

11227 13
21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
S. S. A.

**"VALOR DEL CITOQUIMICO DE LIQUIDOS CORPORALES
(DERRAME PLEURAL, ASCITIS, LIQUIDO CEFALORRAQUÍDEO)
PARA DIAGNOSTICO DE INFECCION"**

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO
DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
PRESENTA.

MARGARITA MARIA CANEDO SOLAR

ASESOR DE TESIS: DR. OCTAVIO IBARRA BRAVO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MORELIA, MICHOACAN 1997





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

S. S. A.

TITULO DEL TRABAJO

VALOR DEL CITOQUIMICO DE LOS LIQUIDOS CORPORALES (DERRAME PLEURAL, ASCITIS, LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO), PARA DIAGNOSTICO DE INFECCION.

AUTOR.-

Dra. Margarita María Canedo Solar
Residencia en Medicina Interna

PROFESOR DE TESIS.-

Dr. Octavio M. Ibarra Bravo

PROFESOR DE CURSO.-

Dr. Juan M. Vargas Espinoza

DIRECTOR DEL HOSPITAL.-

Dr. J. Juan Ignacio Cárdenas

JEFE DE ENSEÑANZA.-

Dr. Luis M. Rebollo Izquierdo



Morelia, Mich., Agosto de 1996.

DEDICATORIA

A MIS PADRES Y HERMANOS, ejemplo de amor y de lucha por la vida,
que me impulsan constantemente a
alcanzar mis ideales.

A VICTOR, Razón de mi vida, por su amor y apoyo incondicionales.

AL DR. OCTAVIO IBARRA, mi asesor, por su motivación y disposición
Admiro su gran valor profesional y
personal.

A LOS ENFERMOS, que buscan con humildad mi servicio y esperan
pacientes mi ayuda.

I N D I C E

- Presentación -----	1
- Dedicatoria -----	2
- Resumen del trabajo -----	5
- Introducción -----	7
- Historia -----	9
- ASPECTOS TEORICOS	
- Derrame pleural	
- Generalidades -----	11
-----	11
- Fisiología de la formación del líquido pleural -----	12
- Técnicas de diagnóstico -----	14
- Toracocentesis y análisis del líquido pleural -----	14
- Clasificación en trasudados y exudados -----	16
- DESCRIPCION DE ENFERMEDADES ESPECIFICAS SEGUN CLASIFICACION EN TRASUDADOS Y EXUDADOS:	
- Trasudados (Insuf. Cardíaca, Cirrosis, Diálisis peritoneal urinotórax, síndrome nefrótico, atelectasia, Mixedema, obstrucción de la vena cava, derrames iatrogénicos) -----	20
- Exudados (Infecciones: derrames paraneumónicos, Pleuresía tuberculosa, actinomicosis y nocardiosis, aspergilosis, blastomicosis, criptococosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, paragonimiasis, amibiasis. Neumonías atípicas (viral, micoplasma, fiebre Q, legionella) -----	23
- Abscesos abdominales superiores -----	27
- Hepatitis -----	27
- Enfermedades del Bazo -----	27
- Perforación esofágica -----	27
- Tumores malignos (carcinoma, linfoma, mesotelioma) -----	28
- Causas inmunológicas (LES, Artritis reumatoide) -----	29
- Sarcoidosis -----	30
- Síndrome post-lesión cardíaca -----	30
- Tromboembolia pulmonar -----	30
- Enfermedades de los linfáticos -----	31
- Enfermedad pleural yatrogénica -----	32

- ASPECTOS DE ACTUALIDAD SOBRE DERRAME PLEURAL	33
- ASCITIS	
- Definición	38
- Anatomía del peritoneo	38
- Fisiopatología y patogenia	40
- Diagnóstico	45
- Clasificación en trasudados y exudados	48
- Tratamiento	49
- ASPECTOS DE ACTUALIDAD SOBRE ASCITIS	51
- LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO	
- Anatomía del sistema ventricular	55
- Sistema del LCR	56
- Funciones y hemodinámica del LCR	56-7
- Características del LCR	57
- Circulación y presión del LCR	58
- Barreras en SNC (hematoencefálica, hemocefalorraquídea, vasculoendotelial, aracnoidea)	58-9
- Indicaciones para análisis del LCR	59
- Punción lumbar	60
- Composición neuroquímica y fisiológica del LCR	62
- ALTERACION DEL LCR EN DIFERENTES PATOLOGICAS (hemorragia subaracnoidea, crisis convulsivas, INFECCIONES bacterianas, parasitarias, virales y micóticas, Síndrome de Guillain Barré, esclerosis múltipe, Neuropatía diabética, Carcinomatosis meníngea, tumores cerebrales)	64
- ESTUDIO DE ACTUALIDAD SOBRE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO	72
- OBJETIVOS	75
- Material y métodos	77
- Resultados	80
- Tablas de resultados relevantes	83
- Conclusiones y Comentarios	92
- Referencias Bibliográficas	95-104
- Justificación del trabajo	76

RESUMEN

Diseño del trabajo.- Se llevó a cabo un estudio de tipo transversal, observacional, comparativo.

Objetivo.- corroborar que los cambios en las características del citoquímico de los líquidos corporales (derrame pleural, ascitis, líquido cefalorraquídeo), son confiables para diagnóstico de infección.

Material y métodos.- Para ello fueron revisados los expedientes de pacientes con estudios cualesquiera de éstos líquidos. Se excluyeron los pacientes que carecían de cultivo, BAAR, Gram y tinta China que pudieran corroborar infección.

Para el estudio de los expedientes se tomaron en cuenta parámetros clínicos y de laboratorio. Entre los parámetros clínicos se consideraron los factores de riesgo, enfermedades asociadas o concomitantes, así como síntomas y signos de la enfermedad.

En cuanto a los estudios de laboratorio se tomaron en cuenta BH completa, química sanguínea, proteínas totales y electrolitos séricos.

En relación al estudio citoquímico de los líquidos se consideraron las proteínas, la glucosa, celularidad total y diferencial (neutrófilos y linfocitos).

Se consideró al cultivo como el STANDARD DE ORO para diagnóstico de infección en caso de tuberculosis al BAAR positivo y en caso de infección fúngica, la tinta china positiva.

Tipo de análisis.- El análisis usado fueron las tablas de concordancia, para evaluar sensibilidad y especificidad de la prueba.

Resultados.- En total se estudiaron 188 expedientes de pacientes con estudio de líquidos corporales, excluyendo 118 (por carecer de BAAR, Gram, cultivo o tinta china que corroboraran diagnóstico de infección). Quedaron en total 71 pacientes divididos en 3 grupos:

Derrame pleural 19, Ascitis 20, Líquido Cefalorraquídeo 32.

El Promedio de edad de los pacientes estudiados fue de 43.32 años.

En cuanto al sexo, hubo predominio en el masculino, 5.2 en el estudio de LCR ya que la mayor parte de los pacientes fueron traumatizados de cráneo. En Ascitis y derrame pleural, no hubo predominio de sexo.

Con respecto del **Derrame Pleural** los datos que tuvieron sensibilidad alta para diagnóstico de infección (mayor al 80%) fueron: Celularidad mayor a 2000, neutrófilos en líquido mayores al 50%, glucosa en líquido menor o igual a 50, proteínas en líquido mayores o iguales a 2.6; relación proteínas en líquido/séricas mayor a 0.5. Taquicardia mayor a 100x', temperatura mayor a 37.5 y hemoglobina menor a 13. Leucocitosis mayor a 10000 y neutrofilia mayor o igual a 60 con bandemia mayor al 5%.

Los datos que tuvieron especificidad alta para diagnóstico de infección (mayor a 75%) fueron: Neutrófilos en líquido mayores a 50%, y en caso de BAAR linfocitos mayores a 50%.

En líquido de **Ascitis** los datos que tuvieron sensibilidad alta para diagnóstico de infección (mayor al 80%) fueron: Temperatura mayor a 37.6, taquicardia mayor a 100x', albúmina

sérica menor a 3.0, celularidad en líquido mayor a 100. Los datos tuvieron especificidad para diagnóstico de infección (mayor al 75%) fueron: leucocitosis mayor a 10,000 y menor a 5,000, linfocitos mayores o iguales a 25% en líquido, neutrófilos en líquido mayores o iguales al 40% y glucosa menor o igual a 60 mg/dl. Los datos que tuvieron tanto sensibilidad alta como especificidad alta fueron: proteínas mayores a 2.8 y su relación líquido/sérica mayor a 0.5.

En líquido cefalorraquídeo los datos que tuvieron sensibilidad alta para diagnóstico de infección fueron: celularidad mayor a 500, proteínas mayores o iguales a 100 y datos clínicos como signos meníngeos y taquicardia. Los datos con especificidad alta para diagnóstico de infección fueron: fiebre mayor a 38 grados y neutrófilos en líquido mayores o iguales a 40%.

Conclusiones.- En este estudio, se corrobora que los cambios en los valores del citroquímico de líquidos corporales son confiables para diagnóstico de infección y aunados éstos a algunos datos clínicos y de laboratorio, aumentan su sensibilidad y especificidad.

INTRODUCCION

Desde las épocas más antiguas, el hombre ha intentado diversas técnicas para facilitar el conocimiento de las cosas que lo rodean. El estudio del aspecto físico de los líquidos corporales para diagnóstico de acuerdo a éste data de las épocas de Hipócrates y Galeno (1).

La evolución de la tecnología a través del tiempo, ha generado que cada día existan más técnicas diagnósticas y más sofisticadas. Inicialmente, para el estudio del líquido pleural, se consideraron criterios basados en la tasa de albúmina en líquido/sérica, así como la DHL en líquido/sérica diseñado por Light y sus colaboradores (29, 34, 132,149); y por los mismos años Sahn y cols. (40), consideraron a la glucosa en ese líquido y su tasa en líquido/sérica como ayuda para diagnóstico.

Con respecto del líquido de ascitis, los criterios diagnósticos son similares a los del líquido pleural y esto permite su clasificación en transudados y exudados, lo cuál es de gran valor para sospechar ciertas etiologías.

Con respecto del líquido cefalorraquídeo, existen valores establecidos de normalidad y de acuerdo a las variaciones de éstos, pueden realizarse diagnósticos de distintas patologías (2,4).

La clasificación de los líquidos en transudados y exudados con los criterios ya mencionados, ha prevalecido a través del tiempo. Posteriormente, se ha considerado el colesterol, la fosfatasa alcalina y la amilasa por intento de clasificación en transudados y exudados (185,187), esto en relación a líquido pleural y ascitis, con el objeto de realizar diagnóstico diferencial entre líquidos con infección bacteriana y de otros tipos, sobre todo para determinación de terapéuticas de urgencia como los drenajes de emplemas.

Con los problemas cada vez más frecuentes relacionados con el SIDA, se han considerado las diferencias entre pacientes con alteraciones en los líquidos corporales relacionados con virus del VIH y aquellos que no las tienen (191,197,201). Esto ha llevado a encontrar diferencias significativas y a detectar infecciones por gérmenes oportunistas no vistas antes y con dificultad diagnóstica por la respuesta inmune alterada en el huésped con esta patología (196,196). Relacionado con la infección por VIH, se han ampliado los estudios sobre microbacterias, ya que, sobre todo, la tuberculosis se presenta con más frecuencia en infectados por el virus mencionado (196,203); se realizan estudios citológicos, microbiológicos sumamente variados, citoquímicos, así como inmunohistoquímicos (191,193).

Con el advenimiento de la Biología Molecular que cada vez se aplica en mayores campos del conocimiento médico, se han podido perfeccionar las técnicas diagnósticas y se han usado para el estudio de los líquidos corporales (pleural, ascitis, líquidos cefalorraquídeo), entre los cuáles se considera el diagnóstico de las neoplasias (181, 182, 183). Las técnicas utilizadas para el diagnóstico son la proteína C reactiva, y estudios más sofisticados como el análisis citogenético, análisis del DNA con posibilidad de identificar clonas de aberraciones citogenéticas que indican malignidad (190, 191, 192). La reacción de cadena de polimerasa (PCR), se aplica en múltiples campos, para diagnóstico de infecciones (por ejemplo, es capaz de detectar el DNA del Mycobacterium tuberculosis, siendo rápida sensible y específica, en algunos reportes se menciona que incluso mayores al BAAR) (193), también se usa en diagnóstico de cáncer y patologías inmunológicas.

Se han hecho estudios citológicos, microbiológicos y pruebas de adenosindeaminasa (ADA), para corroborar actividad de Tb.

El problema básico de estos estudios tan sofisticados es su costo no al alcance de todos los centros hospitalarios.

Finalmente, hay criterios sencillos y poco costosos, que han prevalecido en uso a través del tiempo, y ayudan a realizar diagnósticos de manera sencilla, con respecto de infección en los líquidos.

HISTORIA

El ser humano, desde las épocas de la prehistoria, hasta la actualidad, sufre de muchas enfermedades y es amenazado por dolor y muerte, a los cuáles se ha enfrentado con los recursos con los que ha dispuesto, que han mejorado según la evolución tecnológica. Los paleoantropólogos han encontrado en el transcurso de los últimos 100 años, restos de huesos humanos fósiles en los que se observan marcas claras de enfermedades. Las enfermedades de partes blandas como pleuritis, meningitis u otitis, dejan señales muy evidentes en los huesos, en las momias pueden identificarse huellas de ciertas enfermedades.

Las fuentes principales de la medicina faraónica, son el papiro de Ebers y Smith, donde mencionan al agua como fluido esencial que alimenta el cuerpo y describen la función vital de la sangre. Se analizaban ya entonces, por su aspecto, las secreciones "sucias" de las heridas. Se habla de la leche materna como líquido curativo y se usaba en quemaduras. Hacia 460 A. C. se habla de HIPOCRATES y su "Juramento". Se describe la medicina como una ciencia natural y él menciona a la patología humoral como la etiología de las enfermedades; hablaba de 4 "HUMORES" (sangre, flema, bilis negra y bilis amarilla). La proporción de mezcla de éstos determinaba o no la presencia de enfermedad. Tomaba en cuenta la definición de fluidos, flúidos básicos y sus cualidades.

Hacia 169 DC, Marco Aurelio nombra a Galeno médico oficial de la corte que elabora un compendio de más de 300 escritos sobre la ciencia médica y junto con Hipócrates, se considera una figura muy importante de la antigüedad, entre sus muchos escritos el también, desarrolla conceptos de PATOLOGIA HUMORAL en la que el "desequilibrio de los humores" es el responsable de las enfermedades. En el siglo III, los humores se relacionan con elementos de la física hindú y en base a ellos explican los diferentes síntomas de las enfermedades, así como las personalidades según estos humores.

En el siglo IX Qusta IBN LUGA, un cristiano melaquita redactó un escrito donde se habla de la mezcla de humores (líquidos corporales) y traduce al árabe obras de Hipócrates y Galeno sobre estos temas.

En el siglo XV, se utiliza la orina como fluido corporal para diagnóstico de enfermedades, basándose en su color, se considera un método fundamental en la Edad Media. Se planteó

también la técnica terapéutica de la "extracción de humores", como sustancias corporales que producen enfermedad, con base teórica en la patología humoral de Galeno. Hablaron entre ellos de purgas, enemas, diuréticos, sangrías, extracción de derrames y líquidos que se producen "de más". En 1556 surgen nuevos métodos operatorios e instrumentos (Franco), entre ellos sondas para drenaje de ciertos fluidos, además de enemas y sondas urinarias "permanentes".

En 1672 Gerónimo Mercuriali publica: "Sobre enfermedades de la piel y secreciones del cuerpo humano", mencionando humores orgánicos.

Malpighi completa la teoría de Harvey de la circulación y estudia el quilo como otro fluido orgánico más. De Graaf estudia las secreciones pancreáticas y biliares con sus características. Sydenham define la patología humoral y describe el esputo característico de la tuberculosis.

En 1851 Heller describe el método para detectar proteínas en orina, posteriormente Pasteur descubre la bacteriología e inicia la pasteurización. Bernard realiza estudios sobre los niveles de azúcar en sangre. Kneipp basado en la patología humoral insiste en que los fluidos nocivos deben extraerse. En 1890 nace la inmunización mediante seroterapia. En el siglo XX se descubren los tipos sanguíneos y se habla del riesgo de las transfusiones. Existen un sin fin de descubrimientos que son descritos en la historia, pocos de ellos se relacionan a los líquidos corporales. En el último siglo, han existido avances sorprendentes en el estudio de los diferentes líquidos corporales, desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico; entre ellos, se incluyen estudios de proteínas, DHL, microbiológicos, bacteriológicos y otros más sofisticados de las últimas décadas como análisis citológicos con variable aporte de apoyos diagnósticos. Con el advenimiento de la biología molecular, los estudios inmunohistoquímicos, inmunocitoquímicos, de PCR, logran aumentar la sensibilidad y especificidad diagnóstica, además de que en general se realizan en forma rápida y proveen posibilidades de terapéuticas tempranas.

DERRAME Pleural. ASPECTOS TEORICOS.

GENERALIDADES

El estudio del derrame pleural no solamente corresponde a los neumólogos, es campo de cirujanos, médicos especialistas de otras ramas (Nefrólogos, gastroenterólogos, reumatólogos) e internistas; ya que los derrames de este tipo, pueden tener su foco en pulmones y/o pleura; pero también pueden ser extrapulmonares como en la insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis con ascitis, síndrome nefrótico y pancreatitis. Además puede ocurrir como producto de patología sistémica como es el caso del Lupus Eritematoso Generalizado.

El hallazgo de un derrame pleural ofrece al clínico la oportunidad de estudiar una muestra del mismo, como el objeto de hacer diagnóstico de la patología del paciente. Con el conocimiento de la celularidad y la bioquímica, en conjunción con la clínica, podría establecerse un diagnóstico presuntivo o definitivo en un 75% de pacientes (8).

CONSIDERACIONES ANATOMICAS

El espacio pleural es real, tiene aproximadamente 10 a 20 micras de ancho (11) entre el mesotelio de la pleura parietal y visceral. En la mayoría de los mamíferos, el volumen del líquido pleural en estado normal es 0.1 a 0.2 ml/kg de peso (9, 10).

El líquido pleural normal es claro, incoloro, con una concentración proteica menor a 1.5 grs./dl. Tiene una celularidad aproximada de 1500 células por microlitro, con un predominio de monocitos, pequeño número de linfocitos, macrófagos y células mesoteliales, membrana basal, tejido colágeno y elástico en adición a microvasos y linfáticos.

La célula mesotelial es pleomórfica, contiene vellosidades. Existen aberturas entre ellas llamadas estomas, que comunican con lagunas linfáticas y son el punto usual de salida del líquido pleural, proteínas y células que son removidas del espacio pleural. La circulación pleural visceral, está provista por vasos tanto pulmonares como bronquiales, los cuáles predominan (13, 14), la pleura parietal por arteriolas ramas de las arterias de la pared costal, la pleura mediastinal por mamarías internas, diafragmáticas y la pleura apical por ramas de la subclavia, la pleura diafragmática por ramas de la mamaría interna, aorta abdominal y torácica. El drenaje linfático en el pulmón consiste en un plexo superficial situado en el tejido conectivo subpleural y un plexo profundo localizado alrededor de los bronquiolos y vasos sanguíneos.

El drenaje linfático del espacio pleural tiene un impacto importante en el desarrollo del líquido pleural, tanto en estados normales como patológicos, comienza en los estomas que

se conectan a lagunas linfáticas, que drenan a canales linfáticos que corren por el espacio intercostal y drenan al mediastino.

FISIOLOGIA DE LA FORMACION DEL LIQUIDO PLEURAL

En estado normal, el influjo y salida de los líquidos y proteínas son balanceados, por lo que existe un volumen constante y una concentración proteica determinada. Cuando hay cambios en la presión microvascular o en la permeabilidad, este balance se altera con acumulación de líquido y cambio en la concentración proteica. El líquido pleural es esencialmente líquido intersticial de la pleura parietal, como ésta es nutrida por la circulación sistémica y la presión en el espacio pleural es subatmosférica y probablemente menor que la presión del intersticio del espacio subpleural, hay un gradiente de presión del intersticio pleural al espacio pleural. La contribución al líquido pleural y a la formación de proteínas en hombres normales, de la pleura visceral, es mínimo por la distancia entre los microvasos y el mesotelio, porque la baja presión de filtración en la microcirculación de la pleura visceral, tal como las vénulas bronquiales, se vacían en las venas pulmonares de menor presión.

Existen 6 mecanismos responsables de la acumulación anormal del líquido pleural:

1) Incremento en la presión hidrostática de la circulación microvascular:

Estudios en perros han indicado que la presión venosa sistémica es el determinante más importante de la formación del líquido pleural y su volumen (19). La elevación de la presión capilar pulmonar en cuña es el más importante determinante en el desarrollo de efusiones pleurales en la insuficiencia cardíaca, siendo probable que el líquido que fuga en el intersticio del pulmón se mueve a través de la barrera mesotelial por un gradiente de presión intersticial pleural.

2) La disminución en la presión oncótica en la circulación microvascular:

Pacientes con una albúmina sérica baja, que incrementa la tendencia a formar líquido intersticial pleural. Esto puede causar un aumento en la entrada de líquido bajo en proteínas en el espacio pleural, de la superficie pleural parietal, con posible contribución de la pleura visceral. Este mecanismo es una causa inusual de una efusión pleural abundante y se atribuye probablemente a la reserva funcional de los linfáticos de la pleura parietal, también, si la pleura visceral se involucra en la fuga pleural o si el drenaje linfático está alterado, pueden formarse grandes volúmenes de líquido.

3) La disminución de la presión en el espacio pleural:

El incremento en la presión pleural negativa en conjunción con el gradiente hidrostático

a través de la pleura parietal, puede aumentar la tendencia a la formación del líquido pleural, además, la separación del pulmón de la pared torácica puede disminuir el movimiento del líquido pleural e inhibir el drenaje linfático pleural óptimo.

4) El aumento en la permeabilidad de la circulación microvascular:

Mucho líquido y proteínas pueden fugar a través del pulmón y microvasos pleurales, atribuido a mediadores inflamatorios. Además el drenaje linfático puede alterarse en la neumonía debido a la oclusión de las estomas de la pleura con fibrina, desechos y exudado mesotelial.

5) Bloqueo del drenaje linfático del espacio pleural:

Un Bloqueo en cualquier punto en el sistema linfático de los estomas a los ganglios linfáticos mediastinales, atribuido a un tumor o a fibrosis, puede resultar en acumulo de líquido en la cavidad pleural. El incremento en la formación de líquido en padecimientos malignos puede ocurrir por alteración en la permeabilidad microvascular, pero las efusiones abundantes resultan sólo cuando se involucra el sistema linfático.

6) Movimiento del líquido del espacio Peritoneal:

Cualquier condición que lleva a ascitis puede llevar a un derrame pleural por el paso de líquido a través de vasos diafragmáticos o defectos en este músculo, éstos usualmente son pequeños (menores de 1 cm de diámetro). El líquido se mueve del espacio peritoneal al pleural por el gradiente de presión a través del diafragma. Cuando se desarrolla un derrame pleural masivo agudo o crónico con ascitis, la puerta de entrada al espacio pleural, es un defecto en el diafragma que resulta en movimiento rápido del líquido en el espacio pleural, que excede a la tasa de salida de los linfáticos pleurales.

Un importante papel fisiológico de la permeabilidad transpleural es el mantenimiento de ausencia de gas en el espacio pleural, y la remoción de cualquier gas que entre como en el neumotórax. En estado normal, el gas no se acumula en el espacio pleural porque existe un gradiente de presión de 68 cm de agua que favorece la absorción del gas del espacio pleural hacia la sangre venosa (20).

RADIOLOGIA E IMAGEN

Cuando se desarrollan anomalías pleurales, usualmente son fáciles de detectar con la técnica de imagen apropiada. Un derrame puede ser sospechado al notar un borramiento del ángulo costofrénico (21). Las radiografías deben, siempre que las condiciones del paciente lo permitan, ser tomadas en posición adecuada. Cuando el

derrame pleural es el único hallazgo anormal en la radiografía del tórax, deben considerarse diagnósticos diferenciales.

El ultrasonido, la tomografía, la radiografía digital y la resonancia magnética, pueden usarse para detectar derrame pleural, pero rara vez están indicadas antes que una radiografía de tórax convencional que es fácil de obtener, exacta y relativamente barata. La tomografía computada (TAC), es de valor para estadificar pacientes con cáncer pulmonar, pero no es de ayuda para determinar la presencia de invasión pleural (21).

TECNICAS DE DIAGNOSTICO

Toracocentesis y análisis de líquido pleural

Los pacientes con derrame pleural proveen la oportunidad para diagnosticar la enfermedad causante con análisis del líquido obtenido por toracocentesis. La toracocentesis es diagnóstica en aproximadamente 75% de los casos y se usa para tratamiento en un 15 a 20% adicional (23). Por tanto, en todo derrame pleural de reciente diagnóstico, debe realizarse una toracocentesis para ayudar a conocer la etiología y brindar tratamiento. Las excepciones para ello serían un diagnóstico clínico seguro (insuficiencia cardíaca congestiva no complicada) y pequeña cantidad de derrame (pleuresía viral). Sin embargo, debe observarse al paciente, y si la evolución clínica presenta deterioro, debe realizarse la toracocentesis.

El diagnóstico que puede establecerse definitivamente por toracocentesis incluye: malignidad (células malignas), empiema (aspiración de pus), pleuresía tuberculosa (BAAR positivo en líquido, tinción o cultivo), pleuritis por lupus (célula LE), quilotórax (triglicéridos elevados o presencia de quilomicrones), urinitórax (creatinina en líquido pleural/sérico con tasa mayor a 1) y ruptura esofágica (amilasa aumentada y PH de 6) (24).

El único diagnóstico que puede establecerse al pie de la cama del enfermo es el empiema al aspirar pus del espacio pleural; la presencia de un olor pútrido confirma que el empiema puede tener una etiología anaerobia. Cuando un paciente tiene tanto derrame como ascitis, deben obtenerse ambos líquidos al mismo tiempo para evaluar sus características, y el hecho de encontrar en ambos características similares, sugiere que el derrame pleural se originó de la ascitis (24).

No existen contraindicaciones absolutas para realizar una toracocentesis diagnóstica. Las contraindicaciones relativas incluyen una diátesis hemorrágica, anticoagulación, poco derrame pleural, pacientes en ventilación mecánica y un menor beneficio al realizarlo, comparado con el riesgo.

Las complicaciones de la toracocentesis incluyen dolor, sangrado (local, intrapleural o intraabdominal), neumotórax, empiema y punción hepática o esplénica.

Para un análisis completo del líquido pleural es suficiente con 30 a 50 ml de líquido. Probablemente, es más efectivo obtener todos los exámenes en todos los pacientes a los que se les estudia el líquido, incluso por razones de costo. Entre estos estudios tenemos: proteínas totales, DHL, cuenta de células blancas y diferencial, así como glucosa y PH. Todos estos estudios nos orientan a determinar si el líquido se trata de un exudado o de un trasudado, puede darnos el diagnóstico entre exudados y proveer información sobre la agudeza y grado del daño pleural. En realidad el estudio más efectivo en cuanto a costo, será establecer primero si se trata de un exudado o un trasudado, posteriormente ordenar los estudios encaminados a la sospecha diagnóstica. Si el líquido es un trasudado, el diagnóstico diferencial puede establecerse por métodos clínicos y no requiere de análisis posteriores del líquido. En casos de sospecha de malignidad, deberá solicitarse citología. Los estudios de lípidos deben ordenarse cuando hay un sobrenadante lechoso o un derrame de etiología oscura. Los estudios inmunológicos deben realizarse ante sospecha de enfermedades reumatológicas. Muchas veces el color, olor y carácter es de ayuda para el diagnóstico, pudiendo obtener información por simple observación (24): 1) un líquido sanguinolento en ausencia de trauma es muy sospechoso de malignidad; 2) un líquido blanquecino puede atribuirse tanto a quilo como a colesterol, incluso a empiema; 3) un líquido café resulta cuando un absceso hepático amibiano se abrió al espacio pleural; 4) un líquido negro sugiere que la pleura está afectada por aspergilosis; 5) si el líquido es verde-amarillento, sugiere pleuresía reumatoidea; 6) el líquido pleural cuando es semejante al contenido de la sonda enteral, puede sospecharse diagnóstico de fístula broncopleural por esta sonda; 7) Un derrame viscoso sugiere un mesotelioma maligno, lo cuál generalmente es atribuido a niveles altos de ácido hialurónico; 8) un derrame con "detritus" o restos sugiere pleuresía reumatoidea; 9) un olor pútrido es diagnóstico de un empiema anaeróbico; 10) un olor a amonio es característico del urinotórax y 11) las partículas de alimento sugieren ruptura esofágica.

La caracterización del derrame pleural como exudado o trasudado es un paso deductivo muy importante, y la razón por la que deben ordenarse proteínas y DHL de rutina. El espectro de diagnóstico de los exudados es más extenso y presenta mayor dilema diagnóstico. Los exudados son causados predominantemente por inflamación pleural y bloqueo en el drenaje linfático del espacio pleural que resulta en una fuga de proteínas

capilares o disminución de remoción de proteínas del espacio pleural. Los exudados tienen cuando menos uno de los siguientes criterios que no tienen los trasudados: 1) tasa de proteínas en líquido/séricas mayor a 0.5 2) tasa de DHL del líquido/sérica mayor a 2/3 de los límites altos de la normal en suero (29).

En general, los pacientes con falla cardíaca congestiva tienen trasudados, pero si han recibido diuréticos, no es raro que la concentración proteica sea mayor, incluso como la de los exudados (30). Los derrames por tuberculosis suelen tener proteínas en líquido por encima de 4.0 gr/dl en tanto que los pacientes con derrames paraneumónicos presentan un rango amplio de 2.5 a más de 6 gr/dl (29). Los pacientes con derrames malignos pueden tener rangos de proteínas amplios (1.5 a 8 gr/dl) (29, 31, 32).

La cuenta total de leucocitos virtualmente nunca es diagnóstica, sin embargo, cuentas de más de 50,000/ul usualmente se encuentran en empiemas y derrames paraneumónicos. En cambio, los trasudados generalmente tienen menos de 1000 leucocitos/ul y los exudados crónicos, malignos y tuberculosos, usualmente tienen menos de 500 leucocitos/ul. Las cuentas pleurales de leucocitos mayores de 10,000/ul indican inflamación pleural sustancial, vista más comúnmente en los paraneumónicos (33).

