INVESTIGACIÓN DEL ANTÍGENO TUBERCULOSO EN LA ORINA

POR LOS DOCTORES

MANUEL SERÉS E IBARS
Y JESÚS M.ª BELLIDO

Trabajo premiado
por la REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

PUBLICADO EN LA
GACETA MÉDICA CATALANA

BARCELONA, 1915

INVESTIGACIÓN DEL ANTÍGENO TUBERCULOSO EN LA ORINA

INVESTIGACIÓN DEL ANTÍGENO TUBERCULOSO EN LA ORINA

POR LOS DOCTORES

MANUEL SERÉS E IBARS
Y **JESÚS M.ª BELLIDO**

Dr. Rosalino Llovira

Trabajo premiado
por la REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

ÍNDICE DEL TRABAJO

INTRODUCCIÓN

Sabemos que todo organismo, reaccionando contra un antígeno determinado, da lugar a la formación del anticuerpo correspondiente, que este anticuerpo es específico y que tanto el uno como el otro pueden evidenciarse, en la sangre, por el método llamado de Bordet y Gengou, o método de la desviación del complemento.

Estos han visto que cuando se pone en contacto una sensibilizatriz específica con el antígeno correspondiente y el complemento, este último queda fijado por el complexo sensibilizatriz más antígeno. Para poner luego en evidencia la desviación del complemento, no hay más quea ñadirle la mezcla conocida de sensibilizatriz hemolítica y glóbulos rojos de carnero intactos. Si el complemento está desviado, la hemolisis no podrá formarse (ya que para que esto suceda necesita el concurso de la alexina o complemento), y los glóbulos se sedimentarán en el fondo del tubo, quedando la parte superior incolora. Si el complemento no está desviado, la hemolisis tendrá lugar. A la primera reacción se la conoce con el nombre de *positiva*, a la segunda con el nombre de *negativa*.

La desviación del complemento se ha aplicado, aparte de otras afecciones, al diagnóstico de la tuberculosis.

En presencia del bacilo de Koch, ha sido obtenida en los animales por Bordet y Gengou; en el suero humano por J. Camus y Pagniez, Vidal y Lesour; en presencia de tuberculina, en el suero de individuos tuberculosos, ha sido practicada por primera vez por J. Camus y Pagniez, después por Wasserman y Citron y por Lüdke, pero estos autores lo han obtenido difícilmente, excepto en los enfermos sometidos a inyecciones terapéuticas de tuberculina.

Ahora bien, todos estos autores para conseguir la desviación del complemento en el diagnóstico general de la tuberculosis, al igual que Bruck, Morgenrot y Robiniwitch, Marmorek, Vergeron etc., etc., lo hacían investigando los anticuerpos tuberculosos que la sangre podía contener, empleando para ello los antígenos de la misma naturaleza.

Vinieron luego otros autores que pensaron en verificar este diagnóstico de la tuberculosis por un procedimiento inverso, es decir, investigando el antígeno tuberculoso. Bruck, en 1906, ha buscado en un caso de tuberculosis miliar aguda, la presencia del antígeno en la sangre. Kurt Meyer ha practicado reacciones análogas con el fin, también, de investigar el antígeno por medio de la desviación del complemento en líquidos pleurales y ascíticos.

Sin duda a quien se debe principalmente el método de diagnóstico de la tuberculosis por medio de la investigación del antígeno, basado en la desviación del complemento, es a Roberto Debré y Juan Paraf. Han llamado a esta reacción de desviación del complemento, reacción de fijación del antígeno, o reacción del antígeno. Estos autores aplicaron este método de investigación del antígeno tuberculoso, al examen de los exudados, derrames serosos y purulentos, al examen de humores y tejidos, ya sobre el vivo ya sobre el cadáver, susceptibles de contener el antígeno tuberculoso (germen patógeno o substancias especiales emanadas del bacilo).

Han aplicado también, como antes hemos dicho, el método de investigación del antígeno al examen de la orina; pero el número de observaciones es relativamente reducido y, de otra parte, le falta un sin número de pruebas comprobatorias.

Nosotros hemos emprendido esa tarea y nos hemos propuesto practicar un número muy grande de observaciones, para que por el número de dichas observaciones pueda darse veracidad al método. Por otra parte, en estas observaciones comprobatorias no nos hemos limitado a practicar la investigación del antígeno en casos de tuberculosis, sino en otras afecciones y en individuos sanos. Viendo los inconvenientes que reunía la técnica de estos autores para practicar la investigación del antígeno, hemos ideado una nueva y hemos hecho con ella muchísimas observaciones para comprobar sus resultados. No tan sólo eso, sino que hemos querido practicar la comprobación experimental de estos hechos en el laboratorio, es decir, la reproducción de los casos que la clínica nos ofrece, para obtener sus resultados, o bien para subsanar algunos errores que la técnica empleada en las observaciones clínicas nos pudiera ofrecer.

Como resultado final de todo este número de observaciones clínicas (121 observaciones), que presentamos y de otras muchas (cerca de 200) que no presentamos, y de las observaciones experimentales reproducidas en el laboratorio, deducimos no sólo las reglas por que dicha investigación se ha de practicar a fin de que no nos induzca a error, sino que también un sinnúmero de *consideraciones clínicas*, que se desprenden de dichas observaciones.

