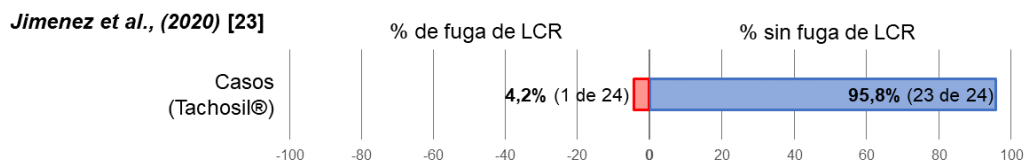


Figura 7



Uso de drenaje lumbar (DL)

Tres estudios describieron la colocación de DL en pacientes seleccionados, sobre todo en aquellos con grandes defectos derales y fístulas de alto flujo de LCR intraoperatorio. Dos de ellos especificaron el número de pacientes a los que se colocó el DL [21], [26] y solo uno menciona su utilización [25]. En tres estudios no se indicó el DL a ninguno de los pacientes [20], [22], [23] y en los otros dos estudios restantes la información no estaba disponible [13], [24] (Tabla 3).

Seguridad de los sellantes

En ninguno de los estudios incluidos se produjeron efectos adversos derivados de la aplicación de sellantes derales en las técnicas de cierre empleadas.

| Tabla 4 | | | | | |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------------|-----------|----------------|-----------|
| RESULTADOS CLÍNICOS | | | | | |
| Autor | Tipo de sellante | Número de pacientes | | | |
| | | Casos | Controles | Fuga de LCR | |
| | | | | Casos | Controles |
| <i>Eloy et al., (2012) [20]</i> | Duraseal®, Tisseel®, Evicel® | 34 | 42 | 1 | 0 |
| <i>Yildirim et al., (2013) [21]</i> | Vivostat® | 55 | N/A | 2 | N/A |
| <i>Zoia et al., (2015) [22]</i> | Adherus® | 11 | N/A | 0 | N/A |
| <i>Tomazic et al., (2015) [13]</i> | Vivostat® vs Fibrin glue | 33 (V) / 40 (FG) | N/A | 8 (V) / 6 (FG) | N/A |
| <i>Jimenez et al., (2020) [23]</i> | Tachosil® | 24 | N/A | 1 | N/A |
| <i>Poma et al., (2021) [24]</i> | Vivostat® | 20 | N/A | 1 | N/A |
| <i>McDowell et al., (2022) [25]</i> | Duraseal®, Tisseel® | 150 | 150 | 21 | 9 |
| <i>Spitaels et al., (2022) [26]</i> | Tachosil® vs Duraseal® | 65 (T) / 154 (D) | N/A | 5 (T) / 28 (D) | N/A |

V: Vivostat®. FG: fibrin glue. T: Tachosil®. D: Duraseal®.
N/A: No aplica

| Tabla 5 | | | | | | | | | |
|--|--|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| FÍSTULAS DE LCR POR SELLANTE DURAL | | | | | | | | | |
| Autor | | <i>Eloy et al., (2012) [20]</i> | <i>Yildirim et al., (2013) [21]</i> | <i>Zoia et al., (2015) [22]</i> | <i>Tomazic et al., (2015) [13]</i> | <i>Jimenez et al., (2020) [23]</i> | <i>Poma et al., (2021) [24]</i> | <i>McDowell et al., (2022) [25]</i> | <i>Spitaels et al., (2022) [26]</i> |
| Número de pacientes con fuga de LCR (Porcentaje del total de pacientes del estudio) | Duraseal® (Polímero sintético - PEG) | 0 (0%) | * | * | * | * | * | N/D | 28 (18,2%) |
| | Adherus® (Polímero sintético - PEI) | * | * | 0 (0%) | * | * | * | * | * |
| | Tachosil® (Biopolímero - humano) | * | * | * | N/D | 1 (4,2%) | * | * | 5 (7,7%) |
| | Tisseel® (Biopolímero - humano) | 1 (2,4%) | * | * | N/D | * | * | N/D | * |
| | Evicel® (Biopolímero - humano) | 0 (0%) | * | * | N/D | * | * | * | * |
| | Vivostat® (Biopolímero Autólogo) | * | 2 (3,6%) | * | 8 (24,2%) | * | 1 (5%) | * | * |

*: No aplica al estudio. N/D: Datos no disponibles.