La linfocitosis en líquido pleural, particularmente cuentas del 80-90% de las células totales, sugiere pleuresía tuberculosa (34, 35); sin embargo, la sarcoidosis, el linfoma y la pleuresía reumatoidea crónica deben ser consideradas (36). Los derrames carcinomatosos suelen tener más de 50% de linfocitos en 2/3 de los casos (34, 35). La eosinofilia en líquido pleural (eosinófilos en líquido pleural/células totales del líquido mayor a 10%) sugiere un derrame benigno y el diagnóstico es limitado, comúnmente asociado con aire o sangre en el espacio pleural (33). El diagnóstico diferencial de la eosinofilia incluye hemotórax, infarto pulmonar, neumotórax, toracocentesis previa, enfermedad parasitaria (paragonimiasis, hidátides), infección fúngica (histoplasmosis) y algunas drogas así como pleuresía por asbestosis. La eosinofilia en líquido pleural es rara, pero tiene junto con los derrames malignos y la pleuresía tuberculosa, alta incidencia de hemorragia en el espacio pleural (33). Muchos de los derrames considerados como "idiopáticos" que tienen eosinofilia, se atribuyen a embolismo pulmonar oculto o a asbestosis pleural (37). La basofilia en líquido pleural es rara y sugiere que la pleura está involucrada en un problema leucémico (38). El significado de la presencia de células mesoteliales en los exudados es que, más del 5%, virtualmente excluye el diagnóstico de pleuresía tuberculosa (39).

El hallazgo de células plasmáticas en líquido pleural en grandes cantidades sugiere

mieloma múltiple con participación pleural (38). Debido a que unas cuantas gotas de sangre en un litro de líquido pleural, pueden teñirlo y hacerlo parecer sanguinolento, no constituye valor diagnóstico. Arriba del 50% de los exudados y del 10 al 15% de los trasudados pueden ser sanguinolentos (34). Sin embargo el hallazgo de más de 100,000 células rojas/ul puede hacer el diagnóstico diferencial entre trauma, tumores malignos, embolismo pulmonar, síndrome de Dressler y daño pulmonar por asbestosis. En ausencia de trauma, la malignidad es la causa más común de derrame pleural francamente hemorrágico. Un derrame sanguinolento atribuible a una toracocentesis traumática es sugerido por un color no uniforme durante la aspiración, sangrado del fluido durante minutos, y la ausencia de macrófagos cargados con hemosiderina.

Una glucosa baja en el líquido pleural (menor de 60 mg/dl, o una tasa de líquido/sérica menor de 0.5), limita el diagnóstico diferencial, al exudado de la pleuresía reumatoidea ((incidencia del 85%, empiema (80%), derrame maligno (30%), pleuresía tuberculosa (20%) y ruptura esofágica (20%) (40). Los mecanismos responsables de una glucosa baja en líquido pleural, dependen de la enfermedad de base e incluyen disminución en el transporte de glucosa de la sangre hacia el líquido pleural (pleuresía reumatoidea, malignidad) y a un incremento en la utilización por constituyentes del líquido pleural (PMNs, bacterias, células malignas). Las concentraciones más bajas de glucosa se han encontrado en la pleuresía reumatoidea, y en el empiema, donde incluso a veces es indetectable. Un pH menor de 7.30 representa una acumulación sustancial de ión hidrógeno, ya que el líquido pleural normal tiene un pH de 7.60 atribuido a un gradiente de bicarbonato que existe entre el líquido pleural en rangos de 7.40 a 7.55, en tanto que la mayoría de los exudados presentan rango de pH de 7.30 a 7.45. Los mecanismos responsables de la acidosis en líquido y bacterias (empiema, ruptura esofágica) y una disminución en el flujo del ácido del espacio pleural atribuido a pleuritis, tumores de la pleura fibrosa (malignidad) y pleuresía reumatoidea (41). Un pH bajo en el líquido pleural tiene implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, tanto en los derrames paraneumónicos como en los malignos. En un derrame paraneumónico con un líquido pleural que tiene un pH menor de 7.10, usualmente en asociación con glucosa menor a 40 mg/dl y DHL mayor a 1000 U/l tiene indicación para drenaje a través de sonda pleural para una adecuada resolución (42, 43). Con un derrame pleural maligno, un pH menor a 7.30 es predictivo de una supervivencia corta, y una pobre respuesta a agentes esclerosantes (32). Una elevación de la amilasa en el líquido pleural (mayor a los límites altos de los normales para la sérica

o una amilasa en líquido pleural/sérico con tasa mayor a 1, puede ocurrir con pancreatitis aguda, pseudoquiste pancreático, ruptura esofágica, malignidad, y embarazo ectópico roto. La amilasa en líquido pleural en la ruptura esofágica, tiene un origen salival (44, 45). Algo fundamental para considerar la clasificación de los trasudados y exudados, es el hecho de que altas concentraciones de DHL en el líquido pleural (mayores a 1000/1), se han encontrado en los derrames paraneumónicos complicados (29, 43), pleuresía reumatoidea (46) y paragonimiasis pleural (47). Las isoenzimas de DHL no tienen valor para la diferenciación de los exudados. Los marcadores inmunológicos en el líquido pleural, son de ayuda en el diagnóstico de la pleuresía reumatoidea y lúpica, pero no diagnósticos. Un factor reumatoide en el líquido pleural mayor a 1:320 o mayor o igual al sérico, es sugestivo de pleuresía reumatoidea (48). El hallazgo de células LE en líquido pleural es diagnóstico de pleuritis lúpica (49), la posibilidad de encontrar estas células en el líquido pleural, se incrementa si el líquido es alojado a temperatura ambiente por algunas horas antes de ser examinado por la tinción de Wright (50). Un anticuerpo antinuclear (ANA) en líquido pleural con título mayor o igual a 1:160 y líquido pleural/ANA en suero con una tasa mayor a 1, es sugestivo pero no diagnóstico de pleuritis lúpica (49). El complemento con niveles bajos en líquido pleural, es característico de afecciones pleurales reumatoideas (48-50).

Cuando un líquido pleural lechoso aparece opaco después de la centrifugación (excluyendo un gran número de leucocitos), debe hacerse la diferenciación entre un líquido quiloso (quilotórax) y un derrame quilliforme (por colesterol o complejos de lecitina-globulina); este último puede hacerse por la medición en líquido pleural de concentración de triglicéridos. El diagnóstico de quilotórax puede hacerse presuntivamente si la concentración de triglicéridos es mayor a 110 mg/dl; si es menor a 50 mg/dl el paciente no tiene un quilotórax. Las concentraciones entre 50 y 100 mg/dl son indeterminadas y deberá realizarse electroforesis de lipoproteínas para determinar la presencia de quilomicrones, los cuáles hacen diagnóstico de quilotórax (51).

El examen CITOLÓGICO del líquido pleural, lleva a un diagnóstico del 50 a 90% en pacientes con malignidad (52). La razón más importante para la variabilidad es que se trate de un derrame paraneoplásico. Los derrames paraneoplásicos son derrames asociados con malignidad, pero no atribuidos a que la pleura esté involucrada con el tumor. Los ejemplos son las atelectasias postobstructivas y bloqueo del drenaje linfático del espacio pleural (53). El líquido debe ser puesto inmediatamente en contenedores estériles con

anticoagulantes, como la heparina a 200 unidades, el cuál es satisfactorio para más de 20 ml de líquido pleural. Lo ideal es examinar las células del líquido inmediatamente, cuando mucho no más de 24 horas, ya que, la muestra se deteriora y da falsos. Las células blancas pueden irse deteriorando gradualmente tanto a temperatura ambiente como a 4°C, pero dentro de las primeras 24 horas siguen siendo identificables. Las células en los líquidos pleurales hemorrágicos tienden a mostrar más rápido deterioro que los líquidos serosos (54).

Los derrames tipo trasudado y algunos exudados, tienen porcentajes similares de linfocitos T y B en el líquido pleural y en la sangre (55, 56). Las posibles explicaciones para el incremento de los linfocitos T en algunos tipos de exudados incluye (57): 1) La quimioatracción de linfocitos T, 2) preferencia para su supervivencia y multiplicación en el derrame, 3) obstrucción linfática por células tumorales, 4) diferencia en la cinética de recirculación de linfocitos T y B 5) los linfocitos T inmunológicamente comprometidos son más propensos a localizarse en las áreas de inflamación.

Los linfocitos T en un derrame pleural tuberculoso, parecen ser células inmunológicas comprometidas que se exponen al bacilo tuberculoso y liberan linfocinas que activan los macrófagos necesarios para el crecimiento micobacteriano y la formación y mantenimiento de los granulomas. En los derrames pleurales malignos, los linfocitos T probablemente son importantes en la respuesta inmunológica a los antígenos tumorales a través de la producción de linfocinas que afectan los efectos antitumor de los macrófagos (58). Un predominio de linfocitos en los derrames malignos, aún más que las células mesoteliales o las células malignas, así como una espontánea producción in vitro de linfocinas, es asociada con una supervivencia mayor en pacientes con derrames malignos (59).

La adenosindeaminasa, importante en la degradación de las purinas, es importante para la diferenciación de las células linfoides y está involucrada en la maduración monocito-macrófago. Se ha observado incrementada en líquido pleural comparado con sangre periférica en la pleuresía tuberculosa, reumatoide y el empiema; donde se ha encontrado mayor nivel de ADA que otros exudados y falla cardíaca congestiva (60). La lizozima, una enzima bacteriolítica secretada por los neutrófilos y macrófagos, ha sido demostrada en los granulomas tuberculosos y se ha encontrado que tienen concentraciones absolutas más altas y aumento en las tasas de líquido pleural/sérica en pacientes con pleuresía tuberculosa, reumatoidea y empiema que en otros derrames pleurales (61).

Además de los métodos diagnósticos clínico y radiológico y estudios de líquido

pleural, existen otros métodos diagnósticos: la biopsia pleural percutánea, la toracoscopia y la fibrobroncoscopia, así como la biopsia pleural a cielo abierto; los cuáles conviene conocer (8), sin embargo, no son objeto de detalle en este trabajo.

DESCRIPCION DE ENFERMEDADES ESPECIFICAS SEGUN CLASIFICACION EN TRASUDADOS Y EXUDADOS:

A) DERRAMES PLEURALES TIPO TRASUDADO

El diagnóstico de los trasudados, para diferenciarlo de los exudados, debe considerar la medición de niveles de proteínas y DHL tanto en suero como en líquido pleural. Si el líquido pleural es un trasudado reunirá las siguientes características:

La tasa de proteínas en líquido pleural/séricas debe ser menor de 0.5.

La tasa de DHL en líquido pleural/sérica debe ser menor de 0.6.

La DHL pleural es menor de 2/3 el límite alto normal de la DHL sérica.

Las causas de los trasudados son: Insuficiencia cardíaca congestiva, hidrotórax hepático, diálisis peritoneal, obstrucción del tracto urinario, glomerulonefritis aguda, síndrome nefrótico, mixedema, obstrucción de la vena cava superior, algunos embolismos pulmonares y mal posición de catéter venoso central.

A.1) INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA (ICC)

Es la causa más común de trasudado y probablemente la más común de todos los derrames pleurales. Su incidencia es difícil de asegurar y depende de las poblaciones estudiadas, las técnicas de detección de derrames y el estado y grado de la insuficiencia cardíaca al evaluar el paciente (62). Existen varios estudios experimentales, donde se argumenta que tanto la hipertensión venosa sistémica como pulmonar, tienen relación con los derrames por insuficiencia cardíaca congestiva, ya que casi todos tienen tanto falla ventricular izquierda como derecha (19, 63).

El líquido pleural es un trasudado con células mesoteliales y linfocitos que cuentan como la mayoría de las células, es raro que los PMN excedan del 10%. El efecto de la diuresis aguda en la concentración de proteínas totales es mínimo y usualmente no resulta en cambios en el derrame de un trasudado a un exudado; sin embargo la insuficiencia cardíaca congestiva de varios meses de evolución, tiene proteínas que pueden aumentar hasta más de 3 grs/dl (64). La toracocentesis debe realizarse si el paciente está febril, tiene

derrames pleurales de desproporcionado tamaño, no tiene cardiomegalia, tiene derrame unilateral, tiene dolor pleurítico o una PaO₂ incompatible para el grado de edema pulmonar. Si el tratamiento es adecuado los derrames se resuelven en días o semanas, si existe ICC refractaria, debe considerarse pleurodesis (65).

A2) CIRROSIS HEPATICA

Los derrames ocurren en aproximadamente 6% de estos pacientes que tienen ascitis clínica (66, 67). La toracocentesis muestra un trasudado seroso con una cuenta baja de leucocitos predominado los PMNs, un pH mayor a 7.40, una glucosa similar a la sérica y un amilasa baja. El fluido puede ser hemorrágico atribuible a una coagulopatía de base. El líquido ascítico y pleural tienen características similares, sin embargo, las proteínas y DHL pueden ser un poco mayores en líquido pleural (66). El derrame se resuelve al resolver la ascitis y los refractarios son candidatos a pleurodesis (68).

A3) DIALISIS PERITONEAL

Esta se asocia a derrames pequeños bilaterales, aunque pueden existir derrames derechos masivos (69). La toracocentesis revela un líquido pleural parecido al dializado. El total de las proteínas es menor a 1 gr/dl con una cuenta leucocitaria menor de 100/ul (predominantemente monocelulares), y una glucosa en el rango de 300 a 400 mg/dl. Una concentración proteica menor de un gramo y una concentración marcada de glucosa, son virtualmente diagnósticas (71). El tratamiento más efectivo a largo plazo es cambiar a hemodiálisis, porque el derrame desaparece al discontinuar la diálisis peritoneal.

A4) URINOTORAX

El urinotórax es un derrame pleural secundario a uropatía obstructiva, el cuál se ha asociado con carcinoma del sistema genitourinario, nefrolitiasis y trauma, manipulación quirúrgica, y seguido de trasplante renal (72, 73). Con la obstrucción del tracto urinario y la hidronefrosis, hay acumulación de fluidos en los espacios perirrenales y retroperitoneales, por tanto, un posible camino hacia el espacio pleural, es por vía de la ruta retroperitoneal a través de los linfáticos diafragmáticos. Una rápida acumulación de líquido pleural puede

ocurrir cuando hay defectos diafragmáticos. El Derrame es ipsilateral al riñón obstruido y es pequeño a moderado en tamaño. La toracocentesis revela un trasudado de color pajizo con el olor de la orina, la cuenta leucocitaria es baja, con una predominancia de polimorfonucleares. La glucosa en líquido pleural es mayor a 65 mg/dl en todos los casos excepto el que tiene empiema concomitante. El pH del líquido se ha reportado de 8.0 (73), en general, el pH del líquido se acerca al pH sanguíneo, en tanto que el pH del urinotórax debe caer en un rango intermedio del de la orina y la sangre; generalmente ácido, pero concebiblemente alcalino si el pH de la orina es más alto. Start y colaboradores (72) han demostrado que los pacientes con urinotórax tienen una tasa de creatinina en líquido pleural/sérica mayor a 1.0.

A5) SINDROME NEFROTICO

Los derrames pleurales son frecuentes en el síndrome nefrótico sobre todo en niños (74), el mecanismo responsable para la acumulación de líquido es la disminución de la presión oncótica en la circulación microvascular pleural, atribuida a hipoalbuminemia; el incremento de la presión hidrostática por la sobrecarga de sodio y agua pueden ser contribuyentes. La adquisición de deficiencia de proteínas S que ocurre en el síndrome nefrótico puede ser un factor de riesgo para complicaciones tromboembólicas que deben considerarse en el diagnóstico diferencial (75).

A6) ATELECTASIA

La atelectasia causa comúnmente pequeños derrames pleurales en pacientes postoperados (76) especialmente después de cirugía abdominal superior y en pacientes de unidades de cuidados intensivos. Estos derrames también ocurren en obstrucciones bronquiales mayores como en cáncer pulmonar, tapones mucosos o cuerpos extraños. El mecanismo de producción de derrames atelectásicos es disminución de la presión pleural. El líquido pleural de las atelectasias agudas no ha sido estudiado en detalle, sin embargo, en pacientes con obstrucción bronquial y derrames crónicos, el derrame es seroso, tipo trasudado, con un bajo número de células mononucleares, una concentración de glucosa normal y un pH mayor a 7.40.

A7) MIXEDEMA

Las características del fluido pleural cuando el derrame es aislado no han sido descritas.

En general los derrames desaparecen con el tratamiento sustitutivo.

A8) OBSTRUCCION DE LA VENA CAVA SUPERIOR

Los derrames son raros, sin embargo, los pocos casos estudiados, se describen como trasudados con tasa proteínicas en líquido/séricas de 0.2 y DHL pleural/sérica de 0.3; sin descripción de celularidad.

A9) DERRAMES IATROGENICOS

Estos generalmente son por inadecuada colocación de catéteres centrales en mediastino o espacio pleural. El desarrollo del derrame es rápido y se descubre por clínica y rayos X.

B) DERRAMES PLEURALES TIPO EXUDADO

B1) INFECCIONES

B1a) Derrames paraneumónicos.- Estos se asocian a neumonías bacterianas y abscesos y son la causa más común de los exudados. Aproximadamente 60% de las neumonías neumocócicas (78) y 40% de las bacterianas restantes se asocian a derrames pleurales (43). Los derrames paraneumónicos pueden ser divididos desde el punto de vista terapéutico en dos categorías (42, 43): 1) No complicados, es decir los derrames que se resuelven espontáneamente con terapia antibiótica y 2) los complicados, que son los derrames que requieren drenaje además de la terapia antibiótica para su resolución. Un derrame complicado es purulento (empiema) o tiene cultivo o Gram positivo. Si se dan antibióticos adecuados para la neumonía, el derrame debe resolverse sin secuelas en el espacio pleural, si el tratamiento no se instituye, la invasión bacteriana llega al espacio pleural y se multiplican, causando influxo de pMN's y factores plasmáticos de coagulación, resultando en un líquido gelatinoso que estimula los fibroblastos para adherirse y formar colágeno. Esta etapa de loculación del espacio pleural, hace de difícil drenaje el líquido (42, 43). Los anaerobios son la causa más común de empiema y pueden presentarse solos o con aerobios (79, 80).

La inmunolectroforesis del líquido pleural se utiliza para identificar el organismo infectante en los niños, pero es muy limitado en los adultos, ya que no todos los antígenos para detectar anaerobios están disponibles (81).

Los derrames paraneumónicos son exudados, con cuentas leucocitarias mayores a 10,000/ul, con predominancia de polimorfonucleares (42, 43, 82). La glucosa en líquido pleural, el pH y la DHL ayudan a diferenciar los complicados de los no complicados (82). Si el pH en el líquido es mayor o igual a 7.30, usualmente con una concentración de glucosa mayor a 60 mg/dl y DHL menor de 500 U/l, se clasifica como no complicado y se resuelve

sin secuelas con terapia antibiótica dirigida a la etiología de la neumonía. Si existe un empiema, una tinción de Gram positiva, debe aplicarse una sonda de drenaje inmediatamente. Si el líquido no es purulento y la tinción de Gram es negativa, las características bioquímicas del líquido pueden proveer una guía para la terapéutica. Si el pH es menor a 7.10 y es asociado a glucosa menor a 40 mg/dl y DHL mayor a 1000 U/l, debe instituirse una sonda de drenaje torácico rápidamente (42, 43). Existen rangos de pH entre 7.10 y 7.29 que pueden ser complicados o no y en estos casos debe realizarse nueva toracocentesis entre 8 y 12 horas posteriores para determinar el pH, si éste ha caído sustancialmente o es menor de 7.10 deberá instalarse sonda pleural (42).

Bib) Pleuresía tuberculosa.

Los derrames pleurales en la tuberculosis ocurren sobre bases inmunológicas, cuando un foco subpleural de *Mycobacterium tuberculosis* se rompe al espacio pleural (83, 84). El líquido pleural es seroso (serohemático en menos del 10%) tipo exudado y con una concentración proteica total casi siempre mayor a 4 gr/dl y frecuentemente mayor a 5 gr/dl (29). La cuenta total de leucocitos es generalmente mayor a 5,000/ul con un predominio de linfocitos (83, 84). Más del 90 a 95% de linfocitos es sugestivo de pleuresía tuberculosa (35, 83, 84,85). Un predominio de PMNs, ocurre en los primeros pocos días siguientes a la entrada del bacilo al espacio pleural (86). Esta predominancia de PMNs, es rápidamente reemplazada por mononucleares y después por linfocitos. Una pequeña cantidad de células mesoteliales es característica de esta patología y la eosinofilia es rara (33, 39). Una glucosa baja y un pH bajo (menor de 60 mg/dl, menor de 7.30 respectivamente), se encuentra en 20% de casos (25, 40, 41, 82). Un líquido pleural con pH mayor a 7.40 se considera excluido del diagnóstico de pleuresía tuberculosa. La adenosindeaminasa y la lizozima se han encontrado en niveles que prometen ser de ayuda diagnostica (60 61). Se han demostrado antígenos micobacterianos en líquido pleural usando ELISA (87). El diagnóstico más sencillo de esta patología es la biopsia pleural. Puede demostrarse un granuloma en pleura parietal y constituir un diagnóstico presuntivo (126, 127, 201, 202). Ya que la infección fúngica, la sarcoidosis y la enfermedad reumatoidea pueden producir granulomas pleurales. El cultivo del espécimen de la biopsia pleural puede mostrar crecimiento del *Mycobacterium Tb* en hasta 80% de casos (88, 89, 83, 90). La combinación de estudios de líquido pleural y tejido pleural, puede establecer diagnóstico en el 90 a 95% de los casos.

Bic) Actinomicosis y Nocardiosis pleural

En la actinomicosis la pleura y pared torácica pueden estar involucradas por extensión directa del pulmón; la pleura puede infectarse por actinomicosis mediastinal. Una vez que la cavidad pleural está involucrada, las costillas adyacentes y los cuerpos vertebrales, pueden ser el siguiente blanco de infección. El líquido pleural puede ser purulento o seroso con predominio de PMNs y linfocitos (91, 92). El diagnóstico puede hacerse por la detección del organismo en el líquido pleural o en las cavidades. Pueden observarse gránulos de azufre, filamentos entretejidos café o blanquecino-amarillentos. La tinción de Gram del líquido muestra filamentos en forma enramada que no crecen en medios aerobios (93,94).

En la nocardiosis la toracocentesis revela un líquido seroso o puede revelar un exudado purulento con un moderado número de polimorfonucleares (94, 96). Deben interpretarse los cultivos en conjunto con la clínica, ya que la Nocardia es un comensal y el cultivo de esputo pudiera ser positivo sin infección (93).

Bid) Enfermedades fúngicas

Aspergillosis

El aspergillus de la pleura es poco común y ocurre primariamente en 2 situaciones: 1) seguido de lobectomía o neumonectomía por tuberculosis o cáncer, usualmente con una fistula broncopleural (97); y 2) en pacientes tratados remotamente con terapia por neumotórax para tuberculosis (98, 99). El líquido pleural puede ser seroso, serohemático o purulento, también puede ser negro (100), si la infección es atribuida a *Aspergillus niger*, y puede contener cristales de oxalato de calcio (101). Aglutinaciones café de las hifas fúngicas sugieren el diagnóstico (97), también el cultivo del organismo del líquido pleural es confirmatorio. Los anticuerpos séricos precipitados son virtualmente positivos (98), y los antígenos pueden ser demostrados por radioinmunoensayo en líquido pleural.

Blastomicosis

En esta enfermedad, la toracocentesis revela un exudado seroso, una concentración normal de glucosa y una cuenta celular baja; el líquido puede ser predominante en polimorfonucleares o linfocitos (103, 104-107). La microscopía electrónica del fluido, puede revelar los botones de levaduras típicos, y la biopsia pleural puede mostrar granulomas no caseosos con o sin organismos (103).

Criptococosis

En esta patología, la toracocentesis muestra un exudado seroso o serohemático con un predominio de linfocitos (108); la eosinofilia en líquido pleural, se ha reportado en un paciente (109). Los cultivos de líquido pleural han sido positivos en 11 de 26 pacientes reportados, y el antígeno criptococcóico ha sido demostrado en altos títulos en el derrame pleural (108).

Coccidioidomicosis

En esta enfermedad la toracocentesis revela un exudado seroso, predominante en linfocitos con una concentración normal de glucosa. La eosinofilia en sangre es común, en tanto que en líquido pleural es poco común. La biopsia pleural puede revelar granulomas caseosos o no caseosos y mostrar esferas. En una serie, el cultivo de la biopsia tuvo una muy alta tasa de positividad (100%) en comparación con el cultivo del líquido pleural (20%) (110).

Histoplasmosis

El derrame en esta patología es un exudado seroso con una concentración normal de glucosa y un número modesto de linfocitos (110-113). Un número de pacientes, especialmente aquellos con histoplasmosis subpleurales, tienen eosinofilia del líquido pleural y fibrosis pleural progresiva asociada (111-112). Rara vez, el hongo puede ser cultivado del líquido pleural o del tejido pleural, que cuando se logra revela granulomas no caseosos.

(Bie) Derrames pleurales parasitarios

Estos derrames son más comúnmente verlos fuera de los Estados Unidos, particularmente en el sur de Asia, Líbano, Grecia y México. Sin embargo, no es raro que sean vistos por médicos en los EU, atribuido ésto al incremento en la migración y los viajes (114).

Paragonimiasis

Los derrames son en ella, unilaterales, pequeños o masivos, tipo exudado y pueden ocurrir sin infiltrados parenquimatosos; han sido descritos como amarillentos, blanquecinos o café. Los cristales de colesterol son observados frecuentemente. La cuenta leucocitaria es generalmente menor a 2000/ul la eosinofilia puede estar presente (115, 116, 117). Los derrames tienen una triada de: glucosa baja (menor a 10 mg/dl, DHL alta (mayor a 1000 U/L) y bajo pH (7.10) (118). Hay altos niveles de IgE en líquido pleural en algunos reportes.

Amibiasis

El derrame no ha sido aún estudiado en detalle, pero suele ser similar al del absceso subfrénico, un exudado no específico con una predominancia de polimorfonucleares.

Equinococosis

La toracocentesis en esta enfermedad revela un fluido turbio, amarillo, con una abundancia de polimorfonucleares y eosinófilos (119).

Bif) Neumonías atípicas

VIRAL

Los derrames pleurales asociados con neumonía viral, tienden a ser pequeños, serosos, tipo exudado, con pocas células mononucleares, sin embargo, la pleuresía viral aguda, puede presentarse con un derrame predominante en polimorfonucleares (120). Las inclusiones intranucleares y las células gigantes multinucleadas con cambios nucleares gelatinosos se han observado con la tinción de Papanicolaou de líquido pleural en pacientes con infecciones por Citomegalovirus y herpes simple (121).

MYCOPLASMA

Los derrames han sido descritos como serosos o serohemáticos, tipo exudado, con una pequeña o moderada cantidad de células mononucleares. La glucosa en líquido es similar a la sérica.

Fiebre Q

En esta patología no han sido ampliamente estudiados los derrames.

Legionella

Los derrames son indistinguibles de aquellos bacterianos paraneumónicos.

Abscesos abdominales superiores

Estos y los abscesos hepáticos piógenos se comportan de manera similar. En la mayoría de las instancias, el líquido es estéril, argumento en contra del pasaje directo, transdiafragmático del material infectado. El derrame es un exudado rico en polimorfonucleares con una cuenta leucocitaria arriba o excedente de 50000/ul, un pH mayor a 7.20, una glucosa alrededor de 60 mg/dl (122).

Hepatitis

El derrame pleural de la hepatitis es un fluido oscuro, amarillento, tipo exudado, con un pequeño número de linfocitos. La glucosa en líquido es similar a la sanguínea y la amilasa es baja (123). El antígeno de superficie de la hepatitis B y el antígeno "e", ha sido detectado en el derrame (124, 125).

ENFERMEDADES DEL BAZO

En el absceso el derrame estéril puede ser un trasudado o un exudado con número variable de polimorfonucleares.

En los hematomas e infartos puede haber derrame, con características de seroso o hemorrágico (126).

PERFORACION ESOFAGICA

La toracocentesis temprana sin perforación mediastinal suele mostrar un exudado estéril, seroso con predominio de polimorfonucleares y la amilasa en líquido así como el pH suelen ser normales (127). La amilasa de origen salival suele aparecer en el fluido en altas concentraciones (128). Si el espacio pleural es invadido por organismos anaerobios provenientes de la boca, el pH puede rápida y progresivamente caer hasta aproximadamente 6.

Otros hallazgos en el líquido pleural sugestivos de ruptura esofágica incluyen la presencia de epitelio escamoso y partículas de alimento.

TUMORES MALIGNOS

Carcinoma

Los derrames pleurales malignos probablemente son la causa más común de exudados en pacientes arriba de 60 años. Frecuentemente es su primera manifestación de malignidad (31). Los derrames pleurales malignos pueden ser serosos, serohemáticos o francamente hemorrágicos. Un derrame hemorrágico sugiere participación pleural directa con el tumor. Un derrame seroso puede resultar tanto de obstrucción linfática como de lesión endobronquial con atelectasia. La cuenta de células rojas frecuentemente está en un rango de 30 mil a 50 mil/ul (129). Cuando las cuentas de la células rojas son mayores a 100000/ul en ausencia de trauma, la malignidad es el diagnóstico más probable. La mayoría de células no rojas son linfocitos, macrófagos, y células mesoteliales, con una representación de linfocitos mayor al 50% de la población celular a la mitad del tiempo (35). El rango de células malignas en líquido pleural va desde raro, hasta virtualmente todas las células (130). El porcentaje de polimorfonucleares es menor al 25%, pero en raras ocasiones, cuando hay inflamación pleural intensa, puede predominar. La eosinofilia en líquido pleural (comúnmente encontrada en derrames hemorrágicos), es inexplicablemente rara (aproximadamente 5% en hemorrágicos malignos) (33).

El líquido pleural asociado con carcinoma de la pleura, usualmente es un exudado (29-31), pero 5 a 10% de estos derrames son trasudados (30, 130). Al mismo tiempo, el líquido pleural puede tener una tasa de proteínas en relación a las séricas, muy baja, pero el líquido califica como un exudado por criterio de DHL, lo cual sugiere malignidad (29). Las concentraciones de glucosa, rara vez llegan a ser tan bajas como 5 mg/dl, pero usualmente están en el rango de 30 a 55 mg/dl, (31, 130). El antígeno carcinoembrionario en líquido pleural (131), y las isoenzimas de DHL (132), no son de valor diagnóstico en derrames malignos. Los altos niveles de ácido hialurónico en líquido pleural, dan soporte diagnóstico, pero no especificidad para el diagnóstico de mesotelioma (131).

Linfoma

Aproximadamente 10% de derrames pleurales malignos son atribuidos a linfomas (131). Al tiempo del diagnóstico, los derrames pleurales son raros en la enfermedad de Hodgkin, pero no raros en el linfoma no Hodgkin (133, 134). El derrame pleural es usualmente un exudado seroso unilateral, pero puede ser sanguinolento, quiloso, trasudativo y bilateral (135, 136). La presencia de líquido hemorrágico, usualmente es indicativa de participación pleural directa y un trasudado se ve solamente en forma temprana en el curso del bloqueo al drenaje linfático del espacio pleural. La cuenta celular es usualmente baja, con predominio de linfocitos, frecuentemente se acerca al 100% (35). La glucosa y el pH usualmente son normales, pero pueden ser bajos (136). Como en el carcinoma la presencia de un derrame pleural en linfoma es un signo de mal pronóstico (32, 135 137).