TÉCNICA SEGUIDA EN LA INVESTIGACIÓN DEL ANTÍGENO EN LA ORINA

Primeramente empleamos la técnica indicada por los iniciadores del método de fijación del antígeno, practicando, con arreglo a la misma, algunas reacciones en casos de diagnóstico exactamente conocido con el fin de comprobar su resultado. He aquí la descripción de la reacción con arreglo a dicho proceder :

Primera parte. — Son necesarios veintidós tubos. En once de dichos tubos se practicarán todas las manipulaciones necesarias con la orina que no haya sufrido ninguna alteración ; la otra mitad de los tubos contendrá la orina calentada a 60 grados. La primera serie se le llamará serie I y la segunda serie II. Aparte de esta diferencia, las manipulaciones serán las mismas en cada una de las dos series.

Cada serie de once tubos se repartirá en los tres grupos siguientes : Un primer grupo estará constituído por cinco tubos que designaremos con los nombres de A^1 A^2, A^3, etc. ; un segundo grupo comprenderá cinco tubos designados con la letra B ; un tercer grupo estará constituído por un solo tubo, el tubo C.

He aquí las manipulaciones :

Grupo A. — Cada tubo contendrá :

1.º *Orina.* — Antígeno, que será puesta a dosis creciente en cada uno de los cinco tubos ($A^1 = 0'2$; $A^2 = 0'4$; $A^3 = 0'6$; $A^4 = 0'8$; $A^5 = 0'10$).

2.º *Suero tuberculoso.* — Anticuerpo que en cada uno de los tubos se pondrá en la cantidad de 0'3.

3.º *Alexina.* — Que titulado una vez por todas, será añadido a dosis conveniente.

4.º *Agua fisiológica.* — Que será añadida hasta que la cantidad total de líquido contenido en cada tubo sea de 3 centímetros cúbicos (a fin de que la lectura sea más fácil).

Grupo B. — La única diferencia con el precedente, es que no se pondrá anticuerpo en ningún tubo : cada uno de ellos contendrá, pues, la *orina*, *alexina* y *agua fisiológica*. Este grupo constituye un primer testigo.

Grupo C. — Este grupo, constituído por un tubo aislado, contendrá : *antígeno, anticuerpo* y *agua fisiológica.*

Las mismas manipulaciones se repetirán en la serie II, con la única diferencia de que se empleará la orina calentada a 60 grados.

Arreglados en esta forma, los veintidós tubos se pondrán dos horas en la estufa a la temperatura de 37 grados.

Segunda parte. — Después de retirados los tubos de la estufa, se les añadirá el sistema hemolítico, constituído, de una parte, por el suero hemolítico, preparado y titulado a buena dosis y, de otra parte, por un centímetro cúbico de glóbulos de carnero preparados.

Se llevará luego los tubos a la estufa por espacio de 20 a 25 minutos.

Sin cambiar nada en lo esencial de la reacción ni en su técnica, la practicamos luego con mitad de la cantidad de las substancias empleadas, a fin de disminuir la cantidad de suero antituberculoso que entraba en la reacción.

Con el fin de servirnos de guía en la práctica de la reacción, presentamos dibujado este cuadro resumen de la misma, con dosis reducida a la mitad. Sus resultados fueron perfectamente visibles :

	Grupo A					*Grupo B*					*G. C*
	Serie I										
Orina	0'1	0'2	0'3	0'4	0'5	0'1	0'2	0'3	0'4	0'5	0'5
Suero	0'15	0'15	0'15	0'15	0'15	—	—	—	—	—	0'15
Alexina	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	—
Agua fisiológica	1'	0'90	0'80	0'70	0'60	1'15	1'05	0'95	0'85	0'75	1'30
Cantidad total	1'5	1'5	1'5	1'5	1'5	1'5	1'5	1'5	1'5	1'5	1'5
	Serie II										
Suero	0'15	0'15	0'15	0'15	0'15	—	—	—	—	—	0'15
Alexina	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	—
Agua fisiológica	1'	0'90	0'80	0'70	0'60	1'15	1'05	0'95	0'85	0'75	1'30
Orina calentada	0'1	0'2	0'3	0'4	0'5	0'1	0'2	0'3	0'4	0'5	0'5

MODIFICACIONES INTRODUCIDAS POR NOSOTROS. — Varios inconvenientes encontramos a la técnica antes descrita.

Aparte de la cantidad de suero antituberculoso necesaria para practicar la reacción, resultaba muy engorrosa la práctica de la misma, pues solamente podía verificarse de una vez una sola reacción. No tan sólo eso, sino que se prestaba a fáciles equivocaciones, respecto a la cantidad de orina introducida en la primera fila de la reacción.

Todavía sería eso poco, si nos fijásemos en los resultados de la misma. En efecto, se comprende, desde luego, que en los tubos que no hay más que orina, suero antituberculoso y agua fisiológica, ha de haber una retención total ; que en los tubos que no contienen más que orina, suero fisiológico y complemento, habrá hemolisis. Pero

estos resultados generales, es decir, que son iguales en todos los tubos, no los presentan los tubos del otro grupo que contienen la orina, el anticuerpo y el complemento; aun tratándose de un caso en que la orina no contenga nada de antígeno ni ninguna substancia capaz de impedir la hemolisis, se comprende que la hemolisis será total y, por lo tanto, igual en todos los tubos.