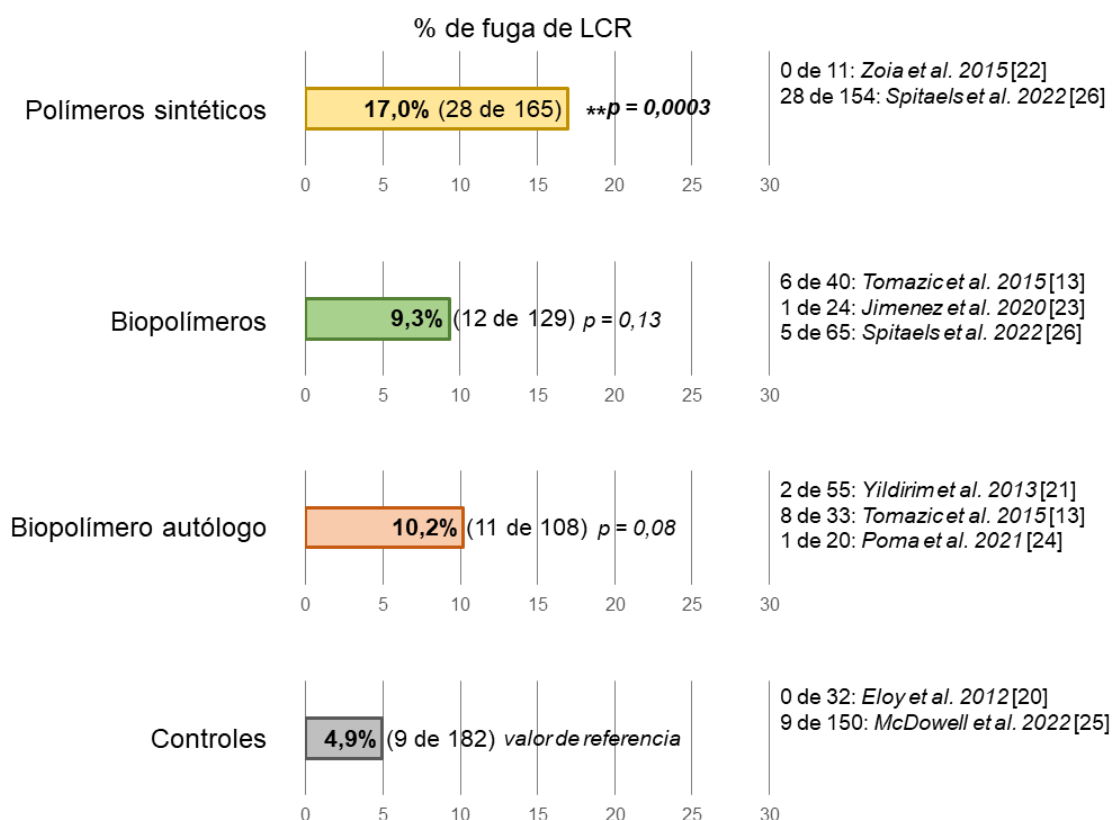
| Tabla 6 | | |
|--|--------------------|---|
| CLASIFICACION DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA DE OXFORD (OCEBM) [18] | | |
| Grado de recomendación | Nivel de evidencia | Tipo de estudio |
| A | 1a | Revisión sistemática con homogeneidad de ensayos clínicos controlados y aleatorizados |
| | 1b | Ensayo clínico individual con intervalo de confianza estrecho |
| | 1c | Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados |
| B | 2a | Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad |
| | 2b | Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (Incluye ensayo clínico de baja calidad) |
| | 2c | Estudios ecológicos o de resultados en salud |
| | 3a | Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad |
| | 3b | Estudios de casos y controles individuales |
| C | 4 | Series de casos, estudios de cohortes, y de casos y controles de baja calidad |
| D | 5 | Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación |

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática fue realizada para evaluar la calidad de la evidencia disponible y sintetizar los resultados sobre la efectividad y seguridad de la adición de sellantes a las técnicas de cierre dural con el fin de prevenir la fuga de LCR tras cirugía endoscópica endonasal de base de cráneo. Se encontraron escasos estudios, con bajo nivel de evidencia científica y con defectos metodológicos en su realización (Tabla 1), lo que representa una limitación para extraer conclusiones de los hallazgos descritos.