MESOTELIOMA MALIGNO

El líquido pleural en este tumor, puede ser seroso, serohemático, francamente hemorrágico; es un exudado, pero la DHL puede caer en el rango de trasudados (130, 139). La cuenta leucocitaria generalmente es menos de 5000/ul. El pH es inicialmente bajo (70%) (129), en contraste con el 30% de incidencia de bajo pH en los derrames carcinomatosos (32).

CAUSAS INMUNOLOGICAS

Pleuresía reumatoidea

La participación pleural es probablemente la manifestación torácica más común de enfermedad reumática (140, 141). El derrame puede aparecer turbio con un tinte amarillo verdoso, ocasionalmente es lechoso (colesterol) o aparenta contener detritus (142, 143, 144). Los derrames son exudados por criterio proteico (arriba de /3 grs/dl y por criterio de DHL, frecuentemente mayores a 1000 U/L. Las células en líquido pleural varían de unos pocos cientos hasta 15000/ul (145, 146).

La predominancia celular depende del tiempo de la toracocentesis en relación al proceso pleural activo. Se ha encontrado en las efusiones pleurales reumatoideas un bajo complemento hemolítico total y disminución también de sus componentes (48, 50, 146, 147), y un FR mayor a 1:320 o por lo menos tan elevado como el sérico (48),

Pleuritis lúpica

El líquido pleural obtenido por toracocentesis puede ser seroso, turbio o hemorrágico. La cuenta celular tiene un rango de varios cientos a 20000/ul (49). La predominancia celular puede ser polimorfonucleares o mononucleares dependiendo del tiempo de la realización de la toracocentesis en relación al daño agudo. La glucosa en líquido puede ayudar en la diferenciación de la pleuresía lúpica de la reumatoidea, ya que las efusiones reumatoideas tienen glucosa baja y el líquido de la pleuresía lúpica tiene glucosa normal (148). La pleuritis

lúpica es causa de glucosa baja, bajo pH en líquido pleural (148), pero en la mayoría de los casos el pH y la glucosa son normales (49). El líquido debe ser examinado por células LE y la presencia de éstas puede hacer diagnóstico (49). Las células LE pueden estar presentes en líquido pleural antes de demostrarse en sangre periférica (150). Los anticuerpos antinucleares (ANA) habitualmente son positivos en el líquido, pero simplemente reflejan la actividad de la enfermedad como se manifiestan los séricos. Se ha observado que la pleuritis lúpica se diagnostica si los ANA en líquido pleural tiene un título igual o mayor a 1:160 o la tasa ANA en líquido pleural/sérico es mayor o igual a 1 (49).

Síndrome post-lesión cardíaca

Las manifestaciones pleuropulmonares son la clave de este síndrome y el líquido pleural es un exudado serosanguinolento o hemorrágico, pero puede haber hemorragias mayores tempranamente en el curso del daño (152). La glucosa en líquido pleural es mayor de 60 mg/dl y del pH del líquido pleural es mayor de 7.30. Los rangos de cuenta celular van de 500 a 39000/ul. Hay una predominancia de polimorfonucleares si la muestra se obtiene dentro de los 10 días del inicio de los síntomas, y una predominancia mononuclear si la toracocentesis se realiza más de 30 días después del inicio del síndrome.

Sarcoidosis

El líquido pleural obtenido por toracocentesis puede ser color pajizo o turbio, (serohemático en un 20% de casos), tipo exudado, con pequeño número de leucocitos. Aproximadamente 30% de derrames atribuidos a sarcoidosis han sido trasudados (153-154). El hallazgo más característico es una predominancia linfocitaria (frecuentemente mayor al 90%) (154). La glucosa es equivalente a la sérica y el pH no ha sido reportado, pero presumiblemente es mayor a 7.30. La sarcoidosis pleural es un diagnóstico de exclusión en el contexto clínico cuando se han descartado la tuberculosis y la micosis pleural.

En la granulomatosis de Wegener y en el síndrome de Sjogren, se producen derrames, pero no han sido descritos, ni se han detallado sus características.

En la linfadenopatía inmunoblástica el líquido ha sido caracterizado como un exudado, con predominancia mononuclear sin distinguir otros aspectos.

Otras causas no inflamatorias

Embolismo pulmonar

Han sido descritos los trasudados en un 20% de pacientes con embolismo pulmonar (153). Los trasudados probablemente resultan de atelectasias con incremento en la presión negativa intrapleural. El análisis del líquido pleural es muy variable y no diagnóstico, sin embargo, un derrame hemorrágico debe sugerir embolismo pulmonar en ausencia de trauma torácico, lesión cardíaca reciente o malignidad (24). El líquido en el embolismo

pulmonar parece sanguinolento en 2/3 de pacientes (153), sin embargo, el número de células rojas excede 100000/ul en menos del 20% de pacientes. Las cuentas leucocitarias son menores de 100 células/ul (presumiblemente atribuidas a trasudado atelectásico) o cuentas mayores a 50000 células/ul (con infarto pulmonar) (153-154). El predominio de polimorfonucleares ocurre cuando la toracocentesis se realiza cerca del tiempo de la lesión aguda; hay un predominio de linfocitos, con una toracocentesis tardía (33). La eosinofilia en líquido pleural puede ser un aspecto del derrame hemorrágico (155).

Pancreatitis

El diagnóstico de un derrame pleural pancreático se confirma por el hallazgo de concentración de amilasa en líquido pleural mayor a la sérica. Una amilasa en líquido pleural normal, puede encontrarse inicialmente en pancreatitis aguda, pero se incrementará en las mediciones seriadas. El líquido es predominante rico en polimorfonucleares, de tipo exudado, con valores de glucosa aproximados a la sérica. Las cuentas leucocitarias pueden alcanzar 50000/ul (155). El pH es alrededor de 7.30-7.35. En contraste con la pancreatitis aguda, la concentración de amilasa en derrames crónicos es siempre elevada y puede alcanzar niveles mayores a 10000/ul (26) La amilasa sérica puede estar elevada o puede ser normal (45).

Derrame pleural benigno por asbestosis

El líquido pleural es usualmente un exudado serohemático, aunque puede ser seroso o hemorrágico (156). La cuenta celular habitualmente es menor de 6000/ul con predominio mononuclear o polimorfonuclear. La eosinofilia en líquido pleural arriba de 50% se ha observado (156).

Derrames pleurales por uremia

Entre ellos la toracocentesis revela un líquido serosanguinolento tipo exudado o hemorrágico (157); sin embargo el líquido puede ser seroso. El número de leucocitos tiende a ser menor a 1500/ul, con un predominio de linfocitos; aunque puede haber predominio de eosinófilos o PMN (157-158). La concentración de creatinina es alta, reflejando la creatinina sérica, pero la tasa líquido pleural/creatinina sérica es menor de 1 (158).

Síndrome de Meigs

La toracocentesis revela un líquido color pajizo, tipo exudado (proteínas usualmente mayores a 3 gr/dl) con una pequeña cantidad de células mononucleares (159-162).

Enfermedades de los linfáticos

Quilotórax

El quilotórax muy comúnmente resulta de tumores malignos (50%) que involucran

mediastino, usualmente linfoma, y como resultado de cirugía torácica (20%) o secundarios a trauma (menor del 5%), algunas veces inaparentes o inocuos (51, 163-169). No todo líquido lechoso es un quilotórax, debe hacerse diagnóstico diferencial con otros líquidos parecidos. Un quilotórax característicamente es un exudado, sin olor, con predominancia de linfocitos, la glucosa es similar a la sérica y el pH es mayor a 7.40. Los derrames quillosos suelen tener tasas de colesterol/triglicéridos menores a 1 los no quillosos, tasas mayores de 1. De los datos derivados por Gaussian, se estimó que la concentración de triglicéridos mayor a 110 mg/dl, tiene un 1% de probabilidades de no ser quilloso, y una concentración menor a 50 mg/dl, no tiene más de 5% de probabilidades de ser quilloso. Los valores entre 50 y 110 mg/dl, requieren electroforesis de lipoproteínas para diagnóstico y excluir un derrame quilloso (170).

En la Linfangiomatosis no se han descrito las características del líquido de los derrames.

Síndrome de uñas amarillas

En este síndrome, el líquido pleural es color pajizo, tipo exudado, frecuentemente con un valor proteico mayor a 4 gr/dl y una concentración de DHL mayor a 200 U/l. La glucosa pleural es similar a la sanguínea y el pH en este líquido es de aproximadamente 7.40. La cuenta de células rojas es generalmente menor a 10000/ul, con un pequeño número de linfocitos (171, 172).

Enfermedad pleural yatrogénica

Terapia por radiación; en la cuál no se han descrito las características de los derrames. En la Escleroterapia esofágica endoscópica se han encontrado exudados con células leucocitarias y eritrocitarias en cuentas variables, glucosa pleural siempre mayor a 100 mg/dl.

En la colocación inadecuada de sondas enterales el líquido puede ser hemorrágico o se observa la alimentación enteral.

Enfermedad pleural inducida por drogas

Existen múltiples drogas que han sido asociadas con derrames pleurales, tal es el caso del síndrome de Lupus inducido por drogas que resulta en derrames indistinguibles del lupus verdadero (49), las drogas asociadas definitivamente con el síndrome incluyen procainamida, hidralazina, isoniacida, fenitofina, clorpormazina y quinidina, otras probablemente asociadas incluyen metildopa, tetraciclina y penicilina.

Otras drogas asociadas con derrame son la nitrofurantoina, el dantrolene, la metisergida, la procarbazina, metotrexate, bromocriptina, practolol, amiodarona, mitomicina, bleomicina y minoxidil, habitualmente son derrames pajizos, con alta concentración de proteínas (173, 174, 176, 178, 179).

ASPECTOS DE ACTUALIDAD SOBRE DERRAME PLEURAL

Existen actualmente numerosos reportes de estudios realizados con el objeto de mejorar el diagnóstico y tratamiento de derrames pleurales de diferentes tipos.

Castano-Vidriales y cols. (180), estudian a la proteína C reactiva para diagnóstico de derrames pleurales en 72 pacientes por un método inmunoturbidométrico en el cual se comparó la proteína C reactiva en suero y de derrames pleurales en diferentes grupos. Se concluyó que esta proteína en líquido pleural mayor a 10 mg/l, tiene una buena sensibilidad (82%) y especificidad (87.5%) y un valor predictivo de positividad en 95.5% de casos con derrames exudativos. Ayuda también para proveer un método práctico que diferencie derrames neumónicos y asociados a Tb, de otro tipo de derrames. Ellos demostraron que es muy importante para fin de estos estudios, considerar los resultados a la luz de la población estudiada y a cada laboratorio que tiene sus diferencias particulares.

Marsan y cols (182), estudiaron las contribuciones de los métodos citoquímicos e inmunocitoquímico para citodiagnóstico de líquido pleural, revisando 1000 líquidos, 500 pleurales y 500 peritoneales, concluyeron que la sensibilidad y especificidad de todos ellos juntos alcanza el 95% de casos.

En estudios recientes de Barran y cols. (184), se menciona la importancia diagnóstica de separar exudados y trasudados, valiéndose de la concentración de proteínas y DHL en el líquido pleural. El papel de la amilasa y DHL así como sus isoenzimas, según este estudio, puede proporcionar información adicional para diagnóstico diferencial de exudados y trasudados. Sin embargo, aún existe controversia al respecto. Además, con técnicas citoquímicas nuevas, la aproximación diagnóstica en derrames malignos aumenta al 80%. Tomando en cuenta también el diagnóstico diferencial entre trasudados y exudados (201), Burgess y cols, encontraron que al comparar los criterios de Light, con: el gradiente de proteínas en líquido/séricas, la concentración de colesterol y la de bilirrubina; la sensibilidad de los criterios de Light, al compararla con los estudios mencionados anteriormente, fue del 98% y la especificidad del 83%, siendo hasta ahora el mejor método para diferenciar exudados de trasudados.

Valdez y cols (195), detallan los criterios de Light para diagnóstico de exudados y trasudados pleurales: un líquido pleural se considera exudado si la tasa de proteínas en líquido/séricas, es mayor a 0.5 o la DHL es mayor a 200 UI, o la tasa DHL en líquido/suero es mayor a 0.6. Los trasudados no llenan estas características, La especificidad para

exudados es del 98.9%.

Encuanto a trasudados menciona a Romero y otros autores que demuestran que tomando en cuenta el colesterol, se determina una sensibilidad del 92.7% y un 100% de especificidad, según sus estudios, aunque hay controversias (ver ref. 185).

Los diversos estudios realizados con respecto del líquido pleural han sido variados y sofisticados, el objetivo es precisar cada vez mejor las técnicas diagnósticas con el objeto de llegar a terapéuticas adecuadas.

Brandatetter y cols. (186), midieron los constituyentes del líquido pleural: Ph, PCO₂, DHL, glucosa, eritrocitos y leucocitos, tanto en decúbito como sentados, y observaron cambios significativos ($p < 0.05$) en la medición de estos parámetros para valor del exudado, lo cuál fue asociado a cambios posturales, ya que, al repetir una toracocentesis después de 30 minutos en la posición de sentado, se encontró que los valores de trasudado reportados en la posición de supino, cambiaron a exudados en la posición de sentado.

Un estudio interesante de Sánchez-Hernández (185), toma en cuenta el cociente colesterol en líquido/sérico y lo considera como el parámetro más productivo y usual con 96% de sensibilidad y 97% de especificidad y la asociación de los criterios de DHL y colesterol juntos, clasifican el 100% de los exudados, usándose como variable bioquímica muy importante.

Tahaoglou y cols (187), tomaron en cuenta la fosfatasa alcalina en líquido pleural para diferenciar derrames por Tb y derrames por insuficiencia cardíaca. Se determinó la tasa entre éstas, concluyendo que la fosfatasa alcalina y su tasa en líquido pleural/sérica, son altamente efectivas para distinguir trasudados y exudados).

Valdez y cols (211), realizaron un estudio en Santiago de Compostela, para buscar etiología de los derrames pleurales en su región, concluyendo que la causa más frecuente es Tb, seguida de neoplasia e insuficiencia cardíaca y sugiere que todos los interesados en enfermedades pleurales deben determinar los patrones etiológicos en su región para optimizar medidas diagnósticas y de tratamiento.

Zoppi y cols. (204), encontraron que el análisis inmunohistoquímico de la proteína p53 ayuda al diagnóstico diferencial de los derrames con especificidad del 100%, pero baja sensibilidad (59%), para malignidad.

En un metaanálisis realizado por Heffner y cols. (198), sobre el análisis químico del líquido pleural. Ellos se enfocaron básicamente a las controversias que existen en la utilidad del DHL, PH y glucosa del líquido pleural para el diagnóstico de derrames paraneumónicos

complicados que requieren drenaje. Usaron técnicas para el diagnóstico más exacto como el ROD (receiver operating characteristic) y se dieron cuenta que el pH tiene la más alta precisión diagnóstica en los pacientes con derrames paraneumónicos comparado con análisis del DHL y glucosa, sin embargo concluyen que se requieren análisis más rigurosos para definir y entender la utilidad de estos estudios.

En cuanto a estudios que se requieren cada vez más debido a la frecuencia mayor de tuberculosis por problemas de inmunosupersión, Cheng y cols. (191) evalúan 3 medios diferentes de cultivo y sus combinaciones para aislar Mycobacterium tuberculosis de aspirados pleurales en pacientes con pleuresía tuberculosa. Después de múltiples combinaciones entre los métodos (Bactec 12B, MIDDLE Brook 7H9 y 7H9 y uno de Lowenstein Jensen enriquecido con piruvato), se concluyó que un diagnóstico más rápido y mejor puede obtenerse incluyendo Bactec 12B en cultivos de aspirado pleural para aislar Mycobacterium tuberculosis.

Shi y cols. (193), estudiaron la reacción de cadena de polimerasa para diagnóstico de derrame pleural tuberculoso. El objetivo fue aplicarlo para detectar el DNA del Mycobacterium Tb. La sensibilidad de la PCR fue mucho mayor que la tinción ácido alcohol resistente y el cultivo ($p < 0.01$) (tasas: tinción 5.9, cultivo 8.8, PCR 52.9%). Esto concluye que para diagnóstico de Mycobacterium Tb, la PCR es rápida, sensitiva y específica.

Hayashi y cols. (197), también demostraron la utilidad de la PCR para diagnóstico de derrame pleural tuberculoso. El DNA del Mycobacterium Tb, se detectó en todas las muestras de derrames sospechosos de tuberculosis y no se detectó en ningún derrame maligno, concluyendo que la reacción de cadena de polimerasa ayuda al diagnóstico rápido de derrames pleurales por Tb que son negativos en cultivo y tinciones.

Burgess y cols. (214), basado en que la actividad de ADA se asocia a pleuritis tuberculosa, realiza estudios en 472 líquido pleurales y concluyen que la ADA especialmente si se combina con cuentas diferenciales de linfocitos/neutrófilo, sigue siendo un estudio útil para diagnóstico de pleuritis por Tb.

Ambuster y cols. (203), estudian los derrames de pacientes con VIH y los relacionan con enfermedades pulmonares concomitantes. En estudio de 389 pacientes, los diagnósticos más frecuentes en VIH fueron Tuberculosis, Linfoma no Hodgkin, neumonía por Pneumocistis carinii, otros diagnósticos de neumonía bacteriana, sarcoma de Kaposi y neumonitis por citomegalovirus.

Cordero y cols. (205), concluyen que la pleuresía tuberculosa en pacientes con VIH es similar a los sujetos sin VIH. En pacientes con pleuresía tuberculosa y VIH, el líquido pleural y los cultivos de esputo, fueron herramientas diagnósticas más útiles que la biopsia pleural. Richter y cols. (196), realizaron en Tanzania un estudio prospectivo analizando aspectos clínicos de pacientes con derrames pleurales tanto VIH seropositivos como VIH seronegativos. El estudio se realizó con métodos clínicos, de laboratorio, PPD, albúmina, gammaglobulina y aspectos radiológicos. 58% de pacientes eran seropositivos. Se concluyó que la infección coexistente con VIH afecta los aspectos clínicos y de laboratorio, pero no la presentación radiográfica de pacientes con Tb en esta región.

Okodoycols. (207), reportaron un caso de pleuresía por *Mycobacterium avium* intracelular en paciente japonés no inmunocomprometido, el derrame cedió con tratamiento antimicobacteriano, dejando engrosamiento pleural considerable.

Bantemps y cols. (208), reportaron un caso de amiloidosis pleural secundaria a una sistémica que fue confirmada por biopsia.

Existen también gran avance en el estudio de los derrames pleurales malignos paraneoplásicos o no.

Sarker y cols. (183), estudiaron el rol de la tinción de inmunoperoxidasa, tomando en cuenta la inmunorreactividad con anticuerpos monoclonales contra el antígeno de la membrana epitelial. En el estudio se demuestra que la deamino y la proteína S están distribuidas en las células cancerosas y en las mesoteliales. Ningún patrón, ni el antígeno contra membrana epitelial, tiene una reactividad específica que lleve a diferenciar células mesoteliales de células cancerosas, pero el pimentin y queratín pueden usarse para diferenciar células mesoteliales por tener mayor reactividad comparados con las cancerosas.

Menard y cols. (181), determinaron el antígeno carcinoembrionario y la oncolasa no específica en forma simultánea y demostraron que esta cuantificación simultánea en líquido pleural es más discriminativa o mejor que la cuantificación separada de ambos para derrames malignos.

Marel y cols, en Praga (199), hicieron estudios en derrames pleurales para diagnóstico de malignidad y encontraron que el estudio citológico hecho con las técnicas y cuidados indicados, fue el mejor para establecer el diagnóstico. Evaluaron el antígeno carcinoembrionario encontrando especificidad del 90% pero sensibilidad del 37%.

Gulyas y cols (210), hicieron estudios citológicos para evaluar en derrames y líquidos peritoneales serosos, la sospecha de malignidad. Se realizó citología, determinación de

antígeno carcinoembrionario y niveles de colesterol, de acuerdo a estos hallazgos en 155 pacientes, los niveles de ACE arriba de 2.5 ng/dl y del colesterol arriba de 1.16 mmol/l, indican malignidad. En el 66% de los casos sospechosos de malignidad que histológicamente fueron positivos, el ACE y el colesterol estaban elevados.

Granados y cols. (192) investigaron la posibilidad de identificar clones de aberraciones citogenéticas en sospechosos de mesotelioma maligno, a través de estudios en metafase y encontraron aberraciones clonales citogenéticas indicativas de malignidad asociadas a este tumor, lo cual concluyó que el análisis citogenético puede usarse, aunado a la citología, para diagnóstico de mesotelioma maligno.

Rodríguez de Castro y cols. (190), estudiaron el valor del análisis del DNA sumando al test citológico para diagnóstico de derrames malignos; consideraron para ello la aneuploidia como alto marcador para cáncer y midieron el contenido de DNA celular por citometría de flujo y encontraron que la especificidad de su análisis fue del 74.5% y es menos sensitiva y específica que el diagnóstico citológico, por lo que no recomiendan este estudio para diagnóstico de rutina en derrames malignos.

Metintas y cols. (189), estudiaron derrames pleurales a través del análisis citogenético, el cual se sabe que no se usa de rutina y sin embargo, se han demostrado anomalías estructurales o numéricas en los derrames malignos. Esto lo refuerzan indicando que los pacientes con derrames pleurales benignos, no tuvieron anomalías cromosómicas ni numéricas ni estructurales; por lo tanto, puede auxiliar para la diferenciación entre derrames malignos y benignos con una tasa de error baja.

Huang y cols. (194) comparan la citología convencional con el análisis de flujo citométrico del DNA así como la técnica de tinción para regiones organizadoras de nucleolos (AgNor), con el fin de caracterizar derrames pleurales malignos y benignos. Se concluyó que tanto la citometría de flujo como el método AgNor provee mediciones comparables para el diagnóstico de derrame pleural maligno.

Vázquez-Oliva y cols. (206), correlacionaron la sensibilidad del estudio citogenético y citológico con hallazgos toracoscópicos en derrames malignos, encontrando que no existen diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad de los estudios citopatológicos y citogenéticos en relación al derrame pleural.

Singh y cols. (209) estudiaron la significancia del EMA (epithelial Membrane antigen) y mencionan que esta prueba es sensible y virtualmente positiva en la mayoría de los casos de derrames malignos.

ASCITIS ASPECTOS TEORICOS

DEFINICION

Ascitis consiste en la acumulación de líquido en el interior de la cavidad peritoneal, en cantidades variables (216). La valoración de un paciente con ascitis requiere la determinación de la causa de la misma. En la mayoría de los casos, la ascitis forma parte de una enfermedad bien definida, por ejemplo, cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva, nefrosis o carcinomatosis diseminada. En estas situaciones, el médico debe comprobar que la aparición de la ascitis es sin lugar a dudas consecuencia de la enfermedad básica subyacente y no de la presencia de un proceso distinto o relacionado. Esta distinción es necesaria, incluso cuando la causa de la ascitis parece clara (219). Por ejemplo cuando un paciente con cirrosis compensada y ascitis mínima, presenta progresión de la ascitis que cada vez es más difícil de controlar con restricción de sodio o con diuréticos, la tentación obvia es atribuir el empeoramiento del cuadro clínico a la hepatopatía progresiva. No obstante, el responsable de la descompensación puede ser un hepatoma oculto, trombosis de la vena porta, peritonitis bacteriana espontánea o tuberculosis (221). La evaluación meticulosa de todo paciente con ascitis, incluso en presencia de un caso "claro", ayudará a evitar estos errores.

ANATOMIA DEL PERITONEO

El peritoneo es una serosa que cubre las paredes abdominopélvicas y envuelve a las vísceras contenidas en dicha cavidad. En su conjunto forma una cavidad cerrada en el hombre y abierta en la mujer, al nivel del óstium abdominal de la trompa uterina. Se adosa cubriendo las paredes del abdomen y todos los órganos, continuándose sin interrupción alguna hasta volver a su punto de origen, constituyendo así una cavidad cerrada en todos sus puntos.

Formaciones peritoneales

El peritoneo, después de tapizar una porción del tubo digestivo, adosa sus hojas y se fija a la pared abdominopélvica. Forma así un repliegue que recibe el nombre de meso, al cuál se agrega el nombre del órgano correspondiente (mesocolon, mesenterio). Cuando estos repliegues parten de una víscera que no sea el tubo digestivo, pero que va a fijarse también a la pared abdominopélvica, reciben el nombre de ligamentos; por ejemplo, ligamentos del ovario, del útero, del hígado, etc. Cuando los repliegues peritoneales van de una víscera a otra, donde se desdoblán para envolverla reciben el nombre de epiplón; por ejemplo, el gastrocólico, gastrohepático, gastropélvico, etc.

Para estudiar el peritoneo en el adulto sin considerar su desarrollo y evolución, cuyo campo corresponde a la embriología, y para facilitar su comprensión, se describe partiendo del ombligo hacia abajo y luego hacia arriba, considerando separadamente el peritoneo que constituye la retrocavidad de los epiplones. En la región subumbilical, forma foseas inguinales, entre el uraco y el cordón de la arteria umbilical, entre éste y la arteria epigástrica, que corresponde al orificio profundo del conducto inguinal. En el hombre cubre las vesículas seminales, conducto deferente y se refleja para cubrir el recto y formar el saco vesicorectal de Douglas. En la mujer, después de cubrir la cara posterior de la vejiga, se refleja para revestir la cara anterior del útero a partir del istmo, formando el fondo de saco vesicouterino. Forma también el fondo de saco rectovaginal o de Douglas. Forma al cubrir al útero los ligamentos anchos. Forma el mesocolon y el mesenterio. Este último contiene los vasos sanguíneos mesentéricos superiores y linfáticos del yeyunoíleon, y en su borde libre, envuelven las asas intestinales. Forma el mesociego y el mesoapéndice. Se refleja en diferentes lugares del colon formando mesos en cada porción.

En la pared anterior del abdomen y partiendo del ombligo, se considera la porción supraumbilical del peritoneo, donde cubre al cordón fibroso de la vena umbilical y forma el ligamento suspensor del hígado y en la pequeña curvatura del estómago constituye el epiplón gastroesplénico y a nivel del páncreas el pancreático-esplénico.

La retrocavidad de los epiplones es un divertículo de la gran cavidad peritoneal, que se extiende desde el borde libre del epiplón menor hasta el hilio del bazo, pasando por detrás del estómago. El punto de comunicación de la transcavidad de los epiplones con la cavidad peritoneal propiamente dicha es el hiato de Winslow.

Vasos y nervios del peritoneo Constitución Anatómica.

El peritoneo está formado por una capa de células aplanadas, delgadas y transparentes, de naturaleza endotelial, que descansa en una capa de tejido conjuntivo y de fibras elásticas, con sustancia amorfa, intercalada entre estos elementos constitutivos del peritoneo. En conjunto se pone en relación por medio de un tejido celular laxo con los órganos que cubre.

El peritoneo recibe arterias en su hoja parietal, procedentes de las arterias correspondientes a las paredes. Su hoja visceral recibe la sangre de las arterias correspondientes a las vísceras que cubre.

Las venas que nacen de las redes peritoneales, forman troncos satélites de las arterias correspondientes.

Los linfáticos se originan en una red superficial y otra profunda. La primera está constituida

por lagunas que comunican entre sí por conductos delgados y ampliamente con los ganglios correspondientes.

Los nervios siguen el trayecto de los vasos y terminan en ramificaciones muy delgadas con abultamientos fusiformes. De éstos, parten múltiples fibras de trayecto flexuoso que terminan formando arcos, o bien, ensanchamientos. Estas terminaciones nerviosas han perdido su envoltura de mielina y forman ricos plexos, donde algunos autores han encontrado corpúsculos más o menos bien constituidos.

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

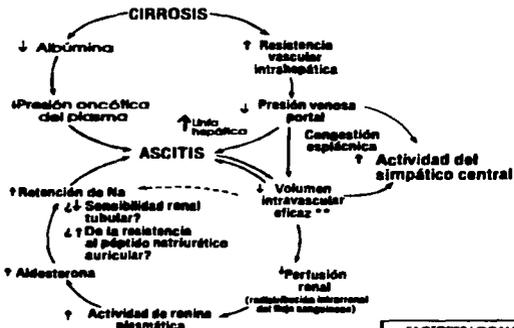
El aspecto de fisiopatología y patogenia, así como los de diagnóstico y tratamiento en este trabajo, se enfocan básicamente a la ascitis producida por cirrosis hepática, ya que es la más frecuente en nuestro medio, y de la que resultan los casos más estudiados de infección (peritonitis bacteriana espontánea en cirróticos). Existen obviamente otras causas en el diagnóstico diferencial, y dentro de las infecciosas que competen a este trabajo tenemos a la tuberculosis peritoneal, de la cuál se hablará más adelante. Otras causas que se consideran en el diagnóstico diferencial son la carcinomatosis, los tumores, la insuficiencia cardíaca y la nefrosis, y en esencia en todas ellas existen alteraciones las presiones intraabdominales hidrostática, coloidosmótica o ambas, lo cuál resulta en la acumulación del líquido en la cavidad abdominal. Se mencionan los aspectos fisiopatológicos generales con enfoque principal en la ascitis por cirrosis hepática, cuyo diagnóstico y manejo aún tienen algunas controversias.

La acumulación del líquido ascítico puede traducir una situación de exceso de sodio y agua en el conjunto del organismo, pero el acontecimiento que desencadena este desequilibrio no es bien conocido (227). Se han propuesto 3 teorías (cuadro 1).

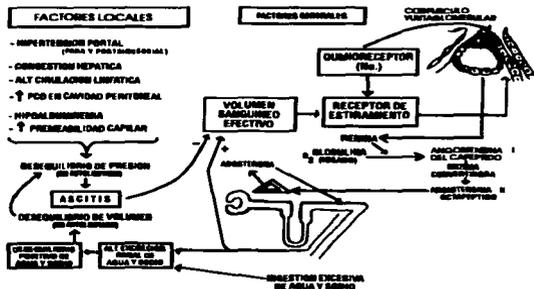
La teoría del llenado "insuficiente, sugiere que la alteración inicial es el secuestro del líquido en el lecho vascular esplácnico debido a la hipertensión portal y a la subiguiente disminución del volumen sanguíneo circulante eficaz. De acuerdo con esta teoría, un descenso evidente del volumen intravascular (defecto de llenado), es detectado por el riñón, el cuál responde reteniendo sal y agua. La teoría del "rebozamiento", sugiere que la alteración fundamental consiste en una retención inadecuada de sal y agua por el riñón en ausencia de reducción de volumen. Se ha propuesto una tercera teoría, la hipótesis de la vasodilatación arterial periférica, para explicar la constelación constituida por hipotensión arterial y aumento del gasto cardíaco junto con concentraciones elevadas de sustancias vasoconstrictoras que se detectan habitualmente en los enfermos con cirrosis y ascitis. Una vez más se considera que la retención de sodio es secundaria al llenado arterial

insuficiente, pero este sería consecuencia de un aumento desproporcionado del compartimiento intravascular por vasodilatación arteriolar en lugar de deberse a una disminución del volumen intravascular. De acuerdo con esta teoría, la hipertensión portal origina vasodilatación arteriolar esplácnica que a su vez genera un llenado insuficiente del espacio vascular arteriolar y un estímulo mediado por barorreceptores de la sistema renina angiotensina, de la actividad del simpático y de la liberación de hormona antidiurética.