No sucede lo mismo cuando el antígeno se encuentra en la orina, que son precisamente los casos en que la reacción tiene importancia. Interviniendo cantidades diferentes de la orina examinada, se comprende que la cantidad de antígeno contenida será diferente en cada tubo y, por lo tanto, los resultados serán también diferentes. De aquí que en los tubos que contengan poco antígeno, habrá una hemolisis casi completa; en los que contengan más antígeno, habrá más retención, y en los de cantidades intermedias, habrá resultados intermedios entre la retención y la hemolisis completa. Según las cantidades de antígeno que la orina contenga, abundarán más o menos los tubos de una u otra clase y de aquí que en presencia de una reacción de esta índole, no sepamos a qué inclinarnos, y si además de lo dicho interviene alguna otra substancia capaz de impedir la hemolisis, los resultados serán todavía más dudosos.

De aquí que nosotros comprendimos en seguida que la cantidad de antígeno (en caso de contenerlo la orina), que debía intervenir en la reacción, debía ser siempre la misma y, en su consecuencia, que la cantidad de orina empleada debía ser igual en todos los tubos. Faltaba indicar solamente la cantidad de orina que debía emplearse.

¿Cuál es esa cantidad?

Empleamos, después de algunos tanteos entre las dosis mayores y menores, una cantidad media, o sea la cantidad de 0'25 centímeros cúbicos.

He aquí el cuadro resumen de la primera parte de la reacción con arreglo a la modificación introducida por nosotros:

	Tubo A	*Tubo B*	*Tubo C*
	Serie I		
Orina	0'25	0'25	0'25
Suero	0'15		0'15
Alexina	0'25	0'25	
Agua fisiológica	0'85	1'	1'10
Cantidad total	1'5	1'5	1'5
	Serie II		
Suero	0'15		0'15
Alexina	0'25	0'25	
Agua fisiológica	0'85	1'	1'10
Orina calentada	0'25	0'25	0'25

Con esta modificación quedaban subsanados los inconvenientes de la técnica anterior y aparte de ser los resultados más precisos, teníamos la ventaja de que a un tiempo podíamos practicar varias reacciones, cosa que no sucedía con la técnica anterior. Aparte de esto, nuestra técnica es mucho más sencilla y, por lo tanto, se presta mucho menos a equivocaciones.

Faltaba demostrar, por comprobación con la técnica anterior, los resultados de la nuestra, y sobre todo aplicarla al examen de orinas cuya lesión tuberculosa o no tuberculosa se sabía con seguridad. Los resultados fueron exactos.

Presentamos solamente tres reacciones practicadas con arreglo a la técnica de Debré y Paraf (observaciones 23, 24 y 25) ; hemos escogido aquellas cuyos resultados han sido más claros. Estas mismas reacciones, al igual que otras, las practicamos con arreglo a nuestra técnica y los resultados fueron todavía más concluyentes, ya que la cantidad de antígeno que interviene es siempre la misma.

Los resultados obtenidos en estas reacciones quedan esquematizados con arreglo al siguiente cuadro :

	O	Oc
A		
B		
C		

Las tres filas de tubos que intervinieron en esa reacción, contenían la misma cantidad de orina, 0'25 centímetros cúbicos. La fila A contenía, además, 0'15 de anticuerpo y 0'25 de alexina o complemento. La fila B no contenía más que la orina y el complemento en las mismas cantidades que la fila A. La fila C no contenía más que la orina y el suero (anticuerpo). Además, en cada una de las filas se añadía la cantidad necesaria de agua fisiológica para formar con todos los líquidos un conjunto de 1'5 centímetros cúbicos, para que todos los tubos que intervenían en la reacción tuvieran la misma cantidad de líquido.

Exactamente igual se hacía con los tubos de orina calentada a 60 grados, con la diferencia de que la orina empleada había sufrido esta manipulación previa.

La segunda parte de la reacción, es decir, la adición de la hemolisina y los hematies, después de haber permanecido dos horas en la estufa, se hacía con arreglo a la técnica ordinaria, añadiendo medio centímetro cúbico de hemolisina titulada y medio centímetro cúbico de la dilución de hematies, poniéndolo luego a la estufa veinte o veinticinco minutos para ver sus resultados.

Pero viendo la diferencia que en cuanto a los resultados había, según que se mirasen en seguida, cuando los hematíes permanecían en suspensión o después de esperar su sedimentación (como luego detallaremos), nos decidimos a juntar dos esquemas idénticos, más que nada con el fin de comprobar estos resultados. En el cuadro de la izquierda están los resultados apreciados de momento, en el de la de-

recha los resultados apreciados después de la sedimentación. He aquí los resultados de una reacción positiva :

	O	Oc	O	Oc
A	R	R	R	R
B	H	H	H	H
C	R	R	R	R

Habida cuenta de que los resultados más claros y exactos eran los observados después de la sedimentación, en muchas reacciones no hemos puesto más que estos últimos resultados.

Con arreglo a esta técnica, hemos practicado muchísimas reacciones que, en el capítulo de las observaciones, se encontrarán esquematizados y cuyos resultados quedan comprobados en la forma que se expone en dichas observaciones.