Los resultados principales (fuga o fístula postoperatoria de LCR) fueron expresados en porcentaje en todos los estudios, sin embargo, debido a la heterogeneidad clínica y metodológica de los mismos no fue posible realizar un análisis estadístico.

Figura 8



De los estudios incluidos, los de mayor evidencia y mejor calidad metodológica fueron los dos estudios de casos y controles [20], [25]. En ninguno se especificó qué tipo de sellante se utilizó para cada paciente; tampoco se indicó qué método se utilizó para la inclusión de los pacientes en el grupo que recibió el tratamiento (con sellantes) o en el grupo de los controles. Quedaba a criterio del cirujano el tipo de sellante a utilizar y en qué casos utilizarlo, pudiendo incurrir en un sesgo de selección, en el cual, el cirujano podría verse inclinado al uso de sellantes en defectos duros más grandes y en fístulas intraoperatorias de alto flujo, lo que podría explicar los resultados de McDowell [25], que obtiene mayor tasa de fuga postoperatoria de LCR en el grupo de pacientes en el que se ha utilizado sellantes que en los controles. Este sesgo se repite en el estudio de Eloy et al. [20] que obtiene resultados similares a los de McDowell et al. [25] y en el que se menciona que la única fístula que presentaron en sus resultados se manifestó en un paciente intervenido de craneofaringioma, a través de un abordaje transplanum-transtuberculum, que dejó un gran defecto dural, en el

cual se había utilizado Tisseel® como sellante. A su vez, el estudio de McDowell et al. [25] incluyó más pacientes con cordomas y tumores de fosa posterior en el grupo de los sellantes en comparación con los controles, lo cual predispone a un mayor riesgo de fuga intra y postoperatoria de LCR. No obstante, según el autor, el uso de sellantes fue independiente de esta variable.

Esto, al mismo tiempo, nos lleva a cuestionar el impacto del tipo de patología intervenida y del defecto que genera su resección endoscópica sobre la efectividad real del sellante en el cierre dural. En el caso de los dos estudios que compararon dos tipos de sellantes entre sí [13], [26], existía un mayor número de pacientes con grandes defectos duros en el grupo del Tachosil® (vs. Duraseal®) en el caso de Spitaels et al. [26], al igual que en el grupo del Vivostat® (vs *Fibrin glue*) en el caso de Tomazic et al. [13]. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas al realizar las comparaciones entre los respectivos grupos de cada estudio.

En general, más de la mitad de la patología intervenida fueron adenomas hipofisarios, que se definen y clasifican por tamaño como microadenomas, macroadenomas y adenomas gigantes [23], pero no se especifica su extensión supradiafragmática o hacia la cisterna prepontina, hecho que se encuentra en relación directa con un mayor riesgo de fistula intra y postoperatoria de LCR [27], [28], independientemente del tipo de sellante y técnica de cierre dural que se utilice. Lo mismo sucede con las características de los pacientes incluidos en los estudios, como la obesidad y el elevado índice de masa corporal (IMC), estas son condiciones de los individuos que, por sí solas, pueden aumentar el riesgo de aparición postoperatoria de fistula de LCR [29]. No obstante, en los estudios en los que se realizaron comparaciones [13], [20], [25], [26], los grupos eran similares entre sí en cuanto a las características demográficas, de manera que estas características de los pacientes, en las muestras estudiadas, no influyeron en los resultados finales.