CUADRO 1



CUADRO 2



Con independencia de cuál sea el acontecimiento inicial, hay una serie de factores que contribuyen a la acumulación del líquido en la cavidad abdominal (cuadro 1). Se han detectado concentraciones elevadas de adrenalina y noradrenalina en plasma. El incremento de la actividad del simpático central se ha detectado en enfermos con cirrosis y ascitis, pero no en los cirróticos sin ascitis. El aumento de la actividad del simpático provoca una reducción de la natriuresis por activación del sistema renina-angiotensina, así como una disminución de la sensibilidad al péptido natriurético atrial. La hipertensión portal desempeña un papel importante en la formación de ascitis al elevar la presión hidrostática en el lecho capilar espláncico.

La hipoalbuminemia y la disminución de la presión oncótica del plasma favorecen también la extravasación del líquido desde el plasma hacia la cavidad peritoneal, y ello explica que, la ascitis sea rara en pacientes cirróticos a no ser que existan hipertensión portal e hipoalbuminemia. La linfa hepática puede exudar sin obstáculos desde la superficie del hígado cirrótico debido a la distorsión y a la obstrucción de los sinusoides y de los conductos linfáticos del hígado y contribuir a la formación de ascitis.

Al contrario de lo que ocurre con el aporte de trasudado originado en el lecho vascular portal, la exudación de linfa hepática a la cavidad peritoneal, puede producirse incluso en ausencia de hipoproteinemia intensa, debido a que el revestimiento endotelial de los sinusoides hepáticos es discontinuo. Este mecanismo puede ser el responsable de la elevada concentración de proteínas en el líquido ascítico de algunos pacientes con síndrome de Budd-Chiari.

Los factores renales también desempeñan un papel importante en la perpetuación de la ascitis. Los pacientes con ascitis son incapaces de excretar una sobrecarga hídrica con normalidad. Existe en ellos un aumento de la reabsorción renal de sodio, tanto en el túbulo proximal como en el distal; en este último, la causa primordial es el hiperaldosteronismo secundario y el aumento de la actividad de la renina plasmática. La insensibilidad al péptido natriurético atrial circulante, cuyas concentraciones están frecuentemente elevadas en los enfermos con cirrosis y ascitis, puede ser un factor que contribuya de manera relevante en muchos pacientes. Esta insensibilidad se ha detectado en aquellos enfermos que tienen un deterioro grave de la excreción de sodio que son quienes suelen mostrar hipotensión arterial e hiperactividad marcada del eje renina-aldosterona. También puede contribuir a la retención de sodio la vasoconstricción renal que podría deberse a un aumento

de la concentraciones plasmáticas de prostaglandinas o catecolaminas.

En la génesis de la ascitis participan numerosos factores que pueden ser divididos en dos grandes grupos a saber: factores locales y factores generales (cuadro 2).

Por factores locales se entiende a un grupo de fenómenos que tienen lugar en el hígado, en su circulación y en la serosa peritoneal. Por factores generales deben entenderse a una serie de alteraciones neuroendócrinas que resultan de la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal precipitada por factores locales, de los cuáles, uno de los más importantes es la hipertensión portal, que, en la cirrosis hepática es de origen para y post-sinusoidal. La inflamación y la degeneración celulares, así como la disrupción de la arquitectura normal del hígado, ocasionan la disminución de la luz de los sinusoides hepáticos y conducen a aumento en la resistencia para el flujo normal de la sangre, dando lugar al obstáculo parasinusoidal responsable en parte de la hipertensión portal.

Los nódulos de regeneración hepática comprimen las venas de salida de los lobulillos hepáticos, ocasionando el obstáculo fundamental al flujo sanguíneo hepático en el caso de la cirrosis, que se encuentra en el territorio post-sinusoidal.

La hipertensión portal conduce a congestión hepática y a alteraciones de la circulación linfática intrahepática que se lleva a cabo, fundamentalmente, a partir de los espacios de Disse y Moll, continúa por los espacios portales, y sigue su camino por los ganglios parahiliares, epiloicos y paraaórticos (217). Las alteraciones de la circulación linfática intrahepática se manifiestan fundamentalmente por trasudado del líquido linfático a través de la cápsula del hígado y, también a través de la serosa peritoneal que recubre las asas intestinales.

El trasudado del líquido plasmático, rico en proteínas, ocasiona aumento de la presión coloidosmótica en la cavidad peritoneal que atrae líquido del interior de los vasos hacia la cavidad de las serosa.

Aunado a éste fenómeno está el hecho de que el enfermo cirrótico, por definición, tiene deficiencia ya sea en la síntesis o en la liberación de albúmina por las células hepáticas, por lo cuál se encuentra en la sangre cierto grado de hipoalbuminemia con disminución de la presión coloidosmótica (222). El aumento de la presión coloidosmótica en la cavidad peritoneal, aunado a la disminución de la misma presión en la luz de los vasos, conduce al acumamiento del líquido hacia la cavidad del peritoneo.

A esto, suele agregarse un aumento de la permeabilidad capilar peritoneal, mal conocido, que probablemente tenga su substrato en alteraciones del equilibrio sodio-potasio en las

células endoteliales.

Como consecuencia de todos estos factores, se produce un desequilibrio de presión coloidosmótica, que es autolimitado y conduce a la formación de ascitis.

En vista de que el líquido que se acumula en la cavidad peritoneal, procede forzosamente del interior de los vasos sanguíneos, se produce una disminución del volumen sanguíneo efectivo que da como resultado el desencadenamiento del segundo grupo de factores que intervienen en la génesis de la ascitis y que se han denominado factores generales.

La disminución del volumen sanguíneo efectivo ocasiona estímulo de los receptores de estiramiento que se encuentran en la aurícula derecha y en algunas de las grandes venas y éstos a su vez, envían mensajes al corpúsculo yuxtaglomerular renal que se encuentra localizado en la vecindad de los glomerulos y de los túbulos contorneados distales.

Dicho corpúsculo yuxtaglomerular, tiene una zona más celular que es la mácula densa, la cuál es particularmente sensible a los cambios en los receptores de estiramiento. Además, los quimiorreceptores de sodio también pueden estimular la mácula densa del corpúsculo yuxtaglomerular. El estímulo de los corpúsculos yuxtaglomerulares conduce a la producción de renina que se une a una alfa-2-globulina producida por el hígado y conduce a la formación de angiotensina I.

Este es un decapeptido inactivo, que requiere de una enzima convertidora para convertirse en angiotensina II, octapeptido activo, que estimula la corteza de las glándulas suprarrenales para producir aldosterona.

La aldosterona como mineralocorticoide más potente conocido, tiene su acción fundamental a nivel de la porción ascendente del asa de Henle y en el túbulo contorneado distal. Es posible que tenga acción también en el túbulo contorneado proximal aún cuando a este nivel es posible que actúe otro factor que se ha denominado tercer factor retentor de sodio (230).

Bajo la acción de la aldosterona, la mayor parte de líquido filtrado por los corpúsculos y que no es absorbido en el túbulo contorneado distal, y de esta manera tanto el sodio como el agua excretada regresan a la circulación general.

A éstos debe agregarse el hecho de que la mayor parte de los enfermos cirróticos con ascitis tienen una ingestión excesiva de agua y sodio que puede ser absoluta o relativa. Unidas, la acción de aldosterona y la ingestión excesiva de agua y sodio conducen a alteraciones de la secreción renal de agua y sodio con desequilibrio positivo de éstos elementos que conducen a un desequilibrio de volumen que ya no es autolimitado y lleva

a la perpetuación de la ascitis (232).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la ascitis habitualmente se hace por medios clínicos. Por lo general el paciente advierte por primera vez que tiene ascitis cuando observa un aumento del perímetro abdominal. Una mayor acumulación de líquido puede producir dificultades respiratorias al elevar el diafragma. Cuando el líquido acumulado en el peritoneo supera los 500 ml, la ascitis puede ser detectada en al exploración física al comprobar la existencia de matidez cambiante, oleada o prominencia de los flancos. En algunas ocasiones la matidez únicamente se encuentra en los flancos, sobre todo cuando la cantidad de ascitis no es muy abundante.

En otras ocasiones, es indispensable poner al enfermo en posición genupectoral y percudir la parte más declive del abdomen, con objeto de descubrir pequeñas cantidades de líquido ascítico.

Más raramente es necesario proceder a practicar una paracentesis diagnóstica introduciendo una aguja en alguno de los flancos, sobre todo el izquierdo, con el objeto de precisar la existencia del líquido dentro de la cavidad peritoneal. La exploración con ultrasonidos, preferiblemente con estudio Doppler, puede detectar cantidades aún menores de ascitis, y debe realizarse cuando la exploración física ofrece resultados dudosos, o cuando no esté clara la causa de una ascitis de aparición reciente (para excluir, por ejemplo, síndrome de Budd-Chiari o trombosis de la vena porta).

Habitualmente debe realizarse una paracentesis diagnóstica con aguja fina al evaluar por primera vez al paciente cirrótico, en ascitis por otras causas, cuando se produce también un empeoramiento clínico. La paracentesis diagnóstica (50 a 100 ml.), debe formar parte de la evaluación sistemática del paciente con ascitis. Algunos autores mencionan que pueden extraerse hasta 200 ml para diagnóstico (231).

El líquido obtenido por paracentesis para diagnóstico o durante la práctica de una laparoscopia con objeto de observar los órganos intraabdominales, debe ser sometido a análisis clínicos, bacteriológicos y anatomopatológicos se examinará el aspecto macroscópico del líquido y se determinará el contenido en proteínas, el recuento celular y diferencial, realizándose así mismo tinciones de Gram y ácido alcohol resistente, así como cultivo. El examen citológico y de bloques celulares puede descubrir un carcinoma no sospechado.

En el cuadro siguiente; se presentan algunas de las características del líquido ascítico típico de diversos procesos patológicos.

Proceso	Aspecto macroscópico	Densidad	Proteínas g/100	Recuento Celular		Otras pruebas
				Hemáticos > 10 000/pl.	Leucocitos por pl.	
Cirrosis	Color pálido o leonado de ámbar	< 1016 (96%) ¹	< 25 (88%)	1%	< 250 (80%) ² Predominantemente linfocitos.	
Neoplasia	Color pálido, amarillado, opalescente o quíscoso.	Variable > 1016 (46%)	> 25 (78%)	20%	> 1000 (80%) ² Tipos celulares variables.	Examen citológico: Método celular, Papanicolaou.
Peritonitis bacteriana	Claro, turbio, hemorragico, quíscoso.	Variable, > 1016 (80%)	> 25 (86%)	7%	> 100 (80%) ² Neutrófilos > 70% linfocitos.	Examen peritoneal. Tinción y cultivo para hacerlos desde ascitis residual.
Peritonitis infecciosa Infección Inflamación Cáncer Cáncer	Turbio e purulento Color pálido	El purulento. > 1016 Variable, < 1016 (60%)	El purulento > 25 Variable, 15-23	100%	Predominantemente plasmocitos < 1000 (80%) ² Neutrófilos predominantes	Tinción de Gram + cultivo.
Neovitis	Color pálido o quíscoso.	< 1016	< 25 (100%)	100%	< 250; monocitos, eosinófilos	Si quíscoso, extracción con éter, tinción con Safran.
Análisis Químico (amoniaco, lactato, triglicéridos)	Turbio Ambar, leonado o quíscoso.	Variable, a menudo > 1016	Variable, a menudo > 25	Variable, a menudo leudo de sangre	Variable.	Análisis de la serina en el líquido ascítico y suero.

En algunos trastornos, como la cirrosis, el líquido presenta las características de un trasudado (menos de 25 grs de proteínas por litro y una densidad de menos de 1.016); en otros, como la peritonitis, (237) las características son las de un exudado. Algunos autores prefieren usar el gradiente de albúmina plasma/ascitis, antes que el contenido total de proteínas del líquido ascítico. Una diferencia entre la albúmina plasmática y la del líquido ascítico mayor de 1.1 grs/dl es característica de la ascitis cirrótica no complicada; mientras valores menores de 1.1 gr/dl se encuentran en enfermedades caracterizadas por una ascitis exudativa. El hallazgo de cantidades de proteínas menores de 2.5 grs por cien mililitros de ascitis permite asegurar que se trata de un trasudado. Cantidades mayores hacen sospechar un exudado. Aunque en un proceso patológico determinado, la composición del líquido ascítico puede variar, algunos datos son lo bastante característicos como para sugerir ciertas posibilidades diagnósticas. Por ejemplo, el líquido hemático con más de 25 grs de proteínas por litro es raro en la cirrosis no complicada, pero es compatible con una peritonitis tuberculosa o una neoplasia (223). El líquido turbio con predominio de polimorfonucleares y una tinción de Gram positiva es característico de peritonitis bacteriana; (236) cuando la mayor parte de las células son linfocitos deberá sospecharse una tuberculosis. Es de la máxima importancia el examen completo de cada líquido, ya que, en ocasiones puede ser patológico uno sólo de los datos. Por ejemplo, si el líquido es un trasudado típico, pero contiene más de 250 leucocitos/ul, el hallazgo deberá clasificarse

como atípico para cirrosis, nefrosis, o insuficiencia cardíaca congestiva y justificará la búsqueda de un tumor o una infección. Esto resulta especialmente cierto en la valoración de una ascitis cirrótica en la que puede haber una infección peritoneal oculta con elevaciones mínimas del recuento leucocitario del líquido peritoneal (300 a 500 células/ul). Dado que la tinción de Gram del líquido puede ser negativa en una elevada proporción de tales casos, resulta obligatorio el cultivo cuidadoso del líquido peritoneal. La inoculación de un frasco de cultivo de sangre con líquido ascítico a la cabecera del paciente presenta una incidencia notablemente aumentada de cultivos positivos en presencia de infección bacteriana (90% frente a 40% de positividad en los cultivos convencionales realizados en el laboratorio). La visualización directa del peritoneo (laparoscopia) puede descubrir depósitos peritoneales de tumor, tuberculosis o enfermedad metastásica hepática. La biopsias se toman bajo visión directa, lo que a menudo aumenta la exactitud diagnóstica del procedimiento. El análisis bacteriológico permitirá descubrir algunas bacterias de origen intestinal o, por el contrario, el líquido se encontrará completamente estéril (225). En pocas ocasiones, se encontrarán bacterias en cantidad abundante, lo cuál sugiere que la ascitis está infectada ya sea espontáneamente o por procedimiento de diagnóstico previo, (234, 235).

Se denomina ascitis quilosa a un líquido peritoneal turbio, lechoso, o cremoso debido a la presencia de linfa torácica o intestinal. Este líquido muestra lóbulos microscópicos de grasa con la tinción de Sudan y aumento del contenido de triglicéridos en el examen químico. El líquido opaco lechoso suele presentar una concentración de triglicéridos mayor a 1000 mg por dl.

Un líquido turbio debido a leucocitos o células tumorales, puede confundirse con el líquido quiloso (pseudoquiloso), por lo que a menudo resulta útil la alcalinización y la extracción con éter, de la muestra. Los álcalis tenderán a disolver las proteínas celulares y por tanto reducen la turbidez: la extracción con éter provocará un aclaramiento de la turbidez del líquido ascítico cuando ésta se debe a los lípidos. La ascitis quilosa es consecuencia casi siempre de una obstrucción linfática por traumatismo, tumor, tuberculosis o filarías, o anomalías congénitas. También pueden observarse en el síndrome nefrótico.

Realmente el líquido ascítico puede ser de tipo mucinoso, lo que sugiere un pseudomixoma peritoneal, o de forma infrecuente, un carcinoma coloide del estómago o del colon con implantes peritoneales.

En ocasiones puede aparecer ascitis como un hallazgo aparentemente aislado en

ausencia de enfermedad subyacente visible clínicamente. Es entonces cuando un análisis cuidadoso de líquido ascítico puede indicar lo que procede hacer en la evaluación (224). Una base útil para el estudio comienza con un análisis de si el líquido es un exudado o un trasudado. La ascitis trasudativa de etiología poco clara, casi siempre se debe a una cirrosis oculta, a una hipertensión venosa del lado derecho que eleva la presión sinusoidal hepática, o a situaciones de hipoalbuminemia como la nefrosis o la enteropatía con pérdida de proteínas (226). La cirrosis con función hepática bien conservada (albúmina normal), que provoca ascitis se acompaña invariablemente de hipertensión portal significativa. La evaluación comprenderá pruebas de función hepática, gammagrafía hepatoesplénica u otro procedimiento de imagen hepática (TAC o ecografía) a fin de detectar cambios nodulares en el hígado o un desplazamiento coloidal del isótopo que sugiera hipertensión portal. En ocasiones puede ser útil la presión venosa hepática de enclavamiento para demostrar una hipertensión portal (223). Por último, si está clínicamente indicada, la biopsia hepática confirmará el diagnóstico de cirrosis y quizá sugerirá su etiología. Existen otras etiologías que pueden causar congestión venosa hepática y ascitis. Para el diagnóstico de la valvulopatías cardíacas de lado derecho y en particular la pericarditis constrictiva se requiere un alto grado de sospecha y la realización de estudios de imagen cardíaca y cateterismo cardíaco para llegar a un diagnóstico definitivo. La trombosis de la vena hepática se valora visualizando las venas hepáticas mediante técnicas de imagen (ecografía, Doppler, angiografía, TC, resonancia magnética) para demostrar obliteración, trombosis u obstrucción por tumor. En raras ocasiones, la ascitis trasudativa puede acompañar a tumores benignos de ovario, en particular fibroma (síndrome de Meigs) con ascitis e hidrotórax.

La ascitis exudativa obliga a iniciar una evaluación en busca de procesos peritoneales primarios, los más importantes de los cuáles son las infecciones y los tumores. El cultivo bacteriológico sistemático del líquido ascítico a menudo proporcionará un microorganismo específico causante de la peritonitis infecciosa. La peritonitis tuberculosa, se diagnostica mejor por biopsia peritoneal, ya sea percutánea o a través de laparoscopia. El examen histológico muestra invariablemente formaciones granulomatosas que pueden contener bacilos ácido-alcohol resistentes. Dado que los cultivos del líquido peritoneal y las biopsias para detectar una tuberculosis pueden tardar 6 semanas, una histología característica con las tinciones apropiadas, permite iniciar precozmente un tratamiento antituberculoso (234). Del mismo modo, es posible establecer el diagnóstico de siembra peritoneal por un

tumor, mediante el análisis citológico peritoneal o mediante biopsia peritoneal así la citología es negativa. Pueden realizarse estudios diagnósticos apropiados para determinar la naturaleza y localización del tumor primario. La ascitis pancreática se acompaña casi invariablemente de una extravasación de líquido pancreático desde el sistema ductal del páncreas, casi siempre a partir de un pseudoquiste con fugas. La ecografía o la TC del páncreas, seguida por visualización del conducto pancreático por canulación directa (CPRE) descubrirá por lo general el sitio de la fuga y permitirá la realización de la resección. El análisis de los factores fisiológicos y metabólicos implicados en la producción de ascitis, junto con una valoración más completa de la naturaleza del líquido ascítico, permitirán descubrir invariablemente la etiología de la ascitis e instaurar el tratamiento adecuado.

TRATAMIENTO

Cuando aparece ascitis en el curso de una enfermedad hepática aguda y grave, es habitual que su desaparición coincida con la mejoría de la función hepática. Con más frecuencia, la ascitis aparece en pacientes con función hepática estable o en progresivo deterioro. Por tanto, el objetivo terapéutico primordial es mejorar la función hepática (220). La actuación terapéutica está indicada tanto para prevenir posibles complicaciones, como para controlar al incremento progresivo de la ascitis, que puede llegar a ser tan abundante que produzca molestias físicas. En enfermos con una acumulación de líquido moderada, el tratamiento puede iniciarse ambulatoriamente, con dosis bajas e incrementos pequeños. El objetivo es conseguir una pérdida diaria de peso que no supere 1.0 kg/día si coexisten ascitis y edemas periféricos, y de sólo 0.5 kgs. diarios si el paciente sólo tiene ascitis (227). Para algunos enfermos, especialmente aquellos con grandes acumulaciones de líquido, puede ser mejor la hospitalización, de modo que pueda controlarse diariamente el peso, se puedan vigilar las concentraciones séricas de electrolitos, y se garantice el cumplimiento terapéutico. Aunque es frecuente utilizar las mediciones del perímetro abdominal como índice de pérdida de líquido, es un sistema poco fiable (216).

Suele recomendarse reposo estricto en cama porque la posición en supino mejora la eliminación renal. Sin embargo, el pilar fundamental del tratamiento es la restricción de sal. Una dieta que contenga 800 mg de sodio (2 gr de NaCl) suele bastar para inducir un balance negativo de sodio e iniciar la diuresis. Es más probable que se produzca una respuesta al empleo aislado del reposo en cama y restricción de sal en los pacientes con ascitis de reciente aparición, cuando la enfermedad hepática es reversible, se puede corregir algún factor desencadenante, o el paciente presenta una excreción urinaria de

sodio elevada (aprox. 25 mmol diarios), con función renal normal. La restricción de la ingestión de líquidos a 1500 ml diarios, aproximadamente, colabora poco al estímulo de la diuresis, pero puede ser necesaria para prevenir o corregir la hiponatremia. Si la restricción aislada de sodio no desencadena la diuresis y la pérdida de peso, es necesario iniciar tratamiento diurético. Debido al importante papel del hiperaldosteronismo en el mantenimiento de la retención salina, los medicamentos de elección son la espironolactona u otros diuréticos que actúen sobre el túbulo distal (triamtereno o amilorida) (233). Otras razones para preferir estos medicamentos son la suavidad de su efecto y que no inducen pérdidas de potasio. La espironolactona se administra inicialmente en una dosis de 25 mg cuatro veces al día, que se incrementa según la respuesta en 100 mg diarios cada varios días hasta alcanzar dosis máximas que rara vez exceden los 400 mg diarios. El control de la concentración urinaria de electrolitos puede proporcionar un sistema eficaz de averiguar cuál es la dosis mínima eficaz de espironolactona, puesto que el aumento del sodio y la disminución del potasio, son reflejo de una inhibición competitiva eficaz de la aldosterona (227). Por el contrario, la aparición de hiperazoemia o de hiperpotasemia, puede limitar las dosis de este medicamento, e incluso aconsejar su reducción. En algunos enfermos no puede desencadenarse la diuresis a pesar de utilizar dosis máximas de medicamentos de acción sobre el túbulo distal (por ej. 400 mg de espironolactona), debido a la ávida reabsorción de sodio en el túbulo proximal. Cuando esto ocurre puede añadirse cuidadosamente un diurético más potente y de acción en asa (furosemida, tiacidas, o ácido etacrínico). La asociación de espironolactona y furosemida (20 u 80 mg diarios), suele bastar para poner en marcha la diuresis en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, este tratamiento radical debe utilizarse con gran precaución para evitar la reducción del volumen plasmático, la insuficiencia renal y la hipopotasemia que pueden causar encefalopatía, (228).

En los enfermos con grandes acumulaciones de líquido ascítico, especialmente en los que precisan hospitalización, las paracentesis masivas se han mostrado como un abordaje terapéutico inicial eficaz y más barato que el método consistente en reposo en cama prolongado y tratamiento diurético convencional. Este método consiste en la extracción de 4 a 6 litros de líquido a través de una cánula peritoneal insertada con asepsia estricta, al tiempo que se controla la función renal y la situación hemodinámica. Se infunde albúmina por vía intravenosa para sustituir las pérdidas y evitar reducir el espacio vascular y la consiguiente hipotensión. La paracentesis puede repetirse diariamente o hasta que se

elimine todo el líquido. A continuación, debe iniciarse tratamiento diurético de mantenimiento, junto con restricción de sodio, para evitar las recurrencias de la ascitis. Una minoría de pacientes con cirrosis avanzada tienen "ascitis refractaria" (220), o reacumulan líquido con rapidez después del control con paracentesis. En algunos, la realización de un cortocircuito portocava laterolateral puede producir una mejoría de la ascitis, aunque estos enfermos suelen presentar un riesgo quirúrgico muy alto. La ascitis refractaria, puede tratarse también mediante la implantación quirúrgica de un cortocircuito peritoneovenoso de material plástico, dotado de una válvula de presión unidireccional que permite al líquido ascítico fluir desde la cavidad abdominal hasta la vena cava superior. Sin embargo, la utilidad de esta técnica se ve limitada por la elevada frecuencia de complicaciones como infección, coagulación intravascular diseminada y trombosis del cortocircuito. No obstante, estudios controlados llevados a cabo recientemente (218) han mostrado una eficacia similar con terapéuticas médicas, aunque no pudieron demostrar mejoría alguna de la supervivencia. La terapéutica de sustitución con plasma después de la paracentesis, aún es controversial y se discute su uso fundamentalmente por la reposición de albúmina y componentes del complemento.

ASPECTOS DE ACTUALIDAD SOBRE ASCITIS

Los estudios más actuales, algunos de ellos muy sofisticados y profundos, pretenden mejorar lo que respecta a técnicas diagnósticas para dar mejores opciones terapéuticas. Hurtado y cols (238) investigaron la utilidad de la DHL y su tasa ascítica/suero para el diagnóstico de ascitis, encontrando que, los criterios de esta enzima tienen mayor sensibilidad y eficacia que la concentración de proteínas con $p < 0.05$ para discriminar hipertensión portal relacionada a ascitis no complicada de la que presenta complicaciones como infección.

González-Maldonado y cols (252), en sus trabajos demuestran que los estudios de ascitis siempre deben incluir análisis bioquímico y citológico, así como determinar albúmina en líquido y proteínas totales, lo cual puede ayudar a separar la ascitis causada por hipertensión portal de la neoplásica y tuberculosa. Más de 250 leucocitos/mm³ en ascitis de predominio linfocitario, sugiere tuberculosis.

Engel y cols (252), corroboraron que los estudios de albúmina, proteínas, cuenta de leucocitos y diferencial, es auxiliar para diagnóstico en líquido de ascitis. El procedimiento inmunoquímico se considera el más preciso.

Stogard y cols. (239), analizan líquido de ascitis tomando en cuenta leucocitos, cultivo y pH en 65 pacientes, encontrando crecimiento bacteriano en 5 pacientes con enfermedad crónica del hígado con diagnóstico clínico de peritonitis bacteriana espontánea. Demostrando que, ni el pH ni la cuenta de células blancas, fueron de ayuda para obtener un diagnóstico rápido de peritonitis bacteriana espontánea.

Runyon y cols (240), estudiaron pacientes con ascitis y demostraron que la diuresis incrementa la actividad de opsonización del líquido de ascitis de pacientes que nunca han tenido peritonitis bacteriana espontánea. Los pacientes con actividad opsonica normal están protegidos de infección en líquido de ascitis. Los pacientes que sobrevivieron a la peritonitis bacteriana espontánea en este estudio, fueron capaces de incrementar su actividad de opsonización en respuesta a un aumento de la diuresis. Este incremento endógeno de actividad antimicrobiana puede prevenir la recurrencia de infección en el líquido de ascitis.

Press y cols (241), estudiaron líquido de ascitis en cirróticos y demuestran que los parámetros químicos de la ascitis (pH menor a 7.4, DHL y lactato en líquido mayores a los niveles séricos y glucosa menor a 50, ayudan a predecir la severidad de la peritonitis con gran sensibilidad.

Andreu y cols (244), investigan factores de riesgo para peritonitis bacteriana espontánea en cirróticos con ascitis, encontrando como predictivos para episodios de ésta, concentración proteica menor a 1 gr/dl y como factor secundario a la concentración baja de complemento. La descontaminación intestinal es uno de los factores efectivos en la prevención de infección bacteriana en cirróticos con ascitis.

Chen y cols (247). Concluyeron que los bajos niveles de complemento (C3 y C4), y los bajos niveles de proteínas, tanto en suero como en líquido de ascitis, ayudan a prever el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea en los pacientes, sobre todo aquellos con cirrosis postnecrótica.

Simmen y cols. (250), corroboran que la infección intraabdominal altera significativamente la composición de líquido peritoneal. Entre los aspectos que se alteran se menciona glucosa baja, lactato alto, DHL alta y GGTP alta, con diferencias significativas entre infectados y no infectados.

Scott y cols. (243), demuestran que la ascitis maligna contiene mayores concentraciones de urokinasa en relación a la ascitis "alcohólica" y ésta última tiene mayor concentración de activador de plasminógeno que la maligna, lo que explica la fibrinólisis primaria en la ascitis por alcohol después del drenaje peritoneovenoso, situación que no ocurre en la

peritonitis neoplásica.

Runyon y cols. (245), estudian la ascitis relacionada con malignidad y mencionan que la fibronectina y colesterol (considerados como "tests humorales de malignidad"), no requieren ser medidos en pacientes con ascitis. Teniendo un gradiente albúmina en suero/ascitis determinado, se puede clasificar la relacionada a hipertensión portal y las no relacionadas a ésta. Esto, aunado a la historia y examen físico lleva a diagnóstico preciso de la causa de la ascitis en el 97% de los casos.

Shield y cols. (246), evalúan la utilidad de diversas tinciones para diagnóstico de adenocarcinoma, como marcadores de éste cuando es metastásico. Se realizaron estudios inmunquímicos incluyendo anticuerpos contra antígeno carcinoembrionario y contra el antígeno de membrana epitelial; concluyendo que, los resultados combinados de 3 de estas tinciones tienen una sensibilidad del 83% para adenocarcinoma sin falsos positivos y ayudan a clasificar los líquidos de diagnóstico difícil.

Chen y cols. (248), determinan el valor de los marcadores tumorales en el diagnóstico de ascitis relacionado con malignidad y concluyen que el gradiente albúmina sérica/ascitis y los marcadores tumorales no son parámetros sensitivos para ascitis relacionada con malignidad.

Heat y cols. (249), estudian el líquido peritoneal en pancreatitis aguda, determinando los péptidos activadores de tripsinógeno y su relación con presencia histológica de necrosis pancreática, concluyendo que, el medir las concentraciones de estos péptidos en líquido peritoneal ayuda a detectar necrosis pancreática y esto puede ayudar a seleccionar pacientes para tratamiento quirúrgico.

Sánchez-Lombrano y cols. (251), demuestran que el pH y lactato en líquido de ascitis ayudan a diferenciar peritonitis tuberculosa de ascitis estéril de cirróticos. Estas variables son poco específicas en casos de malignidad y peritonitis bacteriana espontánea.

Es interesante mencionar algunos estudios del líquido peritoneal en relación a fertilidad en animales y humanos, cada vez más de ayuda para diagnóstico.