Ultimamente, con el solo fin de tener más seguridad en los resultados obtenidos en las reacciones, practicadas con arreglo a nuestra técnica, introdujimos un comprobante más, es decir, añadimos una fila de tubos que contenían los mismos elementos que los de la fila A, y que llamaremos A prima, diferenciándose solamente en la cantidad de complemento contenido. La fila A contenía 0'25 de complemento, la fila A' contenía 0'50. Los resultados obtenidos fueron los mismos en ambas filas ; en la fila A' la retención no era tan absoluta como la fila A, pero los resultados son muy claros y patentes. Por supuesto, se añade también la cantidad de agua fisiológica necesaria, para que todos los tubos contengan la misma cantidad de líquido. He aquí el esquema de esta reacción :

	Orina	Suero	Comp.º	Agua fisiológica
A	0'25	0'15	0'25	0'85
A'	0'25	0'15	0'50	0'60
B	0'25		0'25	1'
C	0'25	0'15		1'10

Los resultados de la reacción, practicada con arreglo a nuestro último procedimiento, quedan dibujados en el siguiente esquema perteneciente a una reacción negativa. Fácil es comprender el significado de las letras.

	O	Oc	O	Oc
A			H	H
A'			H	H
B			H	H
C			R	R

LECTURA E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS. — Pueden presentarse tres casos :

1.º Que la orina no contenga antígenos que produzcan retención ni anticuerpos capaces de impedir la hemolisis;

2.º Que la orina contenga sólo antígenos;

3.º Que la orina contenga anticuerpos que puedan impedir la hemolisis.

Vamos a detallar los resultados de la reacción, con arreglo a nuestra última técnica, en cada uno de esos tres casos.

En el primer caso, es decir, cuando la orina no contiene antígenos ni anticuerpos, habrá hemolisis en las filas A, A′ y B y retención en la C. En este caso diremos que la reacción es *negativa* (Véase las observaciones 72, 73, 74, 75, 76, etc., etc.)

En el segundo caso, es decir, cuando la orina contiene antígenos tuberculosos capaces de producir la retención, es decir, la desviación del complemento, el resultado de la reacción será el siguiente : habrá retención en las filas A y A′, hemolisis en la fila B, y también retención en la fila C. En este caso diremos que la reacción ha sido *positiva.* (Observaciones 94, 95, 96, 97, etc).

En el tercer caso, es decir, cuando la orina contiene anticuerpos capaces de impedir la hemolisis, los resultados de la reacción practicada con orina sin calentar, serán los mismos que en el caso anterior, asemejando, por lo tanto, una reacción positiva; pero. en cambio, en los tubos que contienen orina calentada a sesenta grados, habrá una hemolisis completa en las filas A, A′ y B, es decir, que la reacción parecerá que sea negativa. (Véase la observación 62).

Ahora bien, sucede con frecuencia que estos resultados anteriores quedan perturbados por varias causas extrañas que detallaremos en un capítulo especial. Pero no es esto sólo, sino que a veces dichos resultados no son muy limpios en seguida, es decir, mientras los hematíes permanecen en suspensión, y en este caso no nos fiaremos de dichos resultados por el momento (véase la observación 35: en ella se verá que los resultados parecían primeramente positivos y luego después dieron resultado negativo).

¿Cuándo deben, pues, observarse los resultados de esta reacción? Pueden seguirse dos caminos, según que tengamos interés en ver pronto dichos resultados o podamos esperar al día siguiente. En el primer caso, practicaremos la centrifugación de todos los tubos que intervienen en la racción. En el segundo caso, la sedimentacian la obtendremos por el reposo durante 14 ó 16 horas.

De esta manera, las retenciones quedan marcadas por el depósito de los hematíes en el fondo del tubo, quedando claro el líquido de la parte superior ; y las hemolisis quedan marcadas por la coloración roja del líquido.

Los resultados obtenidos, ya por la sedimentación, ya por la centrifugación, son, en realidad, a los únicos que debe darse crédito. En algunas reacciones hemos puesto nosotros ambos resultados, pero teniendo en cuenta todos estos datos, últimamente no hemos dibujado más que los resultados observados después de la sedimentación o centrifugación. Estos resultados son los que están marcados en nuestro esquema en el cuadro de la derecha.

Ahora bien, sucede con frecuencia al que no está acostumbrado a ver muchas reacciones de esta naturaleza, encontrarse perplejo sin poder decir a qué resultado inclinarse, y es que los resultados en esta reacción no son tan claros y patentes como en las reacciones de Wasserman, es decir, que las hemolisis no son tan perfectas y totales. Parece, pues, que la impresión obtenida al practicar las primeras reacciones no es muy favorable a conceder a sus resultados la seguridad necesaria para que de ella puedan deducirse consecuencias diagnósticas precisas. Pero después de haber practicado muchísimas reacciones, se ve que esta seguridad puede obtenerse de la misma manera que en la reacción de Wasserman y otras reacciones fundadas en la desviación del complemento.

¿Cómo deben, pues, interpretarse sus resultados?

Para eso detallaremos lo que se observa en cada fila, según que la reacción sea positiva o negativa, es decir, como se marcan las retenciones y las hemolisis.

En la fila C la retención es absoluta, tanto si la orina contiene antígeno como si carece de él; después de la sedimentación o centrifugación, quedan en el fondo de los tubos los hematíes depositados, quedando completamente clara y transparente la parte superior del líquido.