Otra limitación de esta revisión sistemática es la diferencia en las técnicas de cierre empleadas en los estudios. Como se ha mencionado con anterioridad, existe consenso para la reconstrucción primaria y cierre de defectos de base de cráneo [2]–[4] con el colgajo nasoseptal (CNS) e injertos de grasa, no siendo así en el uso de materiales adicionales para este cierre. Esto dificulta el análisis

estadístico entre los estudios y, a su vez, imposibilita atribuirle los resultados a la utilización del sellante dural propiamente dicho, ya que en la cobertura del defecto de la base del cráneo existen múltiples capas que confieren resistencia e impermeabilidad a la fuga de LCR. Esta heterogeneidad en las técnicas de cierre se encuentra incluso entre los pacientes de un mismo estudio, pudiendo condicionar al cirujano en la necesidad de un mayor refuerzo en aquellos defectos de mayor tamaño, lo que conlleva añadir al CNS injertos autólogos de grasa, fascia lata, aloinjertos o sustitutos de duramadre como el Duragen®, dificultando aún más conocer con precisión el efecto del sellante dural en la prevención de fuga postoperatoria de LCR. Estas circunstancias pudieron haber condicionado la utilización de sellantes en los estudios de casos y controles de Eloy et al. [20] y McDowell et al. [25], al igual que en el estudio de Poma et al. [24] en el que se añadió una triple capa de fascia lata al CNS en defectos mayores de 1,5 cm y en defectos menores se añadió únicamente grasa al CNS, fijando estos materiales con capas intercaladas de Vivostat®. En la tabla 3 se puede observar los distintos tipos de materiales utilizados en el cierre dural en los estudios incluidos.

El tipo de sellante dural, su forma de presentación y su modo de empleo fueron distintos en cada estudio, de manera que el Tachosil® fue utilizado como primera capa del cierre, directamente en forma de parche (*overlay*) sobre el defecto dural [23], [26]; Vivostat® fue utilizado como gel fijador intercapa [21], [24], mientras que el resto (Duraseal®, Adherus®, Tisseel®, Evicel®) se emplearon en forma líquida como capa final adicional en el cierre dural [13], [20], [22], [25], lo que dificulta la adecuada evaluación del efecto del sellante en la prevención de fuga postoperatoria de LCR.

Esta heterogeneidad clínica y metodológica que se ha expuesto anteriormente se ve reflejada al clasificar los resultados (fuga postoperatoria de LCR) según el sellante, como se observa en la Tabla 5. Incluso para el mismo sellante hay disparidad de resultados, empezando por el Duraseal®, utilizado por Spitaels, et al. [26] que presentan resultados de 18,8% de fístulas postoperatorias de LCR, mientras que Eloy et al. [20] no describen ninguna fuga de LCR en sus pacientes con Duraseal®. Esta diferencia es difícil de explicar, debido a que el primer autor utiliza el sellante, presumiblemente, para rellenar el

seno esfenoidal tras cirugía endoscópica transesfenoidal de adenomas hipofisarios, sin especificar el tipo de cierre dural y el segundo autor lo utiliza como material adicional final del cierre multicapa, en conjunto con el CNS. En cuanto al Vivostat®, también se observan grandes diferencias en los resultados entre los estudios, específicamente en el estudio de Tomazic et al. [13], con un resultado de fistulas postoperatorias de LCR de 24,2%, frente al 3,6% de Yildirim et al. [21] o al 5% de Poma et al. [24]. Esto probablemente se deba a la técnica de cierre empleada por Tomazic et al. [13] que solo consistía en fascia lata o grasa y una capa de Vivostat® *overlay*, mientras que en los otros dos estudios [21], [24], se empleó un cierre multicapa, aparentemente más efectivo en la prevención de fuga postoperatoria de LCR, aunque la muestra utilizada por Poma et al. [24] fue de apenas 20 pacientes, muy pequeña para poder extraer alguna conclusión. Lo mismo sucede con el Adherus® (0%) [22] y el Tachosil® (4,2% de fistulas postoperatorias de LCR) [23], para los que se utilizó una muestra inferior a 30 pacientes. Asimismo, con el Tachosil® se obtuvo una proporción de fistulas postoperatorias de LCR del 7,7% por parte de Spitaels et al. [26], pero en este estudio no está especificada con claridad la técnica de cierre empleada, como se mencionó anteriormente; se sabe que en la cohorte del Tachosil® se incluyeron un mayor número de pacientes con grandes defectos y fugas intraoperatorias de alto flujo de LCR en comparación con la cohorte del Duraseal®. El Evicel® (0%) y el Tisseel® (2,4%) fueron aplicados en el mismo estudio [20] y la única fuga postoperatoria de LCR que se presentó fue en un paciente en el que se utilizó el Tisseel®, y se atribuyó, según sus autores, al gran tamaño del defecto dural que dejó el abordaje de la patología.