Radwan y cols. (254) examinaron los espermatozoides en el líquido peritoneal colectados de pacientes durante laparoscopías diagnósticas, seguidas de inseminación intrauterina con espermatozoides de sus esposos; usando el test de Templeton's. Encontraron una motilidad espermática del 85% en pacientes con el factor cervical, y 42% en pacientes con factor masculino y 25% en el grupo de infertilidad idiopática, encontrando alta utilidad del estudio, estando indicado en infertilidad causada por factor masculino y endometriosis.

Shibahara y cols. (255), demuestran que los anticuerpos inmovilizadores de espermias, interfieren con la migración espermática en la cavidad uterina, a través de las trompas de falopio. Los exámenes realizados para detectar el posible impedimento para la migración espermática en las trompas fueron toma de líquido peritoneal después de inseminación intrauterina. Demostraron que los anticuerpos inmovilizadores de espermatozoides, dependientes de complemento, pueden interferir con la migración espermática en el tracto genital femenino a nivel de las trompas de falopio. Las diferencias encontradas en pacientes con y sin anticuerpos fueron significativas ($p < 0,025$).

Un estudio realizado por Gulyas y cols. (256), tanto para líquido pleural, como para ascitis, consistió en la valoración para realización de diagnóstico oncológico en estos líquidos. Se determinó antígeno carcinoembrionario y colesterol. De acuerdo a los hallazgos, los niveles de colesterol mayores a 1,16 mmol/lit y los niveles de antígeno carcinoembrionario mayores a 2.5 ng/ml indican malignidad. Estas técnicas son baratas y sensitivas para indicar carcinomatosis.

El papel del líquido peritoneal en la fisiología de la reproducción, así como en el transporte y supervivencia de los gametos, es poco conocido. Radwan y cols. (257), examinaron interacciones entre espermatozoides y el líquido peritoneal colectado por laparoscopia en 42 parejas infértiles. El estudio de la supervivencia de los espermatozoides en líquido peritoneal demostró que en él, la supervivencia es mayor en el líquido control utilizado y el análisis está bien indicado, especialmente en casos de infertilidad idiopática y por endometriosis.

Qu y cols. (258), estudiaron los efectos inflamatorios posteriores a inicio de cualquier tipo de proceso que desencadena inflamación; mencionando básicamente leucocitos polimorfonucleares, ya que se ha demostrado que los neutrófilos activados tienen relevancia en enfermedades periodontales y acompañan los procesos inflamatorios. El estudio demostró que los polimorfonucleares inducidos por inyección de caseína en exudado peritoneal de ratones, en diferente tiempo, poseen habilidad significativamente diferente para desarrollar elevación de $(Ca^{2+})_i$, así como susceptibilidad diferente en relación a un factor quimiotáctico.

Los estudios del líquido de ascitis, continúan realizándose y el objetivo fundamental, es mejorar las técnicas diagnósticas, para ofrecerlas a mejor calidad y menor costo, para poder dar mejores alternativas terapéuticas y más tempranas.

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO. ASPECTOS TEORICOS.

Anatomía del sistema ventricular

Dentro del encéfalo existe un sistema de cinco cavidades intercomunicadas que están revestidas por una capa ependimaria y llenas de líquido cefalorraquídeo. Estas cavidades se designan como dos ventrículos laterales, el tercer ventrículo (entre las mitades del diencéfalo), el acueducto cerebral y el cuarto ventrículo dentro del tallo cerebral (7). Los ventrículos laterales son irregulares, los mayores de todos los ventrículos, tienen dos porciones centrales llamadas cuerpo y atrio y 3 extensiones llamadas astas. El plexo coroideo del ventrículo lateral es una prolongación vascular de la piamadre en forma de fleco que contiene capilares de las arterias coroideas. Se proyecta a la cavidad ventricular y está cubierto por una capa epitelial de origen ependimario. La unión del plexo a las estructuras cerebrales adyacentes se denomina tela coroidea. El plexo coroideo se extiende desde el agujero interventricular donde se une con los plexos del tercer ventrículo y del ventrículo lateral opuesto, hasta el extremo de asta inferior, ya que no hay plexo coroideo en las astas anterior y posterior. Las arterias para el plexo son la coroidea anterior, rama de la carótida interna y las coroideas posteriores ramas de la cerebral posterior (7). Los dos agujeros interventriculares son, aberturas ovaladas entre la columna del fórnix y el extremo anterior del tálamo. Los dos ventrículos laterales se comunican con el tercer ventrículo a través de estos agujeros (de Monro). El tercer ventrículo es una hendidura vertical estrecha entre las dos mitades del diencéfalo. Su techo está formado por tela coroidea, capa del epéndimo y piamadre desde la que se extiende un plexo coroideo hacia la luz del ventrículo que recibe riego de la arteria posteromedial. El receso óptico es una extensión del tercer ventrículo entre la lámina terminal y el quiasma óptico. La hipófisis se inserta en el vértice de su extensión inferior, el receso infundibular en forma de embudo; hay un pequeño receso pineal que se proyecta al tallo del cuerpo de la glándula pineal. El acueducto cerebral es un conducto angosto y curvo que va del 3er al 4to ventrículo, en el no hay plexo coroideo. El cuarto ventrículo es una cavidad de forma piramidal limitada por el bulbo raquídeo y protuberancia hacia adelante, su techo esta formado por los velos medulares anterior y posterior. Su piso es la tela romboidea. El cuarto ventrículo se extiende por debajo del óbex hacia el conducto del epéndimo de la médula espinal. La abertura lateral (agujero de Luschka) es la abertura del receso lateral dentro del espacio subaracnoideo cerca del flóculo del cerebelo. Presenta un abultamiento del plexo coroideo y obstruye en forma parcial el flujo del LCR del cuarto ventrículo al espacio subaracnoideo. La abertura medial (agujero de Magendie) se encuentra en la porción caudal del techo del

ventrículo. Existen las meninges como membranas que envuelven al encéfalo, la más externa está separada de la aracnoides por el espacio subdural que contiene algunas gotas del LCR. Un extenso espacio subaracnoideo que contiene líquido cefalorraquídeo y grandes arterias, separan la aracnoides de la piamadre. Las granulaciones aracnoideas consisten en vellosidades microscópicas que tienen aspecto de granos que protruyen al seno longitudinal superior o sus lagunas venosas acompañantes. Estas granulaciones aumentan en número y tamaño con la edad; éstas son los sitios de resorción de líquido cefalorraquídeo. El espacio subaracnoideo, es relativamente angosto sobre la superficie del hemisferio cerebral, pero es más amplio en la base del encéfalo, donde constituye las cisternas que se comunican con otras y con el espacio subaracnoideo.

Sistema del líquido cefalorraquídeo

Toda la cavidad que rodea al cerebro y médula espinal tiene un volumen aproximado de 1650 ml; y cerca de 150 ml de tal volumen se halla ocupado por líquido cefalorraquídeo que circula por las cisternas y espacios, cavidades conectadas entre sí y en las que el líquido está regulado en nivel constante.

Funciones del líquido cefalorraquídeo

El LCR probablemente actúa como un cojín para el encéfalo, impidiendo o disminuyendo la transmisión de fuerzas trepidantes o de choque para él y la médula espinal, por tanto, su función principal es amortiguar el encéfalo dentro de su continente sólido (6). Como el encéfalo y el LCR tienen aproximadamente igual densidad, el primero siempre flota en el líquido y los golpes en la cabeza, por tanto, mueven todo el encéfalo en forma simultánea haciendo que ninguna parte sufra deformación momentánea por el golpe. Cuando un golpe dado en la cabeza es muy intenso, no lesiona el encéfalo en ese sitio sino en el lado opuesto, por contragolpe, ya que el líquido es tan incompresible que al moverse el cráneo, el líquido empuja al encéfalo al mismo tiempo. Del otro lado, el brusco movimiento del cráneo, hace que éste se separe del cerebro, creando vacío en un instante en ese punto de la bóveda craneal.

El papel del LCR en el metabolismo es dudoso. Concebiblemente puede acarrear materiales nutritivos al SNC y eliminar metabolitos. A veces los cambios en el volumen intracraneano son compensados por la producción del LCR, lo que es aparente en las lesiones destructivas postoperatorias. La evidencia de los estudios con deuterio y tritio sugiere que el agua puede entrar por muchos puntos distintos de los plexos coroides, aun cuando los estudios con solutos marcados con isótopos sugieren que la mayor parte entran a los ventrículos cerebrales por los plexos coroides. De la misma manera, el LCR puede

salir por rutas distintas de las vellosidades aracnoideas. Esta rápida transferencia de agua hacia dentro y hacia fuera de los compartimientos cerebrospinales, permite a los líquidos extracelulares del SNC permanecer isotónicos con otros líquidos corporales. La mayoría de los electrolitos monovalentes y de las proteínas pueden entrar al espacio subaracnoideo así como a los ventrículos directamente.

Hemodinámica del LCR

Debido a que el LCR está contenido en un sistema cerrado, el raquis óseo y el cráneo, las fuerzas que tienden a incrementar el volumen del LCR son aptas para aumentar su presión. El incremento de circulación o de presión sanguínea dentro de las arteriolas y capilares de los plexos coroides tiende a elevar la cantidad del LCR formado y su presión. La obstrucción al flujo de la sangre venosa en los senos, bloquea la absorción libre del líquido y también eleva la cantidad y presión del líquido. La anestesia puede producir cambios primarios o secundarios en la presión del LCR. Las administradas en sistemas semicerrados, producen alzas en la presión del LCR proporcionales a la retención de CO₂, y estas alzas pueden ser impedidas por hiperventilación previa. La presión del LCR puede elevarse con la administración de anestésicos que producen excitación, tos o laringospasmo. La anestesia por barbitúricos tiende a bajar la presión del LCR, mientras que el halotano la eleva.

Características de LCR

El LCR normal es claro, incoloro e inodoro. Algunos de sus valores medios más importantes son:

Densidad: 1.007, pH 7.35, Cloruros (como NaCl): 120-130 meq/lt, Glucosa 65 mg/100, Base total 157 meq/lt. Gammaglobulina 6-13% de las proteínas totales. Proteínas totales (lumbares: 15 a 45 mg/100ml; Cisternales 10-25 mg/100ml, ventriculares: 5 a 15 mg/100ml).

El volumen promedio del LCR en el adulto es de 125 ml (150 ml en los ventrículos y 75 ml en la cisterna lumbar), la producción diaria del LCR es de 50 a 700 ml en el ser humano y se forma casi todo en los plexos coroides por transporte activo y diálisis de la sangre; su composición se modifica por transporte activo de elementos de tejidos adyacentes durante su paso a través de los ventrículos y espacios subaracnoideos. Está formado por agua pequeñas cantidades de proteína, gases en solución (oxígeno y dióxido de carbono), sodio, potasio, cloruro, glucosa, algunos leucocitos (de predominio linfocitos). Debido a que es isotónico respecto del plasma sanguíneo, se caracteriza por ser un ultrafiltrado de la sangre sin células ni proteínas. Las proteínas son absorbidas sobre todo en las

vellosidades aracnoideas. La velocidad y sitio resorción proteínica afecta significativamente la dirección y velocidad del flujo del LCR. Usualmente el LCR es hipertónico para la sangre, y los cambios de presión osmótica en él, usualmente siguen a los cambios de presión osmótica de la sangre. Se cree que existen variaciones en la cantidad de líquido formado diariamente y los factores que influyen sobre su formación global pueden operar independientemente entre sí y diferir en importancia relativa.

Circulación del LCR

Se ha postulado la existencia de una circulación activa. De acuerdo con este concepto, el líquido es formado en los ventrículos laterales, circula por los agujeros interventriculares hacia el tercer ventrículo, y luego por el acueducto de Silvio hasta el cuarto ventrículo, donde escapa por las aberturas laterales y el agujero medial del mismo hacia los espacios subaracnoideos donde difunde al encéfalo y la médula espinal.

El sitio de mayor absorción está, según se cree, en las vellosidades aracnoideas que se proyectan dentro de los senos venosos duros. Los cuerpos de Pacchioni son vellosidades aracnoideas grandes distribuidas alrededor del seno longitudinal superior. También puede ocurrir absorción hacia las venas piales.

Presión del LCR

La presión en el sistema del líquido cefalorraquídeo, cuando la persona está acostada en posición horizontal es en promedio de 130 mm de agua (10mmHg), aunque puede ser tan baja como 70 mm de agua o tan alta como 180 mm de agua, incluso en una persona normal (259). Estos valores son mayores que los de -6.3 mm Hg de presión que se observan en los espacios intersticiales del resto de la economía. Los cambios periódicos de la presión ocurren con el latido cardíaco y con la respiración. La presión aumenta si hay un aumento en el volumen intracraneal (por ej. con tumores), el volumen sanguíneo (con hemorragias) o el volumen del LCR (con hidrocefalia), ya que por ser el cráneo una caja ósea rígida, no puede dar acomodo a un aumento de volumen sin un aumento en la presión. La presión del LCR está regulada por el producto de 1) intensidad de formación y 2) resistencia a la absorción por las vellosidades aracnoideas. Cuando uno de estos factores aumenta, la presión se eleva; cuando uno disminuye, la presión baja.

Barreras en el sistema nervioso

Existen varios tipos funcionalmente importantes de barreras en el SNC y todas participan en conservar un ambiente constante dentro y alrededor del encéfalo, de manera que la función normal continúe y se conservan aparte las sustancias dañinas o extrañas. Algunas de estas barreras son visibles, por ejemplo las malignas; otras sólo se distinguen cuando

se examinan con el ultramicroscopio o microscopio electrónico.

Barrera hematoencefálica.- Está formada por la barrera hematocefalorraquídea la barrera endotelial vascular y la aracnoidea. Esta no se encuentra en varias regiones especializadas del encéfalo: el hipotálamo basal, la glándula pineal, el área postrema del cuarto ventrículo y varias áreas pequeñas del tercer ventrículo. En estas áreas se encuentran los capilares fenestrados que son muy permeables.

BARRERA HEMATOCEFALORRAQUIDEA.- Casi 60% de LCR se forma por transporte activo a través de las membranas, desde los vasos sanguíneos en el plexo coroideo. Las células epiteliales del plexo, unidas por "uniones estrechas", forman una capa continua que selectivamente permite el paso de algunas sustancias.

BARRERA VASCULOENDOTELIAL: En conjunto, los vasos sanguíneos dentro del encéfalo tienen una superficie muy grande que promueve el intercambio de oxígeno, CO₂, aminoácido y azúcares entre la sangre y él. Debido a que otras sustancias se conservan aparte, la composición química del líquido extracelular del sistema nervioso difiere en forma notable de aquella del citoplasma. El funcionamiento de esta barrera se logra por las uniones estrechas que hay entre las células endoteliales. Existe evidencia de que ni las prolongaciones de los astrocitos ni la lámina basal de las células endoteliales impiden la difusión, aún para las moléculas tan grandes como las proteínas.

BARRERA ARACNOIDEA.- Los vasos sanguíneos de la duramadre son mucho más permeables que los del encéfalo, pero debido a que la capa más externa de células de la aracnoidea forma una barrera, las sustancias que se difunden fuera de los vasos de la duramadre no penetran en el LCR del espacio subaracnoideo. Las células están unidas por uniones estrechas y sus permeabilidades características son similares a las de los vasos sanguíneos del propio encéfalo.

Indicaciones para análisis del LCR

Seguido de el análisis fundoscópico y de la tomografía computada, el análisis del LCR está indicado en pacientes en los cuáles se sospecha que tienen infección del SNC bacteriana, fúngica o viral, así como hemorragia subaracnoidea. Como en los casos en los que se sospecha absceso cerebral, el uso del estudio de LCR en la detección de infartos hemorrágicos en pacientes con infarto, ha sido suplantado por la tomografía. El análisis del LCR es usual en el diagnóstico de desórdenes desmielinizantes y degenerativos. El examen citológico del LCR puede identificar células descamativas de tumores primarios o metastásicos, así como cáncer meníngeo (260). Los récords de presión del LCR son usuales en el diagnóstico de pseudotumor cerebri así como hidrocefalia con presión

normal, también para monitoreo de traumatizados de cráneo. El drenaje del LCR se ha usado en forma terapéutica en casos con hidrocefalia comunicante y en fístulas de LCR. El acceso al compartimiento del LCR requiere procedimientos neuroradiológicos. También, la administración intratecal de agentes antimicrobianos y antineoplásicos, normalmente excluidos por la barrera hematoencefálica, ayuda como terapia para alcanzar concentraciones centrales suficientes de los fármacos(261).

PUNCION LUMBAR

La punción lumbar usualmente se realiza con el paciente acostado; en esta posición la presión normalmente tiene un promedio de 125 mm de agua. Si la punción se hace con el paciente sentado, el líquido normalmente sube hasta cerca de la mitad de la columna cervical. La tos o el esfuerzo usualmente causan una elevación rápida y una caída subsecuente de presión; esto se debe a congestión de las venas espinales y al crecimiento resultante de la presión en el contenido del espacio subaracnoideo. Debe usarse una aguja espinal del número 18 o 20. La aguja número 22 se usa para evitar grandes orificios en la duramadre de pacientes en quienes se sospecha aumento de la presión intracraneal. La aguja siempre debe introducirse con estilete y obturador en su sitio, para asegurar el evitar la transferencia de tejido subcutáneo o subaracnoideo en el espacio subaracnoideo, y prevenir tumores epidermoides intraespinales iatrogénicos. El punto óptimo de punción en adultos es en la línea media que une las crestas iliacas, trazada a nivel de la apófisis espinosa a nivel del espacio entre la tercera y cuarta lumbar. En niños, debe usarse el espacio entre la cuarta y quinta lumbar para evitar el cono medular. Debe realizarse antisepsia con solución adecuada e infiltrar con anestesia local. El nivel de entrada de la aguja, debe ser en la duramadre paralelo a las fibra longitudinales de la duramadre (261). La punción lumbar conlleva riesgos cuando la presión del LCR es alta (como indican la cefalea y edema de papila), pues incrementa el riesgo de una herniación mortal cerebelosa o tentorial. Debe descartarse por TC o RM una lesión que ocupe espacio antes de proceder a la punción, sin embargo, si se requiere en un caso determinado la información que proporciona el estudio del LCR, deberá realizarse con aguja fina calibre 24. Si la presión es superior a 400 mm de agua, debe extraerse la muestra, quitar la aguja y según estado del paciente y la sospecha diagnóstica, deberá administrarse manitol a 0.75 a 1.0 mg/kg y si no está contraindicada, dexametasona 4 a 6 mg cada 6 horas en casos de tumor TCE, hemorragia, y ciertos tipos de encefalitis como la leucoencefalitis aguda hemorrágica y la encefalitis por herpes simple). Si resulta imposible penetrar en el espacio subaracnoideo después de 3 intentos, se sugiere sentar al paciente y posteriormente ponerlo de costado

para medir presión y extraer el líquido.

Las complicaciones de la punción lumbar son varias; la más frecuente es la cefalea debida a la caída de la presión del LCR. Estas cefaleas empeoran cuando el paciente se levanta y suelen desaparecer al cabo de una hora. Puede haber dolor lumbar por daño de discos intervertebrales, raíces nerviosas o lesión espinal, también sangrado subaracnoideo de venas epidurales (263).

Las contraindicaciones para la punción lumbar son relativamente pocas. En los casos de tumor encefálico, especialmente de la fosa posterior, la punción raquídea debe realizarse cuidadosamente, puesto que la hemiación del cerebelo y la compresión bulbar pueden seguir a la remoción de líquido. Deben evitarse las punciones si hay evidencia de infección en el sitio de la piel donde se puncionará. No deben realizarse punciones en la presencia de bloqueo conocido del canal espinal en pacientes con función neurológica por debajo de la obstrucción. Como contraindicación relativa en pacientes con discrasias sanguíneas y en pacientes con malformaciones arteriovenosas conocidas del canal espinal, así como en los que reciben anticoagulantes.

El estudio del LCR comprende: 1) presión y dinámica, 2) color, incluyendo centrifugación en caso de presencia de sangre, para estudiar la posible xantocromia del sobrenadante; 3) Número y tipo de células, así como presencia de microorganismos, 4) proteínas, glucosa y otras determinaciones químicas 5) citología exfoliativa con filtros Millipore, 6) determinación de VDRL y las reacciones serológicas de precipitación (incluyendo determinación de criptococo en pacientes con SIDA 7) inmunoelectroforesis de proteínas para determinar concentraciones de gammaglobulinas y otros análisis bioquímicos especiales (NH₃, pH, CO₂, enzimas) y 8) cultivos bacteriológicos e identificación de virus. Los valores normales del LCR se presentan en la tabla (1).

Osmolaridad 292-292 m/mol/kg
Electrolitos: Sodio 137-145 mmol/L
Potasio 2.7 a 3.9 mmol/L
Calcio 1-1.5 mmol/L
Magnesio 1-1.2 mmol/L
Cloruro 116/122 mmol/L
Contenido de CO₂ 20-24 mmol/L
PCO₂ 6-7 kPa (45-49 mmHg)
pH 7.31-7.34

Glucosa 2.2-3.9 mmol/L (40-70 mg/dl)
Lactato 1 a 2 mmol/L
Proteínas totales 0.2-0.5 g/L
Prealbúmina 2-6%
Albumina 56-75%
Alfa 1 globulina 2-7%
Alfa 2 globulina 4-12%
Beta globulina 8-16%
Gammaglobulina 3-12%

IgG 0.01-0.14 g/l
Índice de IgG3 menor 0.65
IgM 0.001-0.003 g/l
Amoníaco 15-47 umol/L
Creatinina 44-168 umol/L
Proteínas básicas de la mielina
menor a 4 ug/L
Presión del LCR 50-180 mmH2O
Volumen del LCR (adulto) 100-160 ml

Leucocitos
Total menor 4/ml
Diferencial:
Linfocitos 60-70%
Monocitos 30-50%
Neutrófilos ninguno.

Composición neuroquímica y fisiológica del LCR

La composición de solutos del LCR está determinada por varios factores: 1) metabolismo, producción, o extracción de solutos por las células del SNC 2) restricción de la difusión intracelular llevada por mecanismos de transporte específico en la barrera hematoencefálica y hematocefalorraquídea; 3) tasas de producción y excreción del líquido. La interpretación de los solutos del LCR pueden complicarse por alteraciones relativas a fármacos o a la propia enfermedad, que deterioran el metabolismo central, las barreras, la circulación y los gradientes (264).

Glucosa

El contenido de glucosa en el LCR se origina de aquel del plasma y es dependiente del nivel de glucosa en sangre (264). La glucosa transfiere del plasma al LCR por difusión facilitada. La tasa de glucosa LCR/plasma es normalmente 0.60 a 0.80, pero puede disminuir por problemas de saturación después de elevarse la glucosa sanguínea. La glucosa del LCR está incrementada en prematuros y recién nacidos. La concentración de glucosa en el cerebro es aproximadamente 20 mg/dl. Las perturbaciones en la glucosa plasmática se reflejan por cambios paralelos en las concentraciones de glucosa del LCR. Debido a estas alteraciones, se sugiere para propósitos de diagnóstico, determinación simultánea de glucosa en LCR y en plasma para compararlos. La Hipoglucoorraquia puede estar enmascarada por hiperglicemia y causada por hipoglucoemia, infiltraciones neoplásicas o inflamatorias de las meninges, sangrado subaracnoideo o meningitis química. La glucosa baja en LCR en desórdenes meníngeos, refleja el incremento en la utilización por tejido nervioso o leucocitos e inhibición del transporte de glucosa. Los niveles incrementados en LCR siempre ocurren con hipoglucoorraquia por cualquier causa excepto hipoglucoemia, reflejando incremento de la glucólisis anaeróbica.

Acido láctico y pirúvico

El contenido de ácido láctico del cerebro depende de la tasa de formación del ácido láctico, pero no está relacionada con la concentración del lactato en sangre. Si la barrera hematocefalorraquídea existe para ácido láctico, los niveles de lactato en LCR reflejan primariamente contenido de lactato en el cerebro (264). La tasa lactato/piruvato refleja el estado redox en el cerebro y depende en parte de la actividad de la DHL. La glucólisis central aumenta durante la hipoxia, la hemorragia subaracnoidea, isquemia, convulsiones, meningitis no viral. Ambos niveles, tanto de lactato como de piruvato en el cerebro y LCR tanto como la tasa lactato/piruvato están incrementados.

Proteínas

El contenido bajo de proteínas del líquido cefalorraquídeo con respecto de los niveles plasmáticos, sugiere su relativa exclusión de la barrera hematoencefálica o hematocefalorraquídea.

El patrón característico de separación de las proteínas por electroforesis depende de su peso molecular y de su carga eléctrica. La albúmina constituye el 56 a 76% de las proteínas totales del LCR. La albúmina del LCR se origina del plasma. Las elevaciones de albúmina son relativamente mayores cuando el total de las proteínas del LCR están incrementadas, y llevan a un aumento en la tasa de albúmina en LCR/proteínas totales. El origen normal de la gamma globulina presente en el LCR es la gamma globulina del plasma. La inmunoglobulina G (IgG) es la que se encuentra en mayores cantidades tanto en plasma como en LCR. La mayoría de los anticuerpos contra las bacterias y virus son IgG. La respuesta de IgG a la inflamación central o desmielinización, debe relacionarse a otras proteínas del LCR con el objeto de valorar que las elevaciones de la IgG en LCR representan un incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica por la IgG del plasma o por su síntesis en el SNC (265). La discriminación entre la disfunción y la inflamación de la barrera hematoencefálica puede hacerse por evaluación del perfil proteico del LCR. Generalmente, las concentraciones de proteínas totales en el ventrículo son de 6 a 12 mg/dl, en tanto que las de la cisterna magna y las lumbares son de 15 a 25 y 20 a 50 mg/dl, respectivamente (266).

Las proteínas totales verdaderas en un líquido obtenido por punción traumática, deben calcularse asumiendo un perfil celular normal y nivel proteico en la sangre; 1 mg/dl de proteínas es sustraído de la concentración total proteica del líquido hemático por cada 1000 eritrocitos por mm³ contado (267). Generalmente un incremento ligero en las proteínas totales del LCR es común en muchas enfermedades, pero elevaciones más de

500 mg/dl se asocian con meningitis, tumor intraespinal con bloqueo espinal, o LCR hemático. Elevaciones de más de 1000 mg/dl sugieren tumores intraespinales con obstrucción completa del espacio subaracnoideo.

Composición celular fisiológica del LCR

La cuantificación e identificación de las células en el LCR son críticas para el diagnóstico neurológico (267). Normalmente, no deben de existir. En adultos normales, no debe de haber más de 5 leucocitos por mm³ en LCR y no más de 2 leucocitos polimorfonucleares. El LCR de los niños puede contener menos de 10 linfocitos por mm³. Una pleocitosis de 5 a 50, 50 a 200 o más de 200 leucocitos por mm³ se clasifica de media, moderada o marcada, respectivamente. La citólisis en LCR ocurre rápidamente después de la punción por lo que las muestras deben procesarse lo más pronto posible (266).

ALTERACIONES DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO EN LAS DIFERENTES PATOLOGIAS DEL SNC

La patología del sistema nervioso central, está indicada por presiones altas del LCR, estudios manométricos anormales, xantocromia, coagulación espontánea, pleocitosis, cuentas leucocitarias diferenciales anormales, microorganismos, tests serológicos positivos, elevación total de proteínas, albúmina o inmunoglobulinas (267), tomando una muestra válida del LCR y usando técnicas para estudio adecuadas.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA Y OTROS DESORDENES CEREBROVASCULARES

Por definición, la presencia de eritrocitos en el LCR es técnicamente hemorragia subaracnoidea (aunque sea uno solo), sin embargo, 100 eritrocitos por mm³ son sugestivos (según Laurent) (269), de hemorragia subaracnoidea clínica. El número de eritrocitos en el LCR lumbar no siempre correlaciona con el contenido en el LCR subaracnoideo cefálico. Ocasionalmente, el sangrado proveniente de la región intracraneal no se extiende al espacio subaracnoideo hasta 6 a 12 horas, y a veces, el sangrado intraparenquimatoso, no se extravasa al espacio subaracnoideo. El LCR normal debe ser cristalino y claro, sin embargo, puede contener tanto como 500 eritrocitos por mm³ y parecer claro. Existen fuertes evidencias de que el sangrado (eritrocitos mayores a 4000/mm³) pueden desaparecer en el transcurso de 24 horas, pero usualmente persisten por 7 a 14 días. Si el LCR es hemático, el espécimen debe centrifugarse y el sobrenadante examinarse por la presencia de color.

Diferenciación de la Hemorragia subaracnoidea traumática de la atraumática

Las punciones traumáticas se asocian con una disminución en el número de eritrocitos mientras más LCR es drenado en forma seriada a través de la aguja de punción lumbar, y la proporción de leucocitos/eritrocitos debe ser similar a la sanguínea. Los eritrocitos

crenados, si están presentes, no indican un episodio temprano de sangrado. Si después de la centrifugación del LCR, el sobrenadante exhibe descoloración amarillenta (xantocromía), quiere decir que una verdadera hemorragia subaracnoidea, antecedió a la punción. (269).

Sin embargo, deben considerarse otras tres condiciones que pueden causar xantocromía:

1) Contenido proteico mayor a 150 mg/dl puede teñir el líquido. 2) Contaminación con alta cantidad de eritrocitos (mayor a 1,500,000/mm³) tiñe el líquido 3) El tejido necrótico puede aumentar los lípidos en LCR y producir xantocromía. Si el nivel de proteínas totales actual excede la suma de la elevación proteica calculada y el límite mayor de proteínas del LCR, es que ocurrió una hemorragia subaracnoidea verdadera. La presencia de leucocitos en LCR; tasas leucocitos/eritrocitos mayores a las sanguíneas (más de 2 leucocitos por 1000 eritrocitos), indica que la hemorragia subaracnoidea tiene por lo menos 24 horas de evolución previas a la toma de la muestra (268).

El diagnóstico diferencial de la xantocromía debe siempre considerarse.

La xantocromía es producida por los productos pigmentados procedentes de la degradación de hemoglobina, que son liberados durante la lisis eritrocitaria: rojo: oxihemoglobina; amarillo, bilirrubina; café; metahemoglobina. Existen métodos bioquímicos para hacer la detección de estos pigmentos (270-271). La xantocromía aparece en el sobrenadante del LCR 2 horas después de la hemorragia subaracnoidea en pocos casos, dentro de las 6 horas en 70% de los casos, y dentro de las primeras 12 horas en 90% de casos después del inicio de síntomas clínicos (269). Puede hacerse diagnóstico por detección de pigmentos en leucocitos del LCR o macrófagos, para diagnóstico de hemorragia subaracnoidea hasta 17 semanas después del ictus, en presencia del LCR claro (272). Si la punción lumbar se realiza dentro de la primer semana de inicio del déficit neurológico en infarto o hemorragia cerebral, la valoración del color y cuenta de eritrocitos del LCR son más útiles que la presión, proteínas y valores de leucocitos. El LCR de pacientes con infarto cerebral nunca es grandemente hemorrágico, pero puede ser xantocrómico si ocurrió un infarto hemorrágico (269).