En la fila B hay en todas las reacciones una hemolisis casi completa, es decir, que la parte superior del líquido queda muy teñida de color rojizo, por la disolución de los hematíes; pero en el fondo de los tubos, después de la sedimentación y centrifugación, queda un pequeño depósito formado por hematíes que no han sido hemolizados. Estos resultados, repito, son constantes en todas las reacciones.

Se comprende, pues, cuales deben ser los resultados observados en las filas A y A′, según que la reacción sea positiva o negativa.

Ahora bien, ¿en estas dos últimas filas las reacciones que resultan positivas, quedan marcadas por una retención tan absoluta como en la fila C? Sin duda que no, pero no por eso deja de marcarse perfectamente la retención.

Por esto cuando la reacción es positiva, es decir, cuando el antígeno se halla en la orina, en la fila A se encuentran en el fondo de los tubos casi todos los hematíes depositados; la parte media del tubo queda algo teñida de color rojizo por una parte de hematíes que han sido hemolizados; y la parte superior del tubo queda clara y transparente como en los tubos de la fila C. En la fila A′, es decir, que contiene doble cantidad de complemento, y en la que, por tanto, la hemolisis estará más favorecida, se encuentran los mismos resultados, pero la coloración de la parte media del líquido es más intensa, ya que la cantidad de hematíes hemolizados es también mayor. Por lo tanto, en las filas A y A′ la retención se marca por la gran cantidad de hematíes que se encuentran depositados y sobre todo por la claridad absoluta de la mitad superior del líquido contenido en los tubos.

Cuando la reacción es negativa, tanto en la fila A como A′, queda toda la parte superior del líquido contenido en los tubos, intensamente teñida de color rojizo por los hematíes hemolizados, cosa que no sucede, y en ello hemos insistido de manera especial, cuando la reac-

ción es positiva. Además de eso se encuentra siempre, aun cuando la reacción sea negativa, una pequeña cantidad de hematíes depositados en el fondo del líquido. La reacción, en este caso, se asemeja muchísimo, por lo tanto, a los resultados que se obtienen en la fila B, es decir, en la fila de tubos que no contienen más que orina y complemento. Sin embargo, la coloración del líquido de la mitad superior no es tan intensa como en los tubos testigos de la fila B.

En resumen, prescindiendo de la ligera cantidad de hematíes depositados en el fondo de los tubos, lo que nos decidirá el resultado de la reacción, será la coloración del líquido de la mitad superior en las filas A y A'. Esta mitad superior del líquido será perfectamente clara y transparente, cuando la orina contenga el antígeno tuberculoso y en este caso la reacción sera *positiva*. Esta mitad superior del líquido, en los casos en que la reacción sea *negativa*, es decir, cuando la orina no contenga el antígeno tuberculoso, quedará coloreada por los hematíes que han sido hemolizados.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

I. — Consideraciones clínicas generales

La aplicación de la desviación del complemento al análisis de orinas, nos ha proporcionado un nuevo medio diagnóstico de altísima importancia, en una afección en que, por la índole terapéutica de los recursos que hay que emplear, se necesitan dos cosas: seguridad en el diagnóstico y que éste sea precoz. El único tratamiento de la tuberculosis renal, que en la actualidad puede darnos garantías de éxito, es la *nefrectomía*, a condición de que sea *precoz*, es decir, antes de que la invasión tuberculosa, se haya propagado al otro riñón o las lesiones de uno solo, sean tan adelantadas y hayan minado tanto el estado general, que dicha operación resulte peligrosa. Pero de ninguna manera nos decidiremos a la extirpación de un riñón, si no tenemos la seguridad de que dicho riñón es portador de una lesión tuberculosa.

Muchísimo han adelantado los medios exploratorios en urología, de tal manera, que pueden darnos una seguridad absoluta en cuanto a la situación de la afección, localizándola ya en la vejiga, ya en los riñones y en éstos, en el derecho o izquierdo. Hay casos en que dicha exploración no es posible, pero aun habiendo localizado la afección en uno de los riñones, comienzan entonces las dudas para precisar la naturaleza y entonces nos preguntamos: ¿Es una pielonefritis? ¿es una simple pielitis? y, por lo tanto, afecciones que deben tratarse por el tratamiento médico (digo médico en el sentido de que no hay lugar a extirpar el riñón, ya que puede emplearse hoy día la terapéutica que el cateterismo de los uréteres nos ha proporcionado), o ¿es una afección tuberculosa? Cuando la lesión tuberculosa está muy adelantada, ella nos proporciona un conjunto de síntomas que, reunidos y agrupados, dejan traslucir el diagnóstico con bastante claridad, pero cuando esto puede hacerse, desgraciadamente en la mayor parte de los casos, la acción terapéutica eficaz, la nefrectomía, no puede

practicarse. Pero cuando se trata de la afección en su comienzo, cuando la poca extensión de la tuberculosis y el estado general aseguran el éxito de la nefrectomía, el diagnóstico no resulta tan claro, y entonces la seguridad diagnóstica se convierte en sospecha, con más o menos probabilidades de resultar cierto, pero de ninguna manera nos decidiremos a la operación si no tenemos seguridad. Aun en los casos en que como medio diagnóstico nos decidamos a una nefrotomía exploradora, nos podemos encontrar con el riñón en las manos y no saber si es tuberculoso; esto ha sucedido en no pocas ocasiones: mirar su superficie y no encontrar nada, fijarnos en su volumen y encontrarlo normal, etc., etc., es decir, no encontrar en la superficie ningún signo de tuberculosis y, sin embargo, ser portador de una lesión de esta índole. Claro que cuando hay signos visibles de la lesión practicaremos la nefrectomía; pero cuando no los hay, dejaremos el riñón en su sitio ; y así ha sucedido, dejar entonces una lesión tuberculosa, que no producía alteración visible en la superficie del riñón por estar en su comienzo.