En los estudios incluidos existe poca información acerca de la utilización de los drenajes lumbares. Se utilizaron en pacientes con grandes defectos duros y alto flujo intraoperatorio de la fístula de LCR [25] [26] y en pacientes con obesidad e IMC > 30 [21], con el fin de reducir la presión intracraneal y acelerar el proceso de curación. Esto podría actuar como un factor de confusión al analizar el efecto del sellante dural. No obstante, Spitaels et al. [26] y McDowell et al. [25], mediante análisis multivariante, no encontraron diferencias significativas entre las cohortes estudiadas, ni ningún tipo de influencia de la

utilización del DL sobre la efectividad de los sellantes duros en la prevención de fuga postoperatoria de LCR.

En relación con la seguridad, no se identificaron efectos adversos derivados de la utilización de sellantes en las técnicas de cierre dural. En la literatura se describen reacciones anafilácticas e infecciones derivadas del uso de estos materiales, [6], [13]–[15] aunque no se demuestra directamente, pero se establece una asociación especulativa entre el efecto adverso y la exposición al sellante. Sin embargo, un reciente estudio [30] sugiere que es más importante para evitar una infección, lograr un medio estéril y adecuado para la curación de la zona intervenida, que el hecho de utilizar materiales ajenos al organismo.

Como se ve, los resultados son difícilmente comparables entre sí. No obstante, se podría agrupar los resultados de los estudios que utilizan polímeros sintéticos (Duraseal® y Adherus®), los que utilizan biopolímeros (Tachosil®, Tisseel® y Evicel®) y aquellos que emplean el sellante de fibrina autólogo Vivostat® y compararlos con la proporción de fugas postoperatorias de LCR de los pacientes que se tomaron como controles en los estudios de Eloy et al. [20] y McDowell et al. [25] obteniendo como resultado unas proporciones mayores de fuga de LCR con la utilización de los polímeros sintéticos, como se observa en la Figura 8. Esto hay que interpretarlo con cautela, ya que sugiere que el empleo de estos sellantes no reduce la fuga postoperatoria de LCR. Aunque los datos fueron obtenidos por estudios con muchos fallos metodológicos, de baja evidencia científica y con una clara heterogeneidad clínica, estos hallazgos sientan las bases para futuras investigaciones respecto al tema. No obstante, resulta arriesgado establecer un protocolo con una sola técnica de cierre, pero es posible realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados, con buena calidad metodológica, que nos permita obtener información más objetiva en relación con el uso de estos productos.

Como limitación de los procesos de revisión utilizados, la búsqueda de la evidencia estuvo limitada a artículos en inglés en las bases de datos de PubMed, Cochrane y ScienceDirect. Otras bases de datos como EMBASE, Medline o Web of Science no fueron consultadas, con lo cual es posible que no todos los artículos relevantes hayan sido incluidos en el presente estudio. Sin embargo, se ha utilizado una metodología sistemática que podrá ser reproducida. Por otra

parte, las conclusiones de este estudio están basadas en la mejor evidencia científica actualmente disponible.

CONCLUSIONES

No existe suficiente evidencia para recomendar o contraindicar el uso de sellantes en el cierre dural para prevenir la fuga de LCR tras cirugía endoscópica endonasal de base de cráneo.

El nivel de evidencia científica y la calidad metodológica de los estudios disponibles no es determinante para evaluar la efectividad y seguridad de los sellantes como material adicional en el cierre dural.

Se destaca la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados que nos permitan obtener resultados extrapolables a la población.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor Nabil Atrache Al Attrache declara que no tiene ningún conflicto de intereses relacionado con el presente estudio.

FINANCIACIÓN

No se recibió ningún tipo de financiación para el desarrollo de este estudio.

CONTRIBUCIÓN

El autor Nabil Atrache Al Attrache y el tutor Alfonso García Piñero han contribuido activamente a la creación y escritura del presente manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] D. Z. Khan *et al.*, «Skull base repair following endonasal pituitary and skull base tumour resection: a systematic review», *Pituitary*, vol. 24, n.º 5, pp. 698-713, oct. 2021, doi: 10.1007/s11102-021-01145-4.