Los ataques de migraña que se caracterizan por isquemia focal transitoria, déficits neurológicos seguidos de náusea y cefalea, rara vez se asocian a anomalías del LCR. Se ha encontrado elevación mínima de la presión, ligero aumento de mononucleares, con glucosa normal posterior a episodios de migraña (273).

Crisis convulsivas

La pleocitosis postictal es poco común, ocurriendo en aproximadamente 3% de pacientes con crisis convulsivas, pero puede presentarse después de una crisis prolongada así como

en crisis repetitivas. Los hallazgos de anomalía postictal del LCR incluyen cuentas máximas de leucocitos de un variado tipo celular en rango de 9 a 80/mm³ y alcanzando su máximo el día después de ceder las crisis convulsivas, las cuentas eritrocitarias arriba de 650/mm³ y elevación mínima de proteínas menor a 100 mg/dl (274).

INFECCIONES BACTERIANAS

La meningitis purulenta es usualmente asociada con un incremento en la presión, atribuida a un concomitante incremento de la resistencia al flujo del LCR; marcada pleocitosis en rango de 500 a 10,000 leucocitos/mm³ (con predominio de polimorfonucleares en episodios agudos), proteínas aumentadas de 50 a 1000 mg/dl e hipoglucoorraquia (glucosa menor a 50 mg/dl). Las tinciones del LCR y cultivos, pueden identificar el microorganismo infectante. Si el paciente recibió tratamiento antibiótico previo a la punción, esto resultará en estudios negativos del LCR (citoquímico, cultivo, tinciones, etc), lo que hará requerir antígeno polisacárido y estudios de endotoxinas bacterianas para realizar diagnóstico. La meningitis crónica usualmente tiene el mismo perfil excepto que la pleocitosis involucra predominio de linfocitos.

Las infecciones agudas por sífilis meníngea son raras, pero producen LCR turbio, con presión alta, proteínas elevadas, hipoglucoorraquia y una pleocitosis neutrofilica o linfocítica en rango de 100 a 500 células/mm³. Los niveles de gamma globulina están elevados y los títulos de VDRL en LCR son mayores a 1:32. El perfil de LCR en sífilis secundaria es anormal en 35% de casos, usualmente exhibiendo una pleocitosis de 500 leucocitos y proteínas elevadas. Aproximadamente 60% de pacientes sintomáticos tienen un incremento en el porcentaje de IgG en LCR y bandas IgG oligoclonales en la electroforesis en gel de agarosa (266). En la sífilis terciaria, siempre existen valores anormales del LCR. La máxima sensibilidad se observa en la sífilis meningovascular y parálisis general para búsqueda de VDRL Y FTA, la menor sensibilidad se observa en neurosífilis asintomática y en la tabes dorsal. Los intentos de encontrar un marcador de neurosífilis más sensible y específico han constituido revelar bandas oligoclonales en LCR y determinar la producción intratecal de IgM e IgG antitreponémicas. El LCR del 80% de los enfermos con esclerosis múltiple y 40% de enfermos con otras enfermedades inflamatorias como neurosífilis, meningitis bacteriana, encefalitis viral, panencefalitis esclerosante subaguda, tienen bandas separadas de IgG oligoclonales en la región de gammaglobulina por electroforesis de LCR (261).

Las presiones en LCR son anormalmente altas en 60% de pacientes con absceso cerebral; la punción lumbar se asocia con 8% de mortalidad. Alrededor del 70% de pacientes tienen pleocitosis, proteínas elevadas, hipoglucoorraquia y cultivos de LCR positivos, sólo

presentes en pacientes con meningitis concomitante. Frecuentemente el organismo aislado es diferente en el LCR que en el absceso; el análisis del LCR en absceso cerebral, ofrece poca información diagnóstica.

En relación a la meningitis bacteriana, se sugiere realizar una tinción de Gram del LCR que permite identificación rápida y precisa del agente etiológico en 60 a 90% de los casos (la sensibilidad global es aproximadamente del 75%) (268). El cultivo de LCR en esta patología resulta positivo en 70 a 85% de pacientes. La inmunolectroforesis contracorriente (CIE) puede ser útil en la detección de antígenos microbianos específicos en LCR, con una sensibilidad de hasta el 95% y una gran especificidad (264).

Existen cambios asépticos en LCR en respuesta a focos sépticos extradurales (mastoiditis, otitis, tromboflebitis de los senos venosos, absceso extradural y osteomielitis) o empiema subdural; caracterizados por pleocitosis polimorfonuclear (10 a 1000/mm³) y elevación de proteínas en rango de 45 a 100 mg/dl con niveles normales de glucosa. Las presiones de apertura están elevadas con la trombosis de los senos venosos y empiema intracraneal, pero las tinciones y cultivos son negativos (268).

En el curso temprano de la meningitis tuberculosa, existe una reacción de polimorfonucleares; los hallazgos clásicos del LCR incluyen una pleocitosis con predominio linfocitario en rango de 100 a 500 células/mm³, niveles incrementados de proteínas, hipoglicorraquia y, en casos severos, baja concentración de cloro. Típicamente, el LCR es claro e incoloro, pero puede mostrar una película viscosa en la superficie a la temperatura ambiente o después de refrigeración, que refleja la presencia de fibrinógeno (266). Las tinciones son positivas en 10 a 22% de casos, pero los cultivos pueden ser positivos hasta en 88% de casos confirmados (267).

INFECCIONES PARASITARIAS

Los protozoos y helmintos que invaden los tejidos presentan una mayor problema a la hora de elegir las técnicas diagnósticas. Por ejemplo, los médicos deben considerar la localización según el parásito implicado, para valorar si el estudio a realizar será útil (4). Los procedimientos de laboratorio para detectar parásitos de otros líquidos corporales, son similares a los utilizados en el examen de las heces. Deben realizarse frotis en fresco, técnicas de concentración y tinciones permanentes. Entre los parásitos que pueden aislarse en LCR tenemos el Trypanosoma Rhodesiense (enfermedad del sueño africana) y también en la Gambiense, donde es obligado el examen de LCR y la primera alteración es una elevación del número de células, apareciendo posteriormente un aumento de la presión y cifras altas de proteínas así como IgG. En el sedimento del LCR pueden

encontrarse tripanosomas. Cualquier anomalía del LCR en un paciente al cuál se han encontrado tripanosomas en otros líquidos, debe considerarse como patognomónica de afectación del SNC y obliga a tratarlo como tal (4).

Otro tipo de parasitosis que afecta al SNC es la toxoplasmosis, la cuál afecta a pacientes inmunocomprometidos como es el caso del SIDA, aunque también se presenta en pacientes con trastornos linfoproliferativos. En estos casos, hay mayor riesgo de presentar la forma aguda de la enfermedad. La toxoplasmosis es la principal infección oportunista del SNC en pacientes con SIDA; y los síntomas y signos de ésta en éstos pacientes aparecen principalmente en el SNC, siendo desde disfunciones no focales, hasta datos de focalización. Estos hallazgos incluyen encefalopatía, meningoencefalitis y lesiones de masa. Pueden existir alteraciones del estado mental, fiebre, convulsiones y cefalea, también parálisis de nervios craneales y trastornos de movimiento. La encefalitis por este parásito puede presentarse como infección de reactivación en pacientes con SIDA. No existen estudios detallados de LCR en esta patología, y los cursos crónicos no son infrecuentes, en general, la serología apoya el diagnóstico y para el diagnóstico definitivo a veces se requiere biopsia cerebral (4).

La infección por *Acanthamoeba* se produce típicamente en pacientes con enfermedades crónicas o en pacientes debilitados. Entre los factores de riesgo se encuentran las afecciones linfoproliferativas, la quimioterapia, el tratamiento con glucocorticoides, el LES y el SIDA. La infección alcanza el SNC por vía hematogena desde un foco primario en piel o en pulmones. El examen del LCR en busca de trofozoitos puede resultar útil, pero la punción lumbar puede estar contraindicada debido al aumento de presión intracraneal (4). La cisticercosis cerebral puede presentar una pleocitosis de tipo granulocítico, linfocítico o eosinofílico con hipoglucoorraquia e hiperproteinoorraquia (4).

Se han desarrollado síndromes de meningitis aséptica asociados a un vaciado repetido de quistes (equinococcosis).

INFECCIONES MICOTICAS

Los hallazgos en líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis criptococcica semejan a los de la tuberculosis meníngea, con pleocitosis de predominio linfocítico, en rangos hasta de 500 células/mm³, aumento de las proteínas e hipoglucoorraquia. El organismo puede visualizarse en preparaciones de tinta china en 50% de casos o con tinción de Wright (267).

El antígeno capsular del criptococo puede ser detectado en el LCR en 85% de casos activos, pero desaparece con tratamiento exitoso.

Los cultivos de LCR son más frecuentemente positivos en casos de meningitis por coccidioidomicosis. Afortunadamente, 75% de casos de pacientes con esta infección, tienen títulos de fijación de complemento mayores a 1:32, que se considera diagnóstico (267).

La meningitis por *Cándida* se asocia a pleocitosis del LCR de menos de 500 leucocitos/mm³, aumento en las proteínas y disminución de glucosa en el 50% de casos; se requiere de cultivo para diagnóstico.

La Blastomicosis en meninges causa pleocitosis linfocítica y elevación de proteínas, generalmente con glucosa normal. Los cultivos son generalmente negativos.

MENINGOENCEFALITIS VIRAL

Como las infecciones virales frecuentemente involucran tanto al cerebro como a las meninges, los hallazgos son similares en la encefalitis y en la meningitis viral (265). Después de eliminar las infecciones bacterianas, tuberculosas, fúngicas y neoplásicas del diagnóstico diferencial, debe pensarse en infección viral, pero en la mayoría de los casos, el virus específico que la ocasiona nunca se identifica (268). Comúnmente, la presión de LCR está elevada a 200 a 400 mmHg en fases agudas, las proteínas se incrementan medianamente a 50-80 mg/dl (algunas veces con incremento de inmunoglobulinas), pero el nivel de glucosa usualmente es normal. En algunos pocos casos, la glucosa en LCR está disminuida; el hallazgo de hipoglucoorraquia no debe hacer sugerir infección viral hasta que otras causas más comunes no han sido excluidas. La respuesta celular a las infecciones virales del SNC varía con el grado de meningismo. Usualmente hay pleocitosis mononuclear y linfocítica en el rango de 5 a 10 leucocitos/mm³ por enfermedad parenquimatosa, pero puede ser intensamente polimorfonuclear con meningitis viral aguda. El LCR es anormal en la mayoría de casos de encefalitis por herpes simple, respectivamente, y este hallazgo ayuda a distinguir el herpes simple de otros tipos de encefalitis viral. Los signos de meningismo se presentan en la mitad de los casos 4 a 11 días después del inicio de la encefalitis. Desafortunadamente, las alteraciones en LCR no correlacionan con el curso del daño, y la mortalidad global es del 70% independientemente de la edad del paciente. La biopsia cerebral abierta se requiere usualmente para diagnóstico temprano. Durante la etapa preparalítica de la poliomielitis, predomina una pleocitosis polimorfonuclear, y al 5to día, la reacción celular se vuelve linfocítica, con glucosa normal en LCR y proteínas en rango de 50 a 100 mg/dl. Se observa aumento en la presión del líquido en pacientes con insuficiencia respiratoria (266).

El herpes zoster puede causar alteraciones en LCR en las fases eruptivas; los mismos cambios se observan en el síndrome de Reye, excepto porque las elevaciones de presión son más pronunciadas. El perfil de LCR es usualmente normal en encefalitis por rabia, pero este virus puede aislarse del LCR (266).

EL SINDROME DE GUILLAIN-BARRE produce elevaciones progresivas de proteínas en LCR las 2 a 3 primeras semanas de inicio teniendo su pico tan alto como 1000 mg/dl. Todas las fracciones de proteínas incluso gamma globulinas están incrementadas, pero sólo un 15% de pacientes tienen leucocitosis (disociación albúminocitológica). Tanto la síntesis central de inmunoglobulinas como de bandas oligoclonales se han observado en 60% de casos. Las presiones de apertura de LCR pueden ser elevadas secundariamente a la inducción por las proteínas de elevación en la resistencia al flujo del LCR o hipercapnia asociada con disfunción respiratoria.

En la **Esclerosis Múltiple**, existe pleocitosis medianamente linfocítica en 30% de casos (267), con cuentas leucocitarias que raramente excedieron 50% por mm³. Las proteínas totales o concentraciones de albúmina están medianamente elevadas en el 20% de casos definidos (265, 266), aproximadamente 70% y 90% tienen elevaciones de novo en IgG y bandas oligoclonales en electroforesis en LCR (275).

Los hallazgos del LCR mencionados no son patognomónicos y pueden ser vistos en casos de neurosífilis, panencefalitis esclerosante subaguda e infecciones virales (267, 276, 278). Se ha encontrado la proteína básica de mielina inmunorreactiva transitoriamente incrementada después de episodios agudos de desmielinización central que puede ser normal en casos con sólo neuritis óptica (279).

Las elevaciones de este componente de mielina se han reportado en 90% de pacientes con esclerosis múltiple confirmada si el LCR se obtiene durante la primera semana de exacerbación (275, 265), sus valores regresan a lo normal en las subsecuentes 2 semanas en la mayoría de los pacientes.

Los pacientes con formas crónicas no tienen elevación de estas proteínas básicas de mielina. La presencia de elevaciones de ésta en infarto isquémico, encefalitis, leucodistrofias, encefalopatías metabólicas y toxicidad por metrotrexate, indican destrucción generalizada de tejido en el LCR.

En la **Neuropatía diabética** las elevaciones totales de proteínas se asocian con neuropatía diabética y pueden ser del rango de 50 a 400 mg/dl. Sin embargo, la magnitud de estas elevaciones no tienen que ver con la severidad de los síntomas. Si la neuropatía es prominente, las proteínas en LCR de pacientes con DM es raro que sean mayores a 60

mg/dl (266). La cuenta celular es normal y los niveles de glucosa dependen de los plasmáticos (266).

En los pacientes con Pseudotumor cerebri existe hipertensión intracraneal, con elevación de presión en LCR, la concentración de glucosa y la cuenta celular son normales, pero la concentración proteica está comúnmente reducida.

CARCINOMATOSIS MENINGEA

La infiltración neoplásica del espacio subaracnoideo y ventrículos puede resultar en elevación de la presión del LCR secundaria a un incremento en la resistencia al flujo del LCR; aunque algunos pacientes pueden tener presión normal durante la primera punción (266). Aproximadamente un cuarto de pacientes con tumores malignos del SNC tienen citologías positivas premortem en el LCR (261). Las células malignas se encuentran en 2% de pacientes cuyos tumores no alcanzan las leptomeninges. Un hallazgo positivo de células malignas en LCR es un indicador fiable de cáncer del SNC y casi siempre refleja tumor leptomeningeo. En suma, el muestreo repetido del LCR puede elevar el porcentaje del diagnóstico al 80%. La concentración de proteínas totales puede ser tan alta como 1200 mg/dl. La hipoglucoorraquia se ha sugerido que indica participación difusa menígea más que metástasis focal cerebral o menígea (266).

TUMORES CEREBRALES

En éstos, el LCR es usualmente claro, pero puede ser xantocrómico secundario a sangrado, concentraciones proteicas altas o trasudación de bilirrubinas séricas. La pleocitosis importante puede hacer turbio el LCR e incrementar su viscosidad. La cuenta leucocitaria es normal; en tumores con necrosis importante hay pleocitosis polimorfonuclear. La anomalía más común en tumores cerebrales es la elevación en las concentraciones de proteínas totales, probablemente secundarias al incremento en la permeabilidad endotelial. Los tumores gliomatosos muy vascularizados o tumores metastásicos, causan más frecuentemente extravasación proteica. La electroforesis proteica en LCR de pacientes con tumores cerebrales semeja la del plasma. Los niveles de glucosa son usualmente normales y la presencia de hipoglucoorraquia tiende a indicar participación menígea difusa con el tumor. Los niveles elevados de antígeno carcinoembrionario se han reportado en CA mamario metastásico, así como pulmonar y vesical. La alfafetoproteína en LCR se asocia a hepatoma y cáncer metastásico testicular. Los niveles de poliaminas: espermina y su precursor putrescina en LCR están elevados en pacientes con neoplasmas centrales (280).

Las alteraciones en DHL se asocian a tumores que invaden directamente el espacio subaracnoideo.

Los desórdenes espinales producen alteraciones en LCR. Entre todos los tumores espinales, intradurales extramedulares (meningiomas y neurofibromas), y extradurales (sarcomas y metástasis) existe elevación de las proteínas del LCR mayor a 100 mg/dl con menos de 100 leucocitos/mm³. Los tumores pueden asociarse a síndrome de Froin si hay un bloqueo completo espinal. Los neurofibromas se asocian a presión elevada del LCR y papiledema secundarios al incremento en la resistencia al flujo del LCR por la alta concentración de proteínas. En ausencia de cáncer meníngeo, la glucosa en LCR puede ser normal.

ESTUDIOS DE ACTUALIDAD EN LCR

Dentro de los estudios generales realizados para diagnóstico en LCR, existen muy variados y sofisticados.

Smith y cols (282) estudiaron en el Rhesus macaques los efectos del sexo, edad, sitio de punción y contaminación sanguínea en la química del LCR. Tomaron en cuenta en ellos, proteínas, glucosa, electrolitos, y encontraron que el cociente de albúmina, IgG y el índice de IgG en LCR son determinados y difieren marcadamente en los Rhesus macaques y el humano, indicando que las propiedades y especificidad de la barrera hematoencefálica debe ser específica de especie.

Reiber y cols. (292), mencionan que el patológico incremento en las concentraciones de proteínas plasmáticas y del LCR en enf. neurológica, puede estar explicado cuantitativamente por una disminución en la tasa de flujo de LCR atribuido a su influencia bifuncional en la concentración proteica: reducción en el volumen de recambio como nuevo estado y un incremento molecular neto del flujo en el LCR sin cambio en los coeficientes de permeabilidad.

Foley y cols. (296), demuestran la hipótesis de que los productos sanguíneos intracelulares, particularmente hemoglobina contribuyen al vasoespasmo por compromiso directo de la función endotelial.

Con el objeto de perfeccionar las técnicas diagnósticas cada día y poder ofrecer terapéutica temprana en infecciones, se han realizado diversos estudios actuales interesantes.

Deivanayagam y cols. (297), evalúan las variables del estudio de LCR como diagnóstico para meningitis bacteriana, con un estudio sencillo y rápido, usando cambios morfológicos y bioquímicos en el LCR contra el standard de oro (cultivo de LCR) y el análisis de

aglutinación con latex. Se encontró en mejor nivel de corte del conteo celular para diagnóstico de meningitis bacteriana (300/mm³) basado en la curva ROC (receiver operating characteristic) como el punto de más eficacia. La conclusión es que se realiza un diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad.

Il'na y cols. (290), encontraron una relación entre la apariencia del LCR y los hallazgos bacterioscópicos, lo cual fue diagnóstica y pronósticamente significativo.

Mitta y cols. (291), tratan de evaluar la frecuencia de desarrollo de problema meníngeo posterior a la punción lumbar, demostrando que el desarrollo de infección o inflamación dural o aracnoidea después de punción lumbar es poco común y se considera como raro diagnóstico de exclusión.

De campos y cols. (294), concluyen que los factores pronósticos en LCR para infección (aspecto y citoquímico) correlacionan con los cultivos y bacteriológicos en la meningitis bacteriana.

Shian y cols. (283), estudian la Tb en el SNC en niños, encontrando en ellos pleocitosis en LCR de predominio linfocítico con hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia, así como disminución de la tasa de glucosa en LCR/sérica, siendo estas herramientas sensibles que apoyan el inicio temprano de terapia antituberculosa.

Kent y cols. (284), realizaron una revisión de 30 años de Tb meníngea, encontrando 58 casos que fueron identificados y estratificados a la etapa de la enfermedad, 4 murieron y 3 tuvieron secuelas neurológicas. Los corticoides administrados en 56 pacientes fueron relacionados con muy buena evolución comparativamente con los que no los recibieron.

Arsoy y cols. (287), estudiaron la importancia clínica de encontrar hongos en LCR en niños, demostrando que un resultado positivo en cultivo de hongos en LCR debe considerarse como significativo cuando tanto los hallazgos del citoquímico como la presencia de factores de riesgo asociados sugieran meningitis. Si se aíslan hongos en LCR y no existen factores de riesgo y los datos del citoquímico del LCR no son sugestivos, se consideran los cultivos sin significado (probable contaminación).

Dix y cols. (289), investigaron el valor diagnóstico de los cultivos de LCR para virus oportunistas de individuos infectados con VIH, demostrando que el cultivo del LCR para detectar virus oportunistas no es diagnóstico ni predictivo de enfermedad neurológica en estos enfermos, pero la presencia del virus en LCR puede ser indicador de disfunción inmunitaria en los HIV y predictivo de futuros desarrollos de cuentas anormales de CD4 y CD8.

Guffond y cols, (293), usan la reacción de cadena de polimerasa (PCR) para detectar virus de herpes simple en LCR. Esta PCR positiva tan tempranamente como el día después del inicio de la enfermedad, constituye el primer análisis positivo. La detección del virus del DNA por PCR es el método más específico, sensible y rápido para diagnóstico y terapéutica de encefalitis por virus del herpes simple.

Travlos y cols, (288) encontraron en estudios del LCR de pacientes con lesión de la médula espinal elevaciones en los leucocitos, lo cuál es mayor la primera semana posterior al trauma. La fórmula diferencial mostró predominio de linfocitos y después PMN, las proteínas estaban también elevadas.

Margenlander y cols, (295), demuestran que el estudio del LCR de pacientes con crisis convulsivas de causa desconocida y con demencia, está indicado, sin embargo, usualmente no es de ayuda para encontrar la causa de la demencia y en algunos casos tampoco la causa de las crisis convulsivas.

Greisen y cols, (285) realizaron pruebas con PCR de los genes rRNA 16s de la mayoría de especies bacterianas patógenas incluyendo las del LCR. Los estudios de patógenos del LCR y las pruebas contra DNA de arriba de 60 cepas diferentes indicaron que, con la excepción del estafilococo coagulasa negativo, las pruebas realizadas proveen la correcta identificación de especies bacterianas conocidas como encontradas en LCR.

Boeri y cols, (286), hacen estudio de Pseudotumor cerebri como un síndrome con etiologías muy variadas y difícil de diagnóstico que se hace por exclusión. La experiencia acumulada por estudios epidemiológicos, clínicos, neurorradiológicos y experimentales, explican por un lado al pseudotumor cerebri como "lentitud" en la presión venosa intracraneal con un consecuente incremento en el flujo cerebral y disminución de la absorción del LCR; y por otro lado, en el inicio de edema hipoosmolar o vasogénico. Los diferentes formas y extensión en que estos componentes participan en los aspectos clínicos depende de la etiología, pero el síndrome es siempre el mismo con variación en expresión clínica y patogénesis.

Anderson y cols, (297), mencionan un consenso del Comité Europeo de acción para Esclerosis múltiple donde consideran al método más sensible para detectar bandas oligoclonales de inmunoglobulina, el ISOELECTRIC FOCUSING, el cuál debe ser checado en sus técnicas anualmente usando estándares "ciegos" para 5 diferentes patrones séricos y en LCR. La medición de los sistemas combinados de Acs para sarampión, rubeola o varicela, podría representar un avance significativo para ofrecer alta sensibilidad en inflamación crónica contra aguda.

O B J E T I V O S

- CORROBORAR QUE LOS CAMBIOS EN LAS CARACTERISTICAS DEL CITOQUIMICO DE LOS LIQUIDOS CORPORALES (DERRAME PLEURAL, ASCITIS Y LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO SON CONFIABLES PARA DIAGNOSTICO DE INFECCION.

- Demostrar que los cambios en el citoquímico aunados a algunos aspectos clínicos en el estudio del paciente, aumentan la sensibilidad y especificidad para diagnóstico de infección.

- Realizar una revisión de la literatura sobre aspectos de fisiopatología, clínica y bioquímica para considerar diagnósticos diferenciales para infección de los líquidos corporales.

JUSTIFICACION DEL TRABAJO

Para corroborar que los cambios en el citoquímico de los líquidos corporales es confiable para diagnóstico de infección, en este estudio, se intenta demostrar, que con base en estudios sencillos y poco costosos de estos líquidos, puede hacerse diagnóstico de infección, y que la especificidad de este diagnóstico aumenta al considerar aspectos clínicos y estudios de laboratorio al alcance de cualquier hospital.

Existen criterios establecidos, demostrados por estudios serios en distintas poblaciones de América y Europa, que son confiables y han prevalecido a través del tiempo. Estos criterios se aplican en nuestro medio para corroborarlos y demostrar el aumento de su especificidad considerando aspectos clínicos.

Es importante también, hacer conciencia en los hospitales de la necesidad de realizar estudios completos que pueden aportar buenas técnicas diagnósticas y facilitar la terapéutica.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

DISEÑO DEL TRABAJO.- Se realizó un estudio transversal, de tipo observacional y comparativo para evaluar sensibilidad y especificidad del procedimiento.

Para ello, se revisaron las libretas de ingreso de pacientes a los servicios de Medicina Interna, Urgencias y Terapia Intensiva, del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de 1992 a 1994. De éstas, se tomaron en cuenta pacientes con diagnósticos de enfermedades hepáticas y abdominales con ascitis (cirrosis, enfermedades ginecológicas) y pacientes con problemas meníngeos y traumatizados de cráneo; los cuales tenían estudio citoquímico del líquido en cuestión, y además, Gram, BAAR, tinta china y cultivo. Algunos pacientes con sospecha de neoplasias tenían Papanicolau del líquido.

Los criterios de inclusión, portanto, fueron expedientes de pacientes con estudio de líquido (derrame pleural, ascitis o líquido cefalorraquídeo). Y los criterios de exclusión: expedientes de pacientes que no tenían Gram, BAAR, Tinta china o cultivo que corroborara infección.

En cuanto a los datos del citoquímico, se consideró la celularidad en mm³, y se clasificó en fórmula diferencial (linfocitos, neutrófilos, células neoplásicas y otras). La glucosa y las proteínas en mg/dl. Se consideró al Gram como positivo o negativo (presencia o no de bacterias), se anotó el germen implicado en el caso del cultivo, BAAR positivo en el caso de Tb y tinta china positiva en caso de infección por hongos.

En base a los datos de los estudios de los líquidos ya mencionados, y a los datos clínicos, de laboratorio y gabinete a consideraren el análisis de los expedientes; se elaboró un banco de datos que consideró estos aspectos y fue llenada una hoja con éstos datos para cada paciente, anotándose también el nombre, número de expediente, edad y diagnóstico.

Los aspectos clínicos considerados en los pacientes fueron: factores de riesgo, infecciones por contiguidad y datos clínicos de la enfermedad de base: en pacientes con derrame pleural: dolor torácico, fiebre, taquicardia, tos, polipnea, estertores, síndromes pleurales a la exploración. En los pacientes con ascitis: dolor abdominal, alteraciones en el tránsito intestinal, taquicardia, fiebre, hiperestesia, hiperbaralgia y rigidez muscular. En los pacientes con patología neurológica (LCR): signos meníngeos, focalización neurológica, cefalea, alteración de pares craneales, fiebre y taquicardia.

En cuanto a los datos de laboratorio, se consideraron biometría hemática y química

sanguínea (glucosa, urea y creatinina), proteínas totales y electrolitos séricos. Se realizaron en algunos pacientes: ultrasonido abdominal, tele de tórax en todos los que tenían derrame pleural y TACC en algunos pacientes con patología neurológica.

Todos los estudios fueron realizados en el laboratorio y gabinete de nuestro Hospital.

Los datos recabados fueron vaciados en hojas de trabajo para su análisis posterior, considerando en ellas, todos y cada uno de los aspectos incluidos en el banco de datos.

Para considerar a un citoquímico como sugestivo de infección, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos:

En pacientes con derrame pleural: proteínas en líquido pleural mayores a 2.6 grs/dl. Se analizó de acuerdo a uno de los criterios de Light, la tasa de proteínas en líquido/séricas, considerando exudados a los que tienen tasa mayor a 0.5).

Dentro de los criterios de Light, se considera a la DHL, sin embargo, en este trabajo no se tomó en cuenta por no contar con el recurso en algunos casos, y porque no se realiza de rutina en los estudios de líquido en nuestro laboratorio.

En cuanto a la glucosa, se tomó en cuenta la cifra menor a 50 mg/dl en líquido. La tasa en líquido/sérica no fue considerada debido a que la muestra de glucosa sérica no fue tomada estrictamente en el momento de la toma de la muestra del líquido pleural y en algunos casos, ni siquiera el mismo día.

El pH no fue considerado por no ser reportado en todas las muestras de citoquímico.

La celularidad total se consideró como mayor a 2000 con predominio de neutrófilos, y en el caso de Tb, de linfocitos, y se consideró que una pleocitosis mayor a 200 con más de 25% de linfocitos, sugiere infección por tuberculosis.

En líquido de ascitis, para considerar un citoquímico sugestivo de infección, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos:

Proteínas en líquido mayores a 3.5 grs/dl.

De acuerdo a los criterios de Light; tasa proteínas en líquido/séricas mayor a 0.5. No se tomó en cuenta la DHL por no realizarse de rutina en líquido de ascitis.

Con respecto del valor de la glucosa, se consideraron cifras menores a 60 mg/dl de líquido. La tasa glucosa en líquido/sérica no fue determinada porque las glicemias que aparecen en el expediente, no se especifica si fueron tomadas simultáneamente con la toma de la muestra del líquido de ascitis. Algunas de ellas, ni siquiera el mismo día.

El pH no fue considerado por no estar reportado en todos los citoquímicos.

La celularidad total se consideró como mayor a 100 con predominio de neutrófilos

o en caso de BAAR, de linfocitos.

Para considerar un citoquímico sugestivo de infección en líquido cefalorraquídeo, se consideraron los siguientes aspectos:

Proteínas mayores a 100 mg/dl.

Glucosa menor a 50 mg/dl y

Celularidad mayor a 100 con neutrófilos mayores a 40%.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Con respecto de los parámetros clínicos y de laboratorio, se consideró a: los factores de riesgo, enfermedades concomitantes asociadas, punciones previas realizadas, síntomas y signos sugestivos de alteración. En cuanto al laboratorio, se tomó en cuenta a la leucocitosis mayor a 10,000 y la bandemia mayor a 5%. La fiebre se consideró como mayor a 38 grados y taquicardia mayor a 100 x'.

El tipo de análisis utilizado fueron las tablas de concordancia, considerando a los pacientes infectados como verdaderos positivos (los que tenían citoquímico positivo y cultivo, BAAR, Gram o tinta china positivo), los pacientes falsos positivos o sugestivos, a los que tenían citoquímico sugestivo (positivo) y cultivo, Gram, BAAR y tinta china negativos. Falsos negativos a los que tenían citoquímico negativo y cultivo, BAAR o tinta china positivo y finalmente, verdaderos negativos, a los que tenían citoquímico negativo y cultivo, BAAR o tinta china negativos. Con el fin de determinar sensibilidad y especificidad de los estudios.