En los casos, por cierto muy frecuentes, en que las condiciones de la vejiga no permitan la exploración instrumental para localizar la afección que sospechamos sea tuberculosa, tendrá altísima importancia el tener la seguridad de que es tuberculosa, ya que hoy día sabemos que las tuberculosis del árbol urinario, son de naturaleza descendente, es decir, que el órgano primeramente invadido es el riñón. Los autores están unánimes en esto, y de nuestra parte podemos decir que de todos los casos de tuberculosis que presentamos, sólo uno era de la vejiga, pero lo era por invasión secundaria y procedía de la próstata (Obs. 1.ª), pero que por los otros síntomas que presentaba podía compaginarse su origen. Compréndese, pues, la alta importancia que tendrá el diagnóstico de tuberculosis urinaria, ya que esto resulta sinónimo de tuberculosis renal y, por lo tanto, véase la importancia desde el punto de vista de la localización.

En vista de la insuficiencia de la clínica, para hacer el diagnóstico de tuberculosis y teniendo en cuenta la importancia que tiene, ha sido constante el afán de buscar por los medios de laboratorio la seguridad en el diagnóstico de tuberculosis. Mucho se ha hecho, pero la seguridad diagnóstica no nos la da más que el hallazgo del bacilo de Koch. Los caracteres de la orina, su reacción ácida con existencio de pus, la presencia de ligera cantidad de albúmina, la presencia de gran cantidad de leucocitos con pocos hematíes, son signos que también no hacen más que presumir la tuberculosis; pero la seguridad diagnóstica no nos la da más que el hallazgo del bacilo de Koch en la orina. Pero el hallazgo de este microbio, aun poniéndose al abrigo de muchas dificultades, es difícil en la orina. Repasando las 121 observaciones que presentamos, se verá que entre los casos de tuberculosis demostrada, en muy pocos se encontró el bacilo de Koch. Y es que este bacilo, cuando existe, es muy difícil encontrarlo; pero además de esta dificultad, hay casos que no se puede encontrar porque realmente no existe en el líquido urinario, ora en períodos muy adelantados en que, como hace notar Albarrán, no se encuentra ningún microbio en la orina, ora en los casos de tuberculosis renal en

que por estar la lesión tuberculosa en su principio, es decir, bajo la forma de tubérculos crudos, sin formación de cavernas que vomiten su contenido, o sea los productos del bacilo, y el bacilo mismo en la orina, no se puede encontrar en la orina porque realmente no existe.

Ya de mucho tiempo, viendo la dificultad de encontrar este bacilo en la orina, se idearon otros medios que nos indicaron que la lesión era tuberculosa sin esperar el hallazgo del bacilo, y de aquí las inyecciones de orina en el conejillo de Indias. Ya se practique esta inyección en el peritoneo, ya en el tejido celular subcutáneo, ya en la mama de un conejillo en período de lantancia, ya en el torrente circulatorio, ya en la glándula hepática, un inconveniente tiene este método, que es el mucho tiempo que tardan en aparecer los síntomas de tuberculosis, para que, al sacrificarlo, podamos encontrar dichos signos de tuberculosis. La inyección en el peritoneo, indudablemente la más segura, aun poniéndonos al abrigo de una infección peritoneal no tuberculosa, que no pocos errores ha proporcionado, tarda tres semanas en matar al conejillo, y hasta pasado este tiempo, no podemos ver los tubérculos diseminados por la superficie de la serosa peritoneal.

Véase, pues, la altísima importancia que tendrá un medio diagnóstico que sin necesidad de buscar el bacilo de Koch en la orina, sin acudir a la inyección en el conejillo de Indias, tanto en los casos en que la cistoscopia y cateterismo de los uréteres sea posible como no, nos proporciona un diagnóstico en todos los casos y en las condiciones en que los necesitamos, es decir : que sea *precoz*, *rápido* y *seguro*. Este medio de diagnóstico nos lo proporciona la *desviación del complemento* aplicado al examen de la orina.

A fin de comprobar la seguridad de este medio diagnóstico, aparte de los datos experimentales que antes detallamos, presentamos 121 observaciones clínicas, es decir, 121 reacciones, a fin de que por el número de dichas observaciones podamos dar seguridad a estos conceptos generales. Para esto hemos aplicado este medio, no sólo en todos los casos de tuberculosis urinaria, sino en otras tuberculosis del organismo, otras afecciones del aparato urinario y en individuos completamente sanos o portadores de una afección no tuberculosa distante del aparato urinario, indicando, al mismo tiempo, las causas de error que pueden presentarse en la técnica de la reacción y la manera de subsanarlas.

En el capítulo de « historias clínicas » detallamos una por una todas estas observaciones, indicando en cada cual las consideraciones que se desprenden de la aplicación de la reacción de desviación al caso particular. Pero agrupando las observaciones análogas, formulamos algunosc onceptos generales, todos ellos encaminados a comprobar los resultados de la reacción. Con el fin de exponer estos conceptos generales de una manera metódica, lo haremos con arreglo al siguiente cuadro :

1.º LA REACCIÓN DE DESVIACIÓN DEL COMPLEMENTO EN LAS AFECCIONES DEL APARATO URINARIO.