- [2] C. J. Hannan, E. Kelleher, y M. Javadpour, «Methods of Skull Base Repair Following Endoscopic Endonasal Tumor Resection: A Review», *Front Oncol*, vol. 10, ago. 2020, doi: 10.3389/FONC.2020.01614.
- [3] A. M. Zanation *et al.*, «Nasoseptal flap reconstruction of high flow intraoperative cerebral spinal fluid leaks during endoscopic skull base surgery», *Am J Rhinol Allergy*, vol. 23, n.º 5, pp. 518-521, 2009, doi: 10.2500/AJRA.2009.23.3378.
- [4] R. J. Harvey, P. Parmar, R. Sacks, y A. M. Zanation, «Endoscopic skull base reconstruction of large dural defects: A Systematic Review of Published Evidence», *Laryngoscope*, vol. 122, n.º 2, pp. 452-459, feb. 2012, doi: 10.1002/LARY.22475.
- [5] A. Kinaci, A. Algra, S. Heuts, D. O'Donnell, A. van der Zwan, y T. van Doormaal, «Effectiveness of Dural Sealants in Prevention of Cerebrospinal Fluid Leakage After Craniotomy: A Systematic Review», *World Neurosurg*, vol. 118, pp. 368-376.e1, oct. 2018.
- [6] F. Esposito *et al.*, «Fibrin sealants in dura sealing: A systematic literature review», *PLoS One*, vol. 11, n.º 4, abr. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0151533.
- [7] A. Carretta *et al.*, «Collagen-bound fibrin sealant (TachoSil®) for dural closure in cranial surgery: single-centre comparative cohort study and systematic review of the literature», *Neurosurg Rev*, dic. 2022, doi: 10.1007/s10143-022-01886-1.
- [8] J. M. Tew *et al.*, «A pivotal randomized clinical trial evaluating the safety and effectiveness of a novel hydrogel dural sealant as an adjunct to dural repair», *Operative Neurosurgery*, vol. 13, n.º 2, pp. 204-212, 2017, doi: 10.1093/ONS/OPW004.
- [9] T. Van Doormaal *et al.*, «Single-arm, open-label, multicentre first in human study to evaluate the safety and performance of dural sealant patch in reducing CSF leakage following elective cranial surgery: The ENCASE trial», *BMJ Open*, vol. 11, n.º 7, jul. 2021, doi: 10.1136/bmjopen-2021-049098.
- [10] J. W. Osbun *et al.*, «A multicenter, single-blind, prospective randomized trial to evaluate the safety of a polyethylene glycol hydrogel (duraseal dural sealant system) as a dural sealant in cranial surgery», *World Neurosurgery*, vol. 78, n.º 5, pp. 498-504, noviembre de 2012. doi: 10.1016/j.wneu.2011.12.011.
- [11] A. Kinaci y T. P. C. Van Doormaal, «Dural sealants for the management of cerebrospinal fluid leakage after intradural surgery: current status and future perspectives», *Expert Rev Med Devices*, vol. 16, n.º 7, pp. 549-553, jul. 2019, doi: 10.1080/17434440.2019.1626232.
- [12] F. Esposito *et al.*, «Fibrin sealants in dura sealing: A systematic literature review», *PLoS One*, vol. 11, n.º 4, abr. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0151533.
- [13] P. V. Tomazic *et al.*, «Vivostat®: An autologous fibrin sealant as useful adjunct in endoscopic transnasal CSF-leak repair», *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 272, n.º 6, pp. 1423-1427, jun. 2015, doi: 10.1007/s00405-014-3230-0.
- [14] C. Joch, «The safety of fibrin sealants», *Cardiovascular Surgery*, vol. 11, n.º SUPPL. 1, pp. 23-28, ago. 2003, doi: 10.1016/S0967-2109(03)00068-1.