RESULTADOS

Fueron en total 786 expedientes y de ellos se seleccionaron únicamente los pacientes con citoquímico, cultivo, BAAR, gram y tinta china de líquidos corporales (derrame pleural, ascitis, LCR), encontrando un total de 188 expedientes. De ellos fueron excluidos 118 por carecer de cultivo, BAAR, Gram o tinta china del líquido que pudieran corroborar el diagnóstico de infección.

En total se tomaron en cuenta los expedientes de 71 pacientes; 19 de derrame pleural, 20 de ascitis y 32 de líquido cefalorraquídeo.

El promedio de los pacientes fue de 43.32 años de edad. En cuanto al sexo, predominó en hombres con 5.2 en el estudio de LCR, ya que la mayoría eran traumatizados de cráneo. En ascitis y derrame pleural no hubo predominio de sexo.

Con respecto del LIQUIDO PLEURAL, se encontraron como factores de riesgo a la desnutrición con sensibilidad del 100%, pero especificidad del 15%, uno de los infectados presentó infección por contiguidad, 1 era traumatizado y 4 alcohólicos.

Todos los pacientes, tanto infectados como no infectados, presentaron polipnea, alteraciones ventilatorias y síndromes pleurales.

Los resultados relevantes fueron (ver tablas 1 y 4): presencia de disnea en infectados con sensibilidad del 80% y especificidad del 35%. La tos con sensibilidad del 100%, pero especificidad de cero. La expectoración mucopurulenta tuvo una sensibilidad del 60% pero su especificidad fue del 79%. La temperatura mayor a 37.5 grados se presentó con sensibilidad del 100% y especificidad del 57%. La taquicardia con sensibilidad del 100% y especificidad del 35%.

La hemoglobina menor a 13 se presentó en un infectado, pero tuvo especificidad del 78%.

Los leucocitos mayores a 10,000 se presentaron con sensibilidad del 80% y especificidad del 64%. La neutrofilia mayor o igual a 60 con sensibilidad del 100% y especificidad del 21%. La bandemia mayor a 5 tuvo sensibilidad del 80% y especificidad del 50%.

La albúmina sérica menor a 3.0 se presentó en todos los infectados, con sensibilidad del 100% y especificidad del 35%.

En el citoquímico la celularidad mayor de 2000 tuvo una sensibilidad del 80% con especificidad del 50%. El BAAR tuvo celularidad menor de 2000.

Los neutrófilos en líquido pleural mayores a 50% tuvieron sensibilidad del 80% y especificidad del 86%, los linfocitos mayores a 50% (que se presentaron en el caso de BAAR +), tuvieron una sensibilidad baja, pero especificidad del 79%. La glucosa menor o igual a 50 mg/dl tuvo sensibilidad del 80% y especificidad del 50%. Las proteínas séricas mayores o iguales a 2.6 tuvieron sensibilidad del 100% y especificidad del 50% y la relación proteínas en líquido/séricas mayor a 0.5 tuvieron sensibilidad del 80% y especificidad del 57%, el caso con relación menor a 0.5 fue el BAAR +.

Los estudios de expectoración no fueron de ayuda diagnóstica para infección en derrame pleural, y los hallazgos radiológicos no reportaron beneficio para diagnóstico de infección. El líquido de ASCITIS se encontró como factor de riesgo a la desnutrición con sensibilidad del 85% y especificidad del 15%. En relación a los infectados, uno tenía Diabetes Mellitus, otro infecciones sistemáticas y 3 de ellos alcoholismo.

Todos los pacientes, infectados o no, presentaron dolor, de intensidad variable. En los 7 infectados se presentaron alteraciones del tránsito intestinal con sensibilidad del 100% y especificidad del 61%, el meteorismo tuvo la misma sensibilidad y especificidad.

La hemoglobina menor a 13 y la albúmina sérica menor a 3.0, tuvieron ambas, sensibilidad del 100%, y especificidad del 15%.

Los resultados relevantes en ascitis con datos sugestivos de infección fueron, además de los ya mencionados, los siguientes (ver tablas 2 y 5).

Temperatura mayor a 37.6 con sensibilidad del 86% y especificidad del 62%. Leucocitosis mayor a 10,000 que tuvo especificidad del 92% y sensibilidad del 28% y leucopenia menor a 5000 con sensibilidad del 42% y especificidad del 76%. Los linfocitos mayores o iguales a 25% tuvieron especificidad del 76% y sensibilidad del 57%. La albúmina y hemoglobina fueron ya mencionadas.

En el citoquímico: la celularidad mayor a 100, tuvo sensibilidad del 86% con especificidad del 30%. Los neutrófilos mayores a 40% presentaron especificidad del 84% y sensibilidad del 57%. La glucosa en líquido menor o igual a 60 mg/dl tuvo especificidad del 92% y sensibilidad del 71%. Las proteínas mayores a 2.8 tuvieron sensibilidad del 100% y especificidad del 85%. La relación proteínas en líquidos/séricas, tuvo especificidad del 92% y sensibilidad del 71%.

En el Líquido Cefalorraquídeo los factores de riesgo encontrados fueron SIDA en un paciente infectado, traumatismo en 7 infectados, desnutrición en 4 y alcoholismo en 6 pacientes. Dos pacientes tenían punciones previas y hubieron dos casos de cirugía de cráneo y uno de válvula de Pudenz.

El 66% de los pacientes se encontraron inconcientes y un 54% tenían otras alteraciones mentales.

Los resultados relevantes encontrados fueron (ver tablas 3 y 6):

Los signos meníngeos se presentaron con sensibilidad del 83% y especificidad del 25%. La temperatura mayor de 38 grados tuvo sensibilidad del 67% y especificidad del 75%. La taquicardia mayor a 100 tuvo sensibilidad del 75%. Los leucocitos mayores a 10,000 tuvieron sensibilidad del 75%. En el citológico, la celularidad mayor a 500 tuvo sensibilidad del 83% y especificidad del 35%. Los neutrófilos en líquido mayores o iguales a 40% tuvieron especificidad del 95%. Las proteínas mayores o iguales a 100 tuvieron una sensibilidad del 92% y una especificidad del 35%.

TABLA 1

DERRAME PLEURAL

19 CASOS

FACTORES DE RIESGO	INFECTADOS 5	NO INFECTADOS 14
A.- Diabetes Mellitus (2)	0	2
B.- Insuficiencia Renal Crónica (0)	0	0
C.- Insuficiencia Hepático Crónica (2)	1	1
D.- SIDA (0)	0	0
E.- Neoplasias (2)	0	2
F.- Traumatismo (4)	1	3
G.- Infecciones sistémicas (1)	0	1
H.- Desnutrición (16)	5	11
I.- Alcoholismo (8)	4	4
	INFECTADOS	NO INFECTADOS
Infecciones por contigüidad (1)	1	0
Punciones (2)	0	2
CLINICOS (Interrogatorios)		
Dolor (19)		
Leve (0)	0	0
Moderado (7)	2	5
Intenso (12)	3	9
Duración < 6 horas (7)	1	6
7 a 24 horas (5)	0	5
> 24 horas (7)	4	3
Díscnea (13)	4	9
Tos (19)	5	14
Expectoración (17)		
Hialina (5)	1	4
Mucopurulenta (6)	3	3
Hemoptoica (6)	1 (BAAR +)	5
EXPLORACION FISICA		
a) Polipnea (19)	5	14
b) Estertores (19)	5	14
c) Alteraciones ventilatorias (19)	5	14
Síndrome pleurales (19)		
Condensac (6)	2	4
Interposic. Pleu (13)	3	10
Fiebre mayor a 37.5 grados (11)	5	6
Taquicardia (mayor a 100x') (14)	5	9

TABLA 2

A S C I T I S

20 CASOS

FACTORES DE RIESGO	INFECTADOS 7	NO INFECTADOS 13
A.- Diabetes Mellitus (4)	1	3
B.- Insuficiencia Renal Crónica (0)	0	0
C.- Insuficiencia Hepática (6)	0	6
D.- SIDA (0)	0	0
E.- Neoplasias (0)	0	0
F.- Traumatismo (0)	0	0
G.- Infecciones sistémicas (1)	1	0
H.- Desnutrición (17)	6	11
I.- Alcohollismo (12)	3	9
Infecciones por contigüidad (2)	2	0
Punciones previas (6)	3	3
CLÍNICOS (INTERROGATORIO)	INFECTADOS	NO INFECTADOS
Dolor (17)	1	2
Leve (3)		
Moderado (4)	0	4
Intenso (10)	5	5
Duración < 6 Horas (3)	1	2
7 a 24 Horas (2)	1	1
> 24 Horas (12)	5	7
Meteorismo (16)	7	9
Alteraciones del Tránsito Intest (15)	7	8
EXPLORACION FISICA		
Rebote (17)	5	12
Rigidez (3)	3	2
Hiperestesia (16)	7	9
Hiperbaralgesia (16)	7	9
Fiebre mayor o igual a 37.6 grados (12)	6	6
Taquicardia (mayor o igual 100x') (12)	5	7
LABORATORIO		
Hemoglobina < 13 (18)	7	11
Leucocitos > 10,000 (3)	2	1
< 5,000 (6)	3	3
Bandemia > 5% (10)	5	5

TABLA 3

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

32 CASOS

FACTORES DE RIESGO	INFECTADOS 12	NO INFECTADOS 20
A.- Diabetes Mellitus (2)	0	2
B.- Insuficiencia Renal Crónica (0)	0	0
C.- Insuficiencia Hepática (0)	0	0
D.- SIDA (1)	1	0
E.- Neoplasias (0)	0	0
F.- Traumatismo (21)	7	14
G.- Infecciones sistémicas (1)	1	0
H.- Desnutrición (10)	4	6
I.- Alcoholismo (18)	6	12
Infecciones por contigüidad (0)	0	0
Punciones previas (3)	2	1
Cirugía de cráneo o TCE abierto (6)	2	4
Válvula de Pudenz (1)	1	0
CLINICOS (INTERROGATORIO)	INFECTADOS 12	NO INFECTADOS 20
Cefalea (10) Leve (1)	0	1
Moderado (3)	2	1
Intensa (6)	2	4
Duración > 24 Horas (1)	0	1
< 24 Horas (9)	4	5
Inconiente (21)	8	13
Alteraciones mentales (17)	10	7
Crisis convulsivas (14)	7	7
EXPLORACION FISICA		
Signos meníngeos rigidez de Nuca (25)	10	15
Kernig (7)	4	3
Brudzinski (5)	2	3
Fiebre mayor a 38 grados (13)	8	5
Taquicardia (> 100x') (21)	9	12
LABORATORIO		
Hemoglobina < 13 (13)	5	8
Leucocitos > 10.000 (24)	9	15
Glucemia > 120 (12)	1	11
Proteínas (albúmina) < 3.0 (17)	8	9

TABLA 4
DERRAME PLEURAL RESULTADOS RELEVANTES

ASPECTOS CLINICOS	INFECTADOS 8	NO INFECTADOS 14	Sensibilidad y Especificidad
Dianea (13)	4	9	Sensibilidad 80% Especificidad 35%
Tos (19)	5	14	Sensibilidad 100% Especificidad 0
Expectoración Mucopurulenta (6)	3	3	Sensibilidad 60% Especificidad 78%
Temperatura mayor a 37.5 grados (11)	5	6	Sensibilidad 100% Especificidad 57%
Taquicardia (mayor a 100x') (14)	5	9	Sensibilidad 100% Especificidad 35%
LABORATORIO	INFECTADOS	NO INFECTADOS	
Hemoglobina menor de 13 grs (4)	1	3	Sensibilidad 20% Especificidad 78%
Leucocitos mayores a 10,000 (9)	4	5	Sensibilidad 80% Especificidad 64%
Neutrófilos mayores o iguales a 60 (17)	5	12	Sensibilidad 100% Especificidad 21%
Bandemia mayor a 5% (11)	4	7	Sensibilidad 80% Especificidad 50%
Albúmina menor de 3.0 (14)	5	9	Sensibilidad 100% Especificidad 35%
CITOQUIMICO	INFECTADOS	NO INFECTADOS	
Celularidad mayor a 2000 (11)	4	7	Sensibilidad 80% Especificidad 50%
Neutrófilos mayores a 50% (6)	4	2	Sensibilidad 80% Especificidad 88%
Linfocitos mayores a 50% (4)	1	3	Sensibilidad 20% Especificidad 79%
Glucosa menor o igual a 50 (11)	4	7	Sensibilidad 80% Especificidad 55%
Proteínas en líquido mayores o iguales a 2.6 gr/dl (12)	5	7	Sensibilidad 100% Especificidad 50%
Relación proteínas líquido/séricas mayor a 0.5 (10)	4	6	Sensibilidad 80% Especificidad 57%

TABLA 5

ASCITIS
Resultados Relevantes

FACTORES DE RIESGO	INFECTADOS 7	NO INFECTADOS 13	Sensibilidad y Especificidad
Desnutrición (17)	6	11	Sensibilidad 85% Especificidad 15%
CLINICOS	INFECTADOS	NO INFECTADOS	
Fiebre mayor a 37.6 grados (12)	6	6	Sensibilidad 66% Especificidad 62%
LABORATORIO	INFECTADOS	NO INFECTADOS	
Hemoglobina menor a 13 (18)	7	11	Sensibilidad 100% Especificidad 15%
Leucocitos mayores a 10,000 (3)	2	1	Sensibilidad 28% Especificidad 92%
Leucocitos menores a 5,000 (6)	3	3	Sensibilidad 42% Especificidad 76%
Linfocitos mayores a 25% (7)	4	3	Sensibilidad 57% Especificidad 76%
Albumina menor a 3 grs (18)	7	11	Sensibilidad 100% Especificidad 15%
CITOQUIMICO	INFECTADOS	NO INFECTADOS	
Cellularidad mayor a 100 (15)	6	9	Sensibilidad 66% Especificidad 30%
Neutrófilos mayores a 40%(6)	4	2	Sensibilidad 57% Especificidad 84%
Glucosa menor o igual a 60 (6)	5	1	Sensibilidad 71% Especificidad 92%
Proteínas mayores o iguales a 2.6 gr/dl (9)	7	2	Sensibilidad 100% Especificidad 84%
Relación proteínas en líquido/ser mayor a 0.5 (6)	5	1	Sensibilidad 71% Especificidad 92%

TABLA 6

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO
Resultados Relevantes

CLINICOR	INFECTADOS 12	NO INFECTADOS 20	Sensibilidad y Especificidad
Signos Meningeos (25)	10	15	Sensibilidad 83% Especificidad 25%
Fiebre mayor a 38 grados (13)	8	5	Sensibilidad 67% Especificidad 75%
Taquicardia mayor a 100 x' (21)	9	12	Sensibilidad 75% Especificidad 40%
LABORATORIO	INFECTADOS	NO INFECTADOS	
Leucocitos mayores a 10,000 (24)	9	15	Sensibilidad 75% Especificidad 25%
CITOQUIMICOR	INFECTADOS	NO INFECTADOS	
Celularidad mayor a 500 (23)	10	13	Sensibilidad 83% Especificidad 35%
Neutrófilos mayores o iguales a 40% (6)	5	1	Sensibilidad 40% Especificidad 95%
Proteínas mayores o iguales a 100 (24)	11	13	Sensibilidad 92% Especificidad 35%

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

De acuerdo con este trabajo, para considerar un líquido como sugestivo de infección, deben tomarse en cuenta los siguientes datos:

En Líquido pleural celularidad mayor a 2000/mm³. Neutrófilos en líquido pleural mayores a 50% que tienen alta sensibilidad y especificidad. Los linfocitos mayores a 50% que sugieren infección por BAAR, con especificidad alta. Glucosa menor o igual a 50% en líquido, y proteínas mayores o iguales a 2.6 con relación proteínas en líquido/séricas mayor a 0.5. Estos datos del citioquímico aunados a datos clínicos como fiebre mayor a 37.6 grados, expectoración mucopurulenta y taquicardia; así como de laboratorio: leucocitosis mayor a 10,000 anemia (hemoglobina menor a 13) y neutrofilia mayor o igual a 60% como bandemia mayor al 5%, aumenta la sensibilidad y especificidad para diagnóstico de infección. La albúmina sérica menor a 3, se presentó en todos los infectados, y esto aunado a los datos clínicos de desnutrición con sensibilidad alta, sugiere que los pacientes infectados, en su mayoría están desnutridos. Con respecto a los datos de la celularidad del citioquímico de derrame pleural el BAAR tuvo celularidad menor a 2000; si se hubiera considerado como punto de corte celularidad mayor a 500, la sensibilidad subiría al 100%, aunque bajaría la especificidad.

Otras consideraciones con respecto del BAAR positivo, que son de interés para mencionar, implican el hecho de que excepto por las proteínas en el líquido pleural, el resto de los valores fueron discordantes al compararlos con los de infección bacteriana (la relación proteínas en líquido/séricas menores a 0.5, los linfocitos mayores a 50%, la expectoración hemoptoica y no purulenta). En cuanto a los datos clínicos en general, si hubo correlación con los casos de infección bacteriana.

En líquido de ascitis, los factores para considerarlo como sugestivo de infección son: En citioquímico: Celularidad mayor a 100, neutrófilos mayores a 40%, glucosa menor o igual a 60 mg/dl, proteínas mayores o iguales a 2.8 con relación proteínas en líquido/séricas mayor a 0.5. Esto aunado a datos clínicos como taquicardia y alteraciones del tránsito intestinal, así como meteorismo; y datos de laboratorio como anemia, hipalbuminemia, leucocitosis mayor a 10000, leucopenia menor a 5,000, linfocitos mayores al 25% ayudan a aumentar la sensibilidad y especificidad para diagnóstico de infección. Al igual que en el derrame pleural, la desnutrición tuvo una sensibilidad del 85% en los infectados, lo que además, aunado a la albúmina sérica menor de 3 corrobora la presencia de alteraciones del estado nutricional en los infectados.

En Líquido cefalorraquídeo los factores para considerarlo como sugestivo de infección son : En citoquímico celularidad mayor a 500 con neutrófilos mayores o iguales a 40% y proteínas mayores o iguales a 100. Aunado esto a estudios de laboratorio como leucocitosis mayor a 10,000 y a datos clínicos como son los signos meníngeos, la temperatura mayor a los 38 grados y la taquicardia; aumentan la sensibilidad y especificidad diagnóstica para infección. La glucosa en LCR en este estudio no tuvo significancia para diagnóstico de infección, en contraposición con lo reportado en la literatura y hubiera sido ideal hacer la determinación de la tasa en líquido/sérica, la cuál probablemente tendría mayor utilidad diagnóstica.

Solamente 2 casos de 6 con cirugía de cráneo o trauma abierto tuvieron infección, y el caso de la válvula de Pudenz estuvo infectado; sin embargo, fueron escasos y por tanto considerados insuficientes para hacer deducciones.

El caso de pacientes con SIDA tuvo diferentes datos que el resto de los infectados: una celularidad menor a la considerada para diagnóstico de infección, prácticamente nula respuesta leucocitaria, proteínas menores a 100 y glucosa baja. Estas alteraciones, probablemente en relación a su problema inmunológico que impide desarrollar respuestas normales a los procesos infecciosos. Cabe aclarar que, además de la Tinta China positiva, el diagnóstico de criptococcosis se confirmó por la presencia de estos microorganismos en el cerebro a través de la autopsia.

Hubiera sido ideal, en los 3 tipos de líquidos, hacer determinación de glucosa en suero simultánea con la del líquido en cuestión, como ya he mencionado, para determinar la tasa glucosa en líquido/sérica que ha demostrado ser de utilidad en estudios previos. Igualmente, para completar los criterios de Light que han demostrado ser poco costosos y confiables, debe determinarse la DHL en ascitis y líquido pleural así como su tasa líquido/sérica que nos auxiliaría más para corroborar su validez y confiabilidad diagnóstica, que no pudo corroborarse en este estudio.

La celularidad tuvo que considerarse como un factor importante en los estudios, sin embargo, es importante obtener resultados numéricos exactos, ya que los reportes de "incontables" pueden ocasionar errores de apreciación y falta de definición adecuada de esta variable.

Los datos proporcionados por los estudios de Gabinete: ultrasonido, tórax y TACC, fueron en general inespecíficos y de poca ayuda para diagnóstico de infección. En ninguno de los líquidos, al hacer correlación clínica, el dolor tuvo valor para diagnóstico

de infección, ya que las patologías que producen derrames o alteraciones en los líquidos son muy variadas, y la presencia de dolor puede o no relacionarse con la infección.

El hecho de haber encontrado a la hemoglobina menor a 13 con sensibilidad del 100% en los infectados puede constituir un sesgo, ya que al parecer esta es una característica de la población que acude al hospital. Hubiera requerido un grupo control de población del hospital sin infección de líquidos corporales para valorar en ellos las cifras de hemoglobina. En la consideración de las características de los diferentes líquidos, hubieron datos que no pudieron definirse o determinarse por las siguientes razones:

1) El hecho de haber revisado más de 700 expedientes y de ellos, poder incluir para el estudio únicamente el 10% porque el resto carecía de estudios completos, ya sea por no tener reactivos para ciertos estudios, o porque los estudios no fueron solicitados; lo que obliga a concientizar a todos los médicos de los hospitales, empezando por los internos en formación, de la utilidad de realizar estudios completos de los líquidos corporales, lo cuál puede precisar el diagnóstico en la mayoría de los casos y aclarar éste en casos difíciles.

2) Otro hecho importante es que se trata de estudios retrospectivos, donde la información que puede obtenerse de los expedientes está ya determinada y en general no aparece toda la requerida para un estudio, lo que obliga a realizar más estudios prospectivos en los que pueda llevarse un control real de lo que se solicita y se pueda precisar el interrogatorio clínico y dirigir a lo que interesa para el estudio.

Los puntos de corte para definir los distintos parámetros de los líquidos, fueron determinados en este trabajo en general coinciden con lo reportado en la literatura y corroboran la utilidad diagnóstica.

Se concluye con estos estudios, que los valores del citoquímico y los cambios en sus características sí son confiables para diagnóstico de infección de los líquidos corporales, y puede existir aumento de la sensibilidad y especificidad al considerar también algunos datos clínicos.

Esto indica que, con estudios sencillos y poco costosos, puede realizarse diagnóstico de infección en líquidos corporales, para inicio de terapéuticas tempranas; sin embargo, es importante crear conciencia en los médicos de la importancia de la realización de estudios completos para obtener su valor real en diagnóstico y lograr beneficio en el paciente a través de terapéuticas tempranas.

REFERENCIAS

- 1) Muller I R., Crónica de la Medicina; Tercera Edición, Editorial plaza and Jones editores. Barcelona.1994. Tomos I a VIII.
- 2) Ganong, W; **PHYSIOLOGY**; Lange Medical Book, Editor Giesman, 14 ava. edición 1985.
- 3) Villalobos J,J Gastroenterología. 1ra. edición. Editorial Mendez Ctee. México D.F. 1986. II tomos.
- 4) Harrison, Principios de Medicina Interna; 13ava. edición, editorial Interamericana 1994, II tomos.
- 5) Wood, **NEUROSURGERY**; 2da edición, Editorial Lange. Tomos I y II.
- 6) Guyton., Fisiología Médica; 3ra edición, Editorial Interamericana 1986.
- 7) Chusdi; **NEUROANATOMIA CORRELATIVA Y NEUROLOGIA FUNCIONAL: 2DA EDICION**, Editorial Manual Moderno 1990.
- 8) Sahn, S, **THE PLEURA**,Am Rev of Resp Diseases 1968; 138: 184-234.
- 9) Agostoni E, D'Angelo. Thickness and pressure of the pleural liquid at various heights with various hydrothoraces. *Respir Physiol* 1969; 6:330-42.
- 10) Staub NC, Transport trough the pleura; 1985; 169-93. The pleura on Healt.
- 11) Agostoni E, Mechanics of the pleural space; *Physiol Rev* 1972;52;128.
- 12) Stauffer JL, Cellular content of the normal rabbit plural space; *Acta Cytol* 1978;22:570-4.
- 13) Mc Laughlin RF, Study of the subross pulmonary anatomy in various animals *Am Jour of Anat* 1961; 108:149-65.
- 14) Mc Laughlin RF Bronchial Artery distribution in various animals and humans 1963; 128:577-8.
- 15) Miller Ws. **The Lung**, 2nd. edition. Springfield, IL Charles Thomas, 1947; 89-118.
- 16) Naigaiishi C. Functional anatomy and histology of the lung. Baltimore Univ Park Press, 1972; 79-179.
- 17) Nagel W. Study of the permeability of the dog mesentery. *Eur J Clin Invest* 1970; 1:149-54.
- 18) Landis EM, Exchange of substances through the capillary walls, American fisiological society, 1963;961-1034.
- 19) Mellins RB Effect of sistemic and pulmonary venous hipertension on pleural and pericardial fluid accumulation. *Appl Physiol* 1970;29:564-9
- 20) Fabel H, Reabsorption of nitrogen, oxygen and carbon dioxide in pleural tissue; *Respiration* 1972; 29:229-33.
- 21) Rudikoff JC Early detection of pleural Fluid. *Chest* 1980; 77:109-11.
- 22) Pennes DR, Chest Wall invasion by lung cancer. *A. J. R.* 1985;144-507.
- 23) Collins TR Sahn SA; Thoracocentesis:complications, ptiert experience and diagnostic value. *Chest* 1987; 91:817-22
- 24) Sahn SA, Pleural fluid análisis: narrowing the differential diagnosis *Semin Resp Med* 1987;9:22-9.
- 25) Good JT the diagnostic value of pleural fluid pH. *Chest* 1980; 78:55-9
- 26) Light RW; Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973; 225:257-9
- 27) Brandstetter RD Hipoxemia after thorococentesis: a predictable and treatable condition. *JAMA* 1959; 242:1060-61.
- 28) Estenne M Mechanism of dyspnea after thoracocentesis in patients with large pleural effusions. *Am Jour Med* 1983; 74:813-9.
- 29) Light RW, Jenkinson observations on pleural fluid pressure as fluid is withdraw during thoracocentesis. *Am Rev of Resp, Diseases* 1980; 121:799-804
- 30) Pillay VKG, Total proteins in serous fluid i cardiac failure; *S Afr Med J* 1965; 39:142-3.
- 31) Chernow B, Carcinomatosis involvement of the pleura: análisis of 96 patients. *Am Jour Med* 1977; 63:695-702.
- 32) Sahn SA Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, pronostic and therapeutic implications. *Ann intern Med* 1988;108:345-9.
- 33) Adelman M, Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am Jour Med* 1984; 77:915-20.
- 34) Light, RW Cells in pleural fluid, their value in diferential diagnosis *Arch Intern Med* 1973; 132:854-60.

- 35) Yam, LT, Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions. *Ann Intern Med* 1967; 66:972-82.
- 36) Chusid EL, Sarcoidosis of the pleura. *Ann Intern Med* 1974;81:190-4.
- 37) Mattson, SB, Monosymptomatic exudative pericystitis in persons exposed to asbestos dust. *Scand J Respir Dis* 1975; 56:263-72.
- 38) Springs, AI, Absence of mesothelial cells from tuberculosis pleural effusions. *Thorax* 1968; 15:169-71.
- 39) Springs, AI, The cytology of effusions, 2nd ed, New York: Grune and Stratton 1968.
- 40) Sahn, SA, Pathogenesis and clinical features of diseases associated with a low pleural fluid glucose. New York, Marcel Dekker 1985; 267-85.
- 41) Sahn, SA, Pleural fluid pH in the normal state and in diseases affecting the pleural space. New York, Marcel Dekker 1985; 253-66.
- 42) Potts DE, Pleural fluid pH in parapneumonic effusions. *Chest* 1976;70: 328-31.
- 43) Light RW, Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980; 69:985-8.
- 44) Sherr HP, Origin of pleural fluid amylase in esophageal rupture. *Ann Intern Med* 1972;76:985-6.
- 45) Ende N, Studies of amylase activity in pleural effusions and ascites. *Cancer* 1960; 13; 263-7.
- 46) Petterson T, Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases. *Thorax* 1962; 37:354-61.
- 47) Johnson JR, Paragonimiasis in the United States: A report of nine cases in Hmong immigrants. *Chest* 1982;82:168-71.
- 48) Halla JT, Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions *Ann Intern Med* 1980;92:748-52.
- 49) Good JT, Lupus pleuritis; clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibody titers. *Chest* 1983; 84:714-18.
- 50) Hunder GC, Pleural fluid complement in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1972;76:357-62.
- 51) Staats BA, The lipoprotein profile of chylous and non chylous pleural effusions. *Myor Clin Proc* 1980;55:700-4.
- 52) Grunze H, The comparative diagnostic accuracy, efficiency and specificity of cytologic technique used in the diagnosis of malignant neoplasms in serous effusions of the pleural and pericardial cavities. *Acta Cytol* 1964;8:150-64.
- 53) Sahn SA Malignant pleural effusions. *Semin Respir med* 1987; 9:43-53.
- 54) Johnson WD, The cytological diagnosis of cancer in serous effusions. *Acta Cytol* 1966; 10:161-72.
- 55) Djou JY, Lymphocytes forming rosettes with sheep erythrocytes in metastatic PLEURAL effusions, *J Natl Can Inst* 1976;56:1051-2.
- 56) Petterson T, T and lymphocytes in pleural effusions. *Chest* 1978; 73:49-51.
- 57) Petterson T, Cellular immunity. New York: Marcel Dekker 1985;329-45.
- 58) Husby G, Tissue T and B cell infiltration of primary of pleural effusions. *J Clin Invest* 1976; 57:1471-82.
- 59) Yamagishi K, Relation between cell composition of pleural effusions in patients with pulmonary carcinomas and their clinical courses. *Acta Cytol* 1981;25:108-10.
- 60) Patterson T, Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta med Scand* 1982; 211:45-50.
- 61) Klockars M, Pleural fluid lysozyme in human disease. *JAMA* 1958; 167:1106.
- 62) Bedford DE, Hydrothorax in heart failure. *Brit Heart J* 1941;3:93-111.
- 63) Wiener K JP, Relationship of pleural effusions to pulmonary hemodynamics in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:1253-6.
- 64) Pillay VKG Total proteins in serous fluids in cardiac failure. *S Afr MED* 1965;39:142-3.
- 65) Spicer AJ, Recurring pleural effusion in congestive heart failure treated by pleurodesis. *Irish Med Assoc* 1969;62:177-8.
- 66) Liebreman FL, TB. Pathogenesis and treatment of hydrothorax complicating cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med*, 1966;64:341-51.