Afecciones tuberculosas :

a) La reacción en los casos en que se ha encontrado el bacilo de Koch.
b) La reacción en los casos de tuberculosis en que no se ha encontrado el bacilo de Koch : 1.º en las tuberculosis renales ; 2.º en las otras tuberculosis.
c) La reacción después de la nefrectomía y nefrotomía.
d) La reacción aplicada al examen de las orinas separadas.

Afecciones no tuberculosas :

a) La reacción en los casos de posible tuberculosis urinaria.
b) La reacción en las otras afecciones del aparato urinario.

2,º LA REACCIÓN DE DESVIACIÓN DEL COMPLEMENTO EN LAS AFECCIONES NO PERTENECIENTES AL APARATO URINARIO E INDIVIDUOS SANOS.

Afecciones tuberculosas :

a) La reacción en los casos de tuberculosis pulmonar.
b) La reacción en las tuberculosis locales.

Afecciones no tuberculosas e individuos sanos :

a) La reacción en otras afecciones.
b) La reacción en individuos sanos.

3.º CAUSAS DE ERROR EN LA REACCIÓN. MANERA DE SUBSANARLAS.

1.º LA REACCIÓN DE DESVIACIÓN DEL COMPLEMENTO EN LAS AFECCIONES DEL APARATO URINARIO. — Hay casos en el diagnóstico de las afecciones del aparato urinario, en que queda en seguida dilucida la afección de que se trata y, por lo tanto, su localización. Pero en ocasiones representa un gran paso saber solamente que se trata de una afección tuberculosa, ya que con ello va involucrada la localización de la afección. Pero la reacción de desviación practicada en una orina cualquiera, procedente de un enfermo con una afección urinaria ¿puede decirnos con exactitud si aquella orina es tuberculosa o no, es decir, si contiene o no el antígeno tuberculoso? Para la contestación afirmativa a esta pregunta hablarán más las observaciones presentes que nuestras palabras. Dividimos, como se ve, las observaciones de esta índole en dos grupos, según que se trate de afecciones tuberculosas o no tuberculosas :

a) *La reacción en los casos en que se ha encontrado el bacilo de Koch.* — Para comprobar la veracidad de los resultados de la reacción, la aplicamos primeramente en aquellos casos en que previamente se había *encontrado el bacilo de Koch.* Dadas las dificultades de encontrar este bacilo, podemos presentar pocos casos en que se haya encontrado (Véase observaciones 18, 100, 108 y 111) ; pero una afirmación hay que hacer ante los resultados obtenidos en estos casos. La reacción fué *positiva,* demostrando claramente la presencia

del antígeno tuberculoso, es decir, que además de la retención en la fila C, marcada por R, la hemolisis en la fila B, marcada por H, había una retención absoluta en la fila A. (Véase el esquema que acompaña a cada observación).

b) *La reacción en los casos de tuberculosis urinaria en que no se ha encontrado el bacilo de Koch.* — Estos casos, ndudablemente, son los más interesantes, ya que tanto si ha habido sospecha de tuberculosis como no, no encontrándose el bacilo de Koch, tendrá alta importancia la demostración en la orina del antígeno tuberculoso, ya que nos demostrará que la afección es o no tuberculosa. En caso de que se encuentre el antígeno tuberculoso, en la mayor parte de los casos, dado el carácter de la invasión tuberculosa, podrá afirmarse que se trata de una tuberculosis renal ; de entre todos estos casos de tuberculosis urinaria, uno solamente encontramos que no perteneciera al riñón (observación 1.ª). Se trata de un sujeto con tuberculosis de la próstata, que después de permanecer localizada en este órgano, invadió el trígono vesical que es cuando se presentó a nuestra observación. La reacción practicada en este caso nos demostró la presencia en la orina del antígeno tuberculoso y las lesiones encontradas en el momento de la intervención fueron claramente tuberculosas. El diagnóstico de tuberculosis abierta en el árbol urinario quedaba comprobado.

La reacción de desviación aplicada a los casos de tuberculosis renal (observaciones 2, 3, 9, 11, 14, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 33, 42, 45, 53, 55, 71, 94, 95, 97, 98, 99, 70, 89) nos proporciona datos importantísimos para el diagnóstico y, por lo tanto, para el tratamiento. Estas observaciones de los enfermos de esta índole que presentamos, están detalladas con todos los datos posibles a fin de que quede perfectamente demostrado el diagnóstico de tuberculosis renal. De entre todos estos casos, en algunos la reacción ha sido practicada previamente, con el fin de ver si luego quedaban comprobados sus resultados; pero otras se han practicado con el fin diagnóstico, es decir, con el fin de ver (no encontrándose el bacilo de Koch), si aquella afección era tuberculosa. En todos ellos la reacción demostró la presencia del antígeno tuberculoso en la orina, y en casi todos ellos la naturaleza tuberculosa de la afección quedó demostrada por las lesiones encontradas en la pieza patológica, ya en la operación, ya en la autopsia.