- [15] J. S. Weinstein *et al.*, «The safety and effectiveness of a dural sealant system for use with nonautologous duraplasty materials», *J Neurosurg*, vol. 112, n.º 2, pp. 428-433, 2010, doi: 10.3171/2009.6.JNS081540.
- [16] R. K. Reddy *et al.*, «Surgeon education through a surgical cost feedback system reduces supply cost in endoscopic skull base surgery», *J Neurosurg*, vol. 136, n.º 2, pp. 422-430, feb. 2022, doi: 10.3171/2021.2.JNS203208.
- [17] M. J. Page *et al.*, «The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews», *The BMJ*, vol. 372. BMJ Publishing Group, 29 de marzo de 2021. doi: 10.1136/bmj.n71.
- [18] «Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford». <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009> (accedido 4 de abril de 2023).
- [19] M. J. Downes, M. L. Brennan, H. C. Williams, y R. S. Dean, «Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS)», doi: 10.1136/bmjopen-2016.
- [20] J. A. Eloy, O. J. Choudhry, M. E. Friedel, A. B. Kuperan, y J. K. Liu, «Endoscopic nasoseptal flap repair of skull base defects: is addition of a dural sealant necessary?», *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 147, n.º 1, pp. 161-166, jul. 2012, doi: 10.1177/0194599812437530.
- [21] A. E. Yildirim *et al.*, «Using an autologous fibrin sealant in the preventing of cerebrospinal fluid leak with large skull base defect following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery», *Turk Neurosurg*, vol. 23, n.º 6, pp. 736-741, 2013, doi: 10.5137/1019-5149.JTN.7750-12.0.
- [22] C. Zoia, D. Bongetta, F. Lombardi, V. M. Custodi, R. Pugliese, y P. Gaetani, «First impressions about Adherus, a new dural sealant», *J Appl Biomater Funct Mater*, vol. 13, n.º 4, pp. e372-e375, 2015, doi: 10.5301/JABFM.5000241.
- [23] H. D. Jiménez Zapata, V. Rodríguez Berrocal, C. Vior Fernández, F. M. Sánchez, y A. García Fernández, «Sellar Diaphragm Reconstruction with Tachosil during Endoscopic Endonasal Surgery: Technical Note», *J Neurol Surg B Skull Base*, vol. 81, n.º 3, pp. 275-279, jun. 2020, doi: 10.1055/s-0039-1688781.
- [24] S. Poma, D. M. Modica, G. Mattina, S. Gallina, A. A. Azzolina, y G. Mario-Galfano, «Skull base CSF-leak closure with autologous fibrin sealant», *Iran J Otorhinolaryngol*, vol. 33, n.º 1, pp. 3-8, ene. 2021, doi: 10.22038/ijorl.2020.42520.2385.
- [25] M. M. Mcdowell *et al.*, «Dural Sealants Do Not Reduce Postoperative Cerebrospinal Fluid Leak after Endoscopic Endonasal Skull Base Surgery», *J Neurol Surg B Skull Base*, vol. 83, n.º 6, pp. 589-593, dic. 2022, doi: 10.1055/S-0042-1743558.
- [26] J. Spitaels *et al.*, «Fibrin-coated collagen fleece versus absorbable dural sealant for sellar closure after transsphenoidal pituitary surgery: a comparative study», *Sci Rep*, vol. 12, n.º 1, dic. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-12059-x.

- [27] Q. Zhou *et al.*, «Risk Factors and Management of Intraoperative Cerebrospinal Fluid Leaks in Endoscopic Treatment of Pituitary Adenoma: Analysis of 492 Patients», *World Neurosurg*, vol. 101, pp. 390-395, may 2017, doi: 10.1016/J.WNEU.2017.01.119.
- [28] J. So, H. Park, K. S. Sung, K. S. Lee, y C. K. Hong, «Sandwich technique using fibrin-coated collagen fleece for sellar reconstruction in large dural defects during transsphenoidal surgery», *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 43, pp. 256-260, sep. 2017, doi: 10.1016/J.JOCN.2017.06.026.
- [29] S. Fraser *et al.*, «Risk factors associated with postoperative cerebrospinal fluid leak after endoscopic endonasal skull base surgery», *J Neurosurg*, vol. 128, n.º 4, pp. 1066-1071, abr. 2018, doi: 10.3171/2016.12.JNS1694.
- [30] A. Diab *et al.*, «Efficacy and safety of polyethylene glycol dural sealant system in cranial and spinal neurosurgical procedures: Meta-analysis», *Surg Neurol Int*, vol. 12, 2021, doi: 10.25259/SNI_132_2021.