- 67) Johnson RF, Hepatic hydrothorax; studies to determine the of the fluid and report of 13 cases. *Ann Intern Med* 1964;61:385-401.
- 68) Falchuk KR, Teatracycline induced pleural symphysis for recurrent hydrothorax complicating cirrhosis. *Gastroenterology* 1977;72:319-21.
- 69) Rudnick MR, Acute massive hydrothorax complicating dialysis. Reprint of 2 cases and a review of the literature. *Clin Nephrol* 1979 1979; 12:38-44.
- 70) Townsend R, Hydrothorax in a patient receiving continuous amulatory peritoneal dialysis. *Arch Intern Med* 1982; 142:1571-2.
- 71) Adam WR, Hydrothorax with peritoneal dialysis: Radionuclid detection of a pleuroperitoneal connection. *Aust N Z Med* 1980;10:330-2.
- 72) Stark DD, Biochemical features of urinothorax. *Arch Intern Med* 1982;142:1509.
- 73) Carcillo J, Urinothorax as a manifestation of nondilated obstructive uropathy following renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1985 5:211-13.
- 74) Cavina C, Radiological aspect of pleural effusions in medical nephropaty in children. *Ann Radiol Diagn* 1958;31:163-202.
- 75) Viganò D'Angelo, Protein S deficiency occurs in the nephrotic syndrome: A new approach to treatment. *JAMA* 1974; 230: 587-8.
- 76) Light RW, Incidence and significance of pleural effusion after abdominal surgery. *Chest* 1976;69:621-6.
- 77) Good JT, Superior vena cava syndrome as a cause of pleural effusion. *Am Rev Respir Dis*, 225; 246-247, 1982.
- 78) Taryle DA, The incidence and clinical correlates of para pneumonic effusions in pneumococcal pneumonia. *Chest* 1978;74:170-3.
- 79) Bartlett JG, Bacteriology of empyema. *Lancet* 1974; 1:338-40.
- 80) Varkey B, Empyema thoracis during a ten year period. *Arch Intern Med* 1981;141:1771-6.
- 81) Coonrod JD, Wilson Etiologic diagnosis of intrapleural empyema by counter immunoelectroforesis. *Am rev Resp Dis* 1976;113:637-41.
- 82) Landay MJ, Anaerobic pleural and pulmonary infections.. *AJR* 1980;134:233-4.
- 83) Berger HW, Tuberculosis pleuresy. *Chest* 1973; 63:88-92.
- 84) Peterson T, Diagnostic value of total and differential leucocyte counts in pleural effusions. *Acta Med Scand* 1981; 210:129-35.
- 85) Spieler P The cytological diagnosis of tuberculosis in pleural effusions *Acta Cytol* 1979; 23:355-61.
- 86) Antony VB, Inflammatory responses in experimental tuberculosis pleuresy. *Acta Cytol* 1983;27:374-9.
- 87) Baig MME, Diagnosis of tuberculosis by detection of mycobacterial antigen in pleural effusion ascites. *S Afr Med J* 1986; 69-101-3.
- 88) Schärer L, Isolation of tubercle bacilli from needle biopsy specimens of parietal pleura. *Am Rev Resp Dis* 1968;97:466-8.
- 89) Levine H, Diagnosis of tuberculosis pleuresy by culture of pleural biopsy specimen. *Arch intern Med* 1970; 126:269-71.
- 90) Sibley JC A Study of 200 cases of tuberculosis pleuresy with effusion *Amer Rev tuberc* 1950; 62:314-23.
- 91) Harrison SN, Acute actinomycotic empyema. *Thorax* 1979; 34:406-7.
- 92) Barker CS, Toracic Actinomycosis. *Can Med Assoc* 1954; 71:332-4.
- 93) Bates M, Toracic Actinomycosis, *Thorax* 1957; 12:99-124.
- 94) Flynn NW, The roentgenogram manifestations of thoracic actinomycosis. *Am J Roentgenol* 1970;110:707-16.
- 95) Palmer DL, Diagnostic and therapeutic consideration in Nocardia Asteroides infection. *Medicine* 1974; 53:391-401.
- 96) Neu HC, Necrotizing nocardial pneumonitis. *Ann Intern Med* 1967; 66:274-84.
- 97) Krakowda P, Infection of the pleura by Aspergillus. *Thorax* 1970; 25:245-53.

- 98) Hillerdal G, Pulmonary aspergillus infection invading the pleura. *Thorax* 1981; 36:745-51.
- 99) Colp CR, Successful treatment of pleural aspergillosis and bronchopleural fistula. *Chest* 1975; 68:96-8.
- 100) Metzger JB, Pulmonary oxalosis caused by *Aspergillus niger*. *Am Rev Resp Dis* 1984; 129:501-2.
- 101) Reyes CV, Diagnostic value of calcium oxalate crystals in respiratory and pleural fluid cytology: a case report. *Acta Cytol* 1979;23:65-8.
- 102) Sarosi GA, Blastomycosis. *Am. Rev Respir Dis* 1979; 120:911-38.
- 103) Kinasewitz GT The spectrum and significance of pleural disease in blastomycosis. *Chest* 1984; 86:590-4.
- 104) Nelson O, Granulomatous pleuritis secondary ato blastomycosis. *Chest* 1977;71:433-4.
- 105) Jay SJ, Pleural effusion: a rare manifestation of pulmonary balstomycosis. *Am J Med Sci* 1977; 274:325-8.
- 106) Arora NS, Chronic pleural blastomycosis with hyperprolactinemia, galactorrhea and amenorrhea. *Am. Rev Dis*, 1979; 120:451-5.
- 107) Hargis JL, Pulmonary balstomycosis diagnosed by thoracocentesis. *Chest* 1980;77:455.
- 108) Young EJ, Pleural effusions due to *Cryptococcus neoformans*: a review of minations, *Am Rev Resp Dis* 1980; 121:743-7.
- 109) Epstein R, Pleural effusion secondary to pulmonary cryptococcosis. *Chest* 1972; 61:296-8.
- 110) Lonky SA, Acute coccidioidal pelural effusion. *Am Rev Resp Dis* 1976, 114:681-8.
- 111) Swinburne AJ, Histoplasmosis, pleural fibrosis, and slowly enlarging pleural effusion in an asymptomatic patient. *Am Rev Resp Dis* 1987; 135:502-3.
- 112) Brewer PL, Pleural effusion due to infection with *Histoplasma capsulatum* *Chest* 1970; 58:76-9.
- 113) Schub HM, Pleural involvement in histoplasmosis. *Am Rev Resp Dis* 1966 94; 225-32.
- 114) Johnson RJ, Paragonimiasis, diagnosis and the use of praziquantel in treatment. *Rev Infect Dis*, 1985; 7:200-6.
- 115) Johnson RJ, Paragonimiasis in Indochine refutes. *Am Rev Resp Dis* 1983; 128:534-8.
- 116) Johnson RJ, Paragonimiasis in the united States. *Chest* 1982;82:168-71.
- 117) Minh VD, Paragonimiasis pleural: in a Southeast Asian Refugee. *Am Rev Respir Dis*, 1981; 124: 186-8.
- 118) Yokagawa S Immunoglobulin E: raised levels in sera and pleural exudates of patients with paragonimiasis. *Am J Trop Med* 1976; 25:581-8.
- 119) Jacobson ES, A case of secondary ehcinococcosis diagnosed by citologic examination of pleural fluid and needle biopsy of pleura. *Acta Cytol* 1973;17:76-9.
- 120) Fine NL, Frequency of pleural effusions in mycoplasma and viral pneumonias N. *Eng J Med* 1970; 283:790-3.
- 121) Goodman ZD, Cytodiagnosis of Viral infections in body cavity fluids. *Acta Cytol* 1979;23:204-8.
- 122) Carter R, Subphrenic abscess: a Thoracoabdominal clinical complex. *Am J Surg*, 1964; 108:165-74.
- 123) Lee JF, The Changing clinical pattern of hepatic abscesses. *Arch Surg* 1972; 104:465-70.
- 124) Cocchi P, Pleural effusion in HBsAG positive hepatitis. *J Pediatr* 1976; 89:329-30.
- 125) Tabor E, Hepatitis B Surface antigen and e antigen in pleural effusion: a case report. *Gastroenterology* 1977; 73:1157-9.
- 126) Koler PR, Association of left-sided pleural effusion and hematoma, *Am J Radiol* 1980; 135:851-3.
- 127) Mautiz RM, The pleuropulmonary consequences of esophageal rupture: an experimental model. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:363-7.
- 128) Good JT, The pathogenesis of the low pleural fluid pH in esophageal rupture. *Am Rev Resp Dis* 1983; 127:702-4.
- 129) Sahn SA, Malignant pleural effusions. *Clin Chest Med* 1985;6:113-25.
- 130) Clarkson B, Relationship between cell type, glucose concentration, and response to treatment in neoplastic effusions. *Cancer* 1964; 17:914-28.
- 131) McKenna JM, Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in exudative pleural effusions. *Chest* 1980; 78:587-90.
- 132) Light RW, Lactate dehydrogenase isoenzymes in pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:660-4.

- 133) Blank N, The intrathoracic manifestations of the malignant lymphomas and leukemia. *Semin Roentgenol* 1980;15:227-45.
- 134) Castellino RA, Radiographic findings in previously untreated children with non Hodgkins lymphoma. *Radiology* 1975; 117:657-63.
- 135) Xaubert A, Characteristic and prognostic value of pleural effusions in non Hodgkins lymphomas. *Eur J Respir Dis* 1985; 68:135-40.
- 136) Weik JK, Pleural effusion in lymphoma. *Cancer* 1973;31:848-53.
- 137) Jenkins PF, Non-Hodgkins lymphoma, chronic lymphatic leukemia and the lung *Br J Dis Chest* 1981; 75:22-30.
- 138) Heiler RM, The radiological manifestations of malignant pleural mesothelioma. *Am J Roentgenol* 1970; 108:53-9.
- 139) Solomon A, Radiological features of diffuse mesothelioma. *Environ Res* 1970, 3:330-8
- 140) Rubin EH. Pulmonary lesions in "rheumatoid disease" with remarks on diffuse interstitial fibrosis. *Am Jour Med* 1955; 19:569-82.
- 141) Horler AR, The pleural and pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *Ann of Internal Med* 1959; 51:1179-203.
- 142) Lillington GA, Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med* 1971; 128:764-8.
- 143) Ferguson GC. Cholesterol pleural effusion in rheumatoid lung disease. *Thorax* 1966;21:577-82.
- 144) Nosanchuk JS, A unique cytologic picture in pleural fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Am. J Clin Path* 1968;50:330-5.
- 145) Sahn SA, Rheumatoid pleurisy. *Arch Intern Med* 1980; 140:1237-8.
- 146) Patterson T, Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other disease. *Thorax* 1982;37:354-61.
- 147) Glovsky MM, Reduction of pleural fluid complement activity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopatol* 1976;6:31-41.
- 148) Carr DT, Pleural fluid glucose in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proceed* 1970;45:409-12.
- 149) Light RW, Pleural effusions: The diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Of Intern Med* 1972;77:507-13.
- 150) Carel RS, Lupus erythematosus cells in pleural effusion: the initial manifestation of procainamide-induced lupus erythematosus. *Chest* 1977;72:670-1.
- 151) Dressler W, The post-myocardial infarction syndrome: a report of 44 cases *Arch Intern Med*, 1959;103:28-42.
- 152) Steizner TJ, The pleuropulmonary manifestations of the postcardiac injury syndrome. *Chest* 1983; 84:383-7.
- 153) Chuid EL, Sarcoidosis of the pleura. *Ann Intern Med* 1974;81:190-4.
- 154) Serlous O, Exudative pleurisy and sarcoidosis. *Br J Dis Chest* 1966; 60:191-6.
- 155) Windler EF, Cytologic changes of pleural effusion in pulmonary embolism *Arch Intern med* 1976;136:1195-97.
- 156) Maitson SB, Monosymptomatic exudative pleurisy in persons exposed to asbestos dust. *Scand J respir Dis* 1975;82:359-61.
- 157) Galen MA, Hemorrhagic pleural effusion in patients undergoing chronic hemodialysis. *Ann Intern med* 1975;82:359-61.
- 158) Barger HW, Uremic Pleural effusion. A study in 14 patients on chronic dialysis *Ann Intern med* 1975;82, 362-4.
- 159) Meigs JV Fibroma of the ovary with ascites and hydrothorax-Meigs syndrome *Am Jour Obstet Gynaecol* 1954;67:962-67.
- 160) Jimmerson SD, Pseudo-Meigs Syndrome: an unusual case with analysis of effusions. *Obstet Gynecol* 1973;42:535-7.
- 161) Neustadt JE, Hemorrhagic pleural effusion in meigs syndrome. *JAMA* 1968;204:179-80.
- 162) Solomon S, Fibromyomata of the uterus with hemothorax-Meigs syndrome. *Arch Intern Med* 1971;127:307-9.
- 163) Bower GC, Chylothorax: observations in cases. *Dis Chest* 1964;46:464-8.

- 164) Williams KR. The management of chylothorax. *Ann Surg* 1964;160:131-40.
- 165) Strauser JL. Management of nontraumatic chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1961;31:520-6.
- 166) Fisher E. Spontaneous Chylothorax in Noonans syndrome. *Eur Pediatr* 1982; 133: 282-4.
- 167) Carrington CB. Lymphangioleiomyomatosis Physiologic-pathologic, radiologic correlations. *Am Rev respir Dis* 1977; 116:977-95.
- 168) Denborough MA. Milky effusions *Med J aust* 1964;2:874-6.
- 169) Olsen AM. Chylothorax. *J Thorac Surg* 1944;13:53-62.
- 170) Seriff NS. Chylothorax: diagnosis by lipoprotein electrophoresis of serum and pleural fluid. *Thorax* 1977; 32:98-100.
- 171) Hiller E. Pulmonary manifestation of the yellow nail syndrome. *Chest* 1972;61:452-8.
- 172) Nordkild P. Yellow nail syndrome-the triad of yellow nails lymphedema and pleural effusions. *Acta Med Scand* 1966;219:221-7.
- 173) Holmberg L. Pulmonary reactions to nitrofurantoin: 447 cases reported to Sweddisch adverse drug reaction comitee, 1966-76. *Eur J Respir Dis* 1981;62:180-9.
- 174) Galler M. Lymphopenia in acute nitrofurantoin pleiropulmonary reactions *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:445-8.
- 175) Petusevsky ML. Pleuropericardial reaction with dantrolene. *JAMA* 1979;242:2772-4.
- 176) Geffer WB. Pleural Thickening caused by sansert and ergotrate in the treatment of migaine. *A J R* 1980; 135:357-7.
- 177) Everts CS. Methotrexate therapy and pulmonary disease. *Radiology* 1973; 107:539-43.
- 178) Marchilinski FE. Amiodarone pulmonary toxicity. *ANN Intern Med* 1982; 97:839-45.
- 179) Pascual R. Effects of bleomycin on pulmonary function in men. *Am Rev Res Dis* 1973; 108:211-7.
- 180) Castano-Vidriales, JL. Use of pleural fluid C reactive protein in laboratory diagnosis of pleural effusions. *Eur J Med*, 1992 1(4):201-7.
- 181) Menard C. Improvement of the diagnosis of the causa of pleural effusion in patients with lung cancer by simultaneous quantification of carcionebrionic anten (CEA) and neuron-specific enolase (NSE) pleural levels. *Eur Journ Cancer* 1993, 29A (13) 1806-9.
- 182) Marsen C. Mesothelial cell. Cytology, Cytochemistry. Immunocytochemistry. *Arch Anat Cytol Pathol.* 1993; 41 (5-6)223-8.
- 183) Sarker, AB. Role of immunoperoxidase staining in serous effusions. *Bangladesh MED Res* 1993 19(2):33-8.
- 184) Dev. D. Pleural effusion: a clinical review. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49 (1):25-35.
- 185) Sánchez-Hernández I. Cholesterol in pleural fluid. Its usefulness in diferentiating between exudates and trasudates. *Arch Bronconeumol* 1994:30240-4.
- 186) Brandstetter RD. Postural changes in pleural fluid constituents. *Chest* 1994; 105(5): 1458-61.
- 187) Tahaoglu K. Alkaline phosphatase. Distinguishing between pleural exudates and trasudates. *Chest* 1994; 105 (6) 1912-13.
- 189) Metintas M. Chromosome analysis in pleural effusions. Efficiency of this method in the differential diagnosis of pleural effusions. *Respiration* 1994;61 (6) 330-5.
- 190) Rodriguez de Castro F. Value of DNA analysis in addition to cytological testing for diagnosis of malignant pleural Effusions. *Thorax* 1994 49 (7) 692-4.
- 191) Cheng AF. Evaluation of three culture media and their combinations for the isolation of Mycobacterium tuberculosis from pleural aspirates of patients with tuberculous pleuresy. *J trop Med Hyg* 1994 97(4):249-53.
- 192) Granados R. Cytogenetic analysis of effusions from malignant mesothelioma. A diagnostic adjunct to cytology. *Acta Cytol* 1994 38 (5) 711-7.

- 193) Shi HZ, Polymerase chain reaction for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. 1994 17 (5); 296-7.
- 194) Huang MA, Comparison of nucleolar organiser regions and DNA flow cytometry in the evaluation of pleural effusion. *Thorax* 1994 49(11) 1152-6).
- 195) Valdes L, Biochemical discrimination of transudates and exudates. *Chest* 1994; 106(5):1634-6.
- 196) Richter C, Clinical features of HIV-seropositive and HIV-seronegative patients with tuberculous pleural effusion in Dar es Salaam, Tanzania. *Chest* 1994;106(5); 1471-5.
- 197) Hayashi M, Utility of polymerase chain reaction for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Nippon Kyobu Dkikan* 1995 33(3):253-6.
- 198) Haffner JE, Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A Meta-analysis. *Am J respir Crit Care Med* 1995;151 (6):1700-8.
- 199) Marel M, Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest* 1995 107(6): 1598-603.
- 200) Burgess LJ, Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *chest* 107(6) 1604-9.
- 201) Burgess LJ, Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleuresy, *Thorax*, 1995;50 (6):672-4.
- 202) Fenton KN, Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Am J Surg*. 1995;170(1):69-74.
- 203) Armbruster C, Pleural effusions in human immunodeficiency virus-infected patients. Correlation with concomitant pulmonary diseases. *Acta Cytol* 1995 39(4):698-700.
- 204) Zoopi JA, Diagnostic value of p53 protein in the study of serous effusions. *Acta Cytol*. 1995 39(4):721-4.
- 205) Cordero PJ, The clinical characteristics of pleural tuberculosis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Arch bronconeumol* 1995 31 (10) 512-18).
- 206) Vázquez-Oliva R Correlation between sensitivity of the cytogenetic and cytological analysis and thoracoscopic findings in the study of malignant pleural effusions. *Arch Bronconeumol*. 1995 31(9) 437-42.
- 207) Odada Y, *Mucobacterium avium intracellulare* pleuritis with massive pleural effusion. *Eur respir J*. 1995 8(8) 1428-9.
- 208) Benteys F, Pleural amyloidosis: thoracoscopic aspects. *Eur Respir J* 1995 8(6):1025-7.
- 209) Singh HK, Significance of epithelial membrane antigen in the workup of problematic serous effusions. *Diagn Cytopatol* 1995 13(1):3-7.
- 210) Gulyas M, Oncologic diagnosis of serous effusions in body cavities (cytologic study and evaluation of cholesterol and carcinoembryonic antigen levels. *Orv Hetil*, 1995; 136 (45): 2453-8.
- 211) Valdes L, The etiology of pleural effusions in an Area with high incidence of tuberculosis. *Chest* 1996; 109 (8):158-62).
- 212) Judson M, Pleural effusions, following lung transplantation: Time course, characteristics, and clinical implications. *Chest* 1996;109:1190-94.
- 213) Scott S, Serial pleural fluid analysis in a new experimental model of empyema. *Chest* 1996; 109:1043-48.
- 214) Burgess LJ, Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996; 109:414-19.
- 215) Quiroz, ANATOMIA HUMANA, 25 ava edición 1984, Editorial Porrúa.
- 216) Sherlock S, The aetiology and management of ascites in patients with hepatic cirrosis. *Gut* 4:95-102, 1963.

- 217) Shear L, Compartmentalization of ascites edema in patients with hepatic cirrhosis. *N Eng J Med*; 1970 287:1391-1396.
- 218) Orozco, Campuzano, Comunicación peritonearicular por medio de una vía para tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex* 40:115 1975.
- 219) Perez Tamayo R, Patología de la hipertensión portal. *Rev Invest Clin (Mex)* 30:29, 1978.
- 220) Epstein M, treatment of refractory ascites. *N Eng J MED* 321:1675, 1989.
- 221) García Tsao G, The diagnosis of bacterial peritonitis. *Hepatology* 5:91 1985).
- 222) Huefs JC, Globulin correction of the albumin gradient: Correlation with measured ascites colloid osmotic pressure gradients. *Hepatology* 16:396, 1992.
- 223) Pinto PC, Large volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites; its effect on intravascular volum. *Hepatology* 6:207, 1988.
- 224) Rector WG, Superiority of the serum: Albumin difference over the ascites total protein concentration in separation of trasudative and exudative ascites. *Am Jour Med* 77:83, 1988.
- 225) Runyon BA, Ascitic fluid, culture technique. *Hepatology* 8:893, 1988.
- 226) Runyon BA, The serum ascites albumin gradient in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*, 117:215, 1992.
- 227) Arroyo V P, Arteriolar vasodilatation and the pathogenesis of the hiperdinamic circulation and renal sodium and water tentention in cirrhosis. *Gastroenterology* 102; 1077, 1992.
- 228) Gluud C, Prognostic indicators in alcoholic cirrotic men. *Hepatology* 8 222, 1998.
- 229) Burroughs AK, randomized double blind placebo controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. *Gastroenterol* 22:1388, 1990.
- 230) Floras JS, Increased sympathetic outflow in cirrhosis and ascites. Direct evidence from intraneural recordings. *Ann Intern Med* 114:373, 1991.
- 231) Gines P, Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites: Result of a randomized study. *Gastroenterol* 93:234, 1987.
- 232) Nicholls KM, Sodium excretion in advanced cirrhosis: Effect of expansion of central blood volume and suppression of plasma aldosterone. *Hepatology* 6; 235, 1986.
- 233) Pinzani M, Altered furosemide pharmacokinetics in chronic alcoholic liver disease with ascites contributes to tiuretic resistance. *Gastroenterol* 92:294 1987.
- 234) Crossley JR, Spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 26:325, 1985.
- 235) Gines P, Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis. *Hepatology* 12:716, 1990.
- 236) Runyon BA, Short course versus long course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol* 100:1737, 1991.
- 237) Titol, Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Frequency and predictive factors. *Hepatology* 6;27, 1988.
- 238) Hurtado C, Usefulness of ascites/serum lactic dehydrogenase activity ratio in the initial approach to ascites. *Gastroenterol Arg* 28(2) 47-51.
- 239) Storgaard JS, Incidence of spontaneous bacterial pritonitis in patients with ascites. Diagnostic value of white blood cell count and pH measurement in ascitic fluid. *Liver* 11(4) 248-52, 1991.
- 240) Runyon BA, Diuresis increases ascitic fluid osponic activity in patients who survive spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1992, 14, 249-52.
- 241) Press AG, Spontaneous bacterial peritonitis. *Z Gastroentrol* 1992 30 (8) 543-52.
- 242) González J, the analysis of ascitis fluid. *Rev Gastroenterol Mex* 1993 58(2) 170-2.
- 243) Scott-Coombes DM, Fibrinolytic activity of ascites caused by alcoholic cirrhosis and peritoneal malignancy. *Gut* 1993 34(8) 1120-2.

- 244) Andreu M, Factores de riesgo para peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos con ascitis. *Gastroenterol* 104 1133-1136, 1993.
- 245) Rumyon BA, Malignancy-related ascites and ascitic fluid "humoral tests of malignancy". *J. Clin Gastroenterol*, 1994, 18(2) 94-8.
- 246) Shield PW, Markers for metastatic adenocarcinoma in serous effusion specimens. *Diagn Cytopathol*. 1994; 11(3):237-45.
- 247) Chen SM, Serum and ascitic concentration of C3, C4 and protein in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Chung Hua Taipei* 1994 54(2):87-92).
- 248) Chen SJ, Clinical value of tumour markers and serum-ascites albumin gradient in the diagnosis of malignancy-related ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 1994, 9(4): 396-400.
- 249) Heath DI, Trypsinogen activation peptides (TAP) concentrations in the peritoneal fluid of patients with acute pancreatitis and their relation to the presence of histologically confirmed pancreatic necrosis. *Gut* 35(9):1311-5.
- 250) Simmen HP, Biochemical analysis of peritoneal fluid in patients with and without bacterial infection. *Eur J Surg*, 1995, 161(1):23-7.
- 251) Sánchez-Lombrana JL, Tuberculous peritonitis: diagnostic value of ascitic fluid pH and lactate. *Scand J Gastroenterol* 1995, 30(1):87-91.
- 252) Engel H, Diagnostic analysis of total protein albumin, white cell count and differential in ascitic fluid. *Eur J Clin Chem*, 1995, 33(4):239-42.
- 254) Radwan J, Postcoital test evaluated in peritoneal fluid. *Ginekol-Pol* 1995 66(4):228-30.
- 255) Shihara H, Sperm immobilizing antibodies interfere with sperm migration from the uterine cavity through the fallopian tubes. *Am J Reprod Immunol* 1995, 34(2):120-4.
- 256) Gulys M, Oncologic diagnosis of serous effusions in body cavities *ORv Hetil* 1995 nov 5 136 (45) 2453-8.
- 257) Radwan J, A test for sperm cell survival in peritoneal fluid. *Ginekol Pol* 1995; jun 66(6):340-3.
- 258) QU J, Effects of FMLP and LPS on (Ca²⁺)_i of peritoneal exudate poly morphonuclear leucocytes following onset of inflammation. *J peridontal Res* 1995:30(3) 153-8.
- 259) Guilland O, Normal cerebrospinal fluid pressure. *J. Neurosurg* 40:587-93.
- 260) Glass JP, *Cerebrospinal fluid 2*. New York Plenum 1983, pp 411-425.
- 261) Schold SC, *Cerebrospinal fluid analysis in central nervous system cancer*. New York Plenum, 1980 pp 549-559.
- 262) Post KD, *Technique for spinal drainage*. *Neurosurgery* 4:255, 1979.
- 263) Magnaes B, *Body position and cerebrospinal fluid pressure*. New York Plenum 1983, 629-42.
- 264) Wood JH, *Technical aspects of clinical and experimental cerebrospinal fluid investigations, Neurobiology of of cerebrospinal fluid*. New York Plenum 1980 71-96.
- 265) Walsh MJ, *Central nervous system immunoglobulin synthesis in neurological disease. Quantitation, specificity and regulation*. New York Plenum 1983 331-368.
- 266) Fishman RA, *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous System*. Philadelphia Saunders, 1982.
- 267) Duffy GP, *Lumbar puncture in spontaneous subarachnoid haemorrhage*. *Br Med Jour* 285; 1163-1164, 1982.
- 268) Wood JH, *Physiological neurochemistry of cerebrospinal fluid*. *Handbook of neurochemistry 2nd, edition* New York plenum, 1980 71-96.
- 269) Laurent JP, *Subarachnoid hemorrhage*. New York Plenum, 1980:279-286.
- 270) Kjellin KG, *Xanthochromic compounds in cerebrospinal fluid: Quantitative spectrophotometry and electromigration*. New York Plenum, 1983 559-570.
- 271) Laterre EC, *Cerebrospinal fluid. Tumours of the spine and spinal Cord*. Amsterdam, 1975, 125-138.

- 272) Ito U, Cerebrospinal fluid cytology after subarachnoid hemorrhage. *New York Plenum* 1983 541-577.
- 273) Bartonson JD, A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis *Neurology* 31:1257-1262, 1981.
- 274) Schmidley JW, Postictal pleocytosis. *Ann Neurol* 9:81-84, 1981.
- 275) Mc Farlin DE, Multiple sclerosis. *N Eng Jour Med* 307:1183-1188, 1982.
- 276) White RJ, Temporary control of cerebrospinal fluid volume and pressure by means of an externalized valve drainage system. *Neurosurg* 30:264-269, 1969.
- 277) Wood JH Physiology, pharmacology and dynamics of cerebrospinal fluid. *New York Plenum* 1980, 1-16.
- 278) Wood JH, Neuroendocrinology of cerebrospinal fluid: Peptides, steroids and other hormones. *Neurosurgery* 11; 293-305, 1982.
- 279) Cohen SR, Myelin basic protein in cerebrospinal fluids. Index of active Demyelination. *New York plenum* 1980, 487-494.
- 280) Fulton DS, Clinical correlations of cerebrospinal fluid polyamine levels *New York Plenum* 1980, 487-94.
- 281) Deivanayagam N, Evaluation of CSF variables as a diagnostic test for bacterial meningitis. *J. Trop Pediatr*, 1993 39(5):264-7.
- 282) Smith MO, Effects of sex, age, puncture site, and blood contamination on the clinical chemistry of cerebrospinal fluid in rhesus macaques (*Macaca Mulatta*). *Am J, Vet res* 1993, 54(11) 1845-50.
- 283) Shian WJ, Central nervous system tuberculosis in infants and children. *Cung Huy I Hsueh Taipei* 1993 52(6) 391-7.
- 284) Kent SJ, Tuberculous meningitis: a 30 year review. *Clin Infect Dis* 17(6) 987-94.
- 285) Geisen K, PCR primers and probes for the 16s rRNA gene of most species of pathogenic bacteria, including bacteria found in Cerebrospinal fluid. *J. Clin Microbiol*, 1994 32(2):335-51.
- 286) Boeri R, The pseudotumor cerebri. *Curr Opin Neurol*, 1994 7 (1) 69-73.
- 287) Arisoy ES, Clinical significance of fungi isolated from cerebrospinal fluid in children. *Postgrad Med*. 1994 95 (8) 125-8.
- 288) Travica A, Cerebrospinal fluid cell count following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1994, 75(3) 293-6.
- 289) Dix RD, Diagnostic value for culture of cerebrospinal fluid from HIV 1 infected individuals for opportunistic viruses: a prospective study. *AIDS* 1994 8(3):307-12.
- 290) Iřina TV, Bacterioscopy of cerebrospinal fluid from patients with generalized forms of meningococcal infection. *Klin Lab Diagn* 1994 (1) 47-50.
- 291) Mittl RL, Frequency of unexplained meningeal enhancement in the brain after lumbar puncture. *AJNR AM J Neuroradiol* 1994, 15(4) 633-8.
- 292) Reiber H, Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 1994, 122(2): 189-203.
- 293) Gufford R, Significance and clinical relevance of the detection of herpes simplex virus DNA by the polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid from patients with presumed encephalitis. *Clin Infect-Dis* 1994 18(5) 744-9.
- 294) De Campos CE, The cerebrospinal fluid in bacterial meningitis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994 27(2) 87-91.
- 295) Morgentander JC, Lumbar puncture and CSF examination. Answers to three commonly asked questions. *Postgrad Med* 1994 95(8): 125-8.
- 296) Foley PL, Cytotoxic effects of bloody cerebrospinal fluid on cerebral endothelial cells in culture. *J Neurosurg* 1994 8(1):87-92.
- 297) Andersson M, Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol-Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57(8) 897-902.