Se comprende, por lo tanto, la importancia de la reacción cuando no se haya podido encontrar el bacilo de Koch, pues ella nos demuestra la naturaleza tuberculosa de la afección.

c) *La reacción después de la nefrotomía y nefrectomía.* — He practicado la reacción después de una nefrotomía por tuberculosis (observación 69), que había sido diagnosticada por la misma reacción de desviación. Ella nos demostró que aun persistía el foco tuberculoso y que sus antígenos eran eliminados con la orina por el uréter y la vejiga.

También he practicado la reacción después de la nefrectomía sobre todo en aquellos casos en que persisten, después de algún tiempo, las lesiones de cistitis (observaciones 29, 39, 64 y 113). Desde este punto de vista los resultados son de dos clases : en unos se encontró el antígeno tuberculoso en la orina, en otros (observación 96), no se en-

contró en la orina dicho antígeno tuberculoso. En las primeras, dicho antígeno procedía, sin duda, del trozo inferior del uréter, que presentaba lesiones de naturaleza tuberculosa y que no había sido extirpado al practicar la nefrectomía. Pero en la observación antes citada, a pesar de persistir los síntomas de cistitis, no se encuentran los antígenos en la orina. Esto nos conduce a dar nuestra explicación acerca de la naturaleza de la cistitis que queda después de una nefrectomía por tuberculosis. Estas lesiones, mientras no se extirpa el riñón, se van fraguando por la acción de los productos que descienden del mismo; pero desaparecidos los antígenos de la orina, las lesiones de cistitis que quedan, ¿son de naturaleza no tuberculosa, es decir, son solamente trastornos funcionales o son consecuencia de las lesiones de cistitis, que ha dejado como secuela una alteración anatómica en la vejiga, pero sin que esta alteración sea de naturaleza tuberculosa?

Esta opinión, emitida por varios autores, no había sido todavía demostrada, y nosotros, encontrando que después de algún tiempo (cuando las lesiones del uréter han desaparecido), no se halla el antígeno tuberculoso en la orina, creemos haber dado la explicación y demostración.

d) *La reacción aplicada al examen de las orinas separadas.* — Cuestión de capital importancia, para el tratamiento de la tuberculosis renal, es saber el lado o el riñón en que la efección está localizada. Ahora bien, ya hemos insistido antes en las dificultades que presenta a veces la cistoscopía y cateterismo, pero aun pudiéndose verificar con exactitud y precisión la separación de dichas orinas, sucede con frecuencia que el análisis de dichas orinas y las pruebas experimentales de impermeabilidad renal nos dan, a veces, conceptos algo equivocados. Por eso ya se aconseja que dichas pruebas se repitan dos o tres veces a fin de saber con exactitud cúal es el riñón afecto. Se comprende que esto suceda especialmente en los casos en que la tuberculosis renal se encuentra al principio de su evolución, en que no ha mermado apenas el poder de filtro secretorio del riñón, precisamente en aquellos casos en que una operación precoz proporciona los mayores éxitos.

Se comprende, por lo tanto, la importancia que tendrá el encontrar en una de las dos orinas separadas el antígeno tuberculoso, ya que así sabremos con exactitud el riñón en que la lesión tuberculosa se ha localizado, aunque los datos de filtración renal no sean concluyentes.

Presentamos con este fin las observaciones 61 y 62. En la observación 61, la reacción, dando un resultado positivo, demostró que el riñón de que procedía aquella orina era tuberculoso; en cambio, el otro riñón, no dando lugar a la desviación del complemento, demostró que estaba sano. La localización de la afección no puede ser, por lo tanto, más precisa.

Vamos ahora a indicar los resultados de la reacción obtenidos en las afecciones *no tuberculosas* del aparato urinario.

e) *La reacción en los casos de posible tuberculosis.* — Se comprende también la gran importancia que tendrá la aplicación de la reacción en estos casos, teniendo en cuenta la facilidad con que pue

den ser diagnosticados de tuberculosis. En efecto, la mayor parte de ellas (observaciones 4, 12, 30, 31, 46, 54, 93, 69 y 56), habían sido diagnosticadas de tuberculosis y en otras este diagnóstico estaba en interrogante. Claro que en todas estas observaciones, o en casos de esta índole, no encontrándose el bacilo de Koch, el único medio de separar estas afecciones de las verdaderamente tuberculosas, es la investigación del antígeno por medio de la desviación del complemento.

Puede decirse, pues, que estos enfermos, y en nuestro caso todas estas observaciones, formaban un grupo común con aquellas otras observaciones de tuberculosis del aparato urinario, pero en las que no se había encontrado el bacilo de Koch. El empleo de la reacción, en este caso, dividió los enfermos en dos grupos: unos en los que la reacción resultó positiva y, por lo tanto, la afección era de naturaleza tuberculosa, y como antes hemos dicho, esta naturaleza quedó comprobada; otros, en que dicha reacción resultó *negativa*. Estas observaciones son las que presentamos en este grupo, y el resultado negativo de la afección quedó comprobado, ya en la operación, si se trataba de una afección quirúrgica (cálculo renal, pionefrosis vulgar, etc., etc.), ya por exploraciones más minuciosas, ya por haberse obtenido su curación por el tratamiento médico, en la forma que detallamos en cada caso particular.

f) *La reacción en las otras afecciones del aparato urinario.* —No por ser dudoso el diagnóstico, es decir, por creer en la posibilidad de una tuberculosis del aparato urinario, practicamos la reacción en este caso, sino con el fin de servirnos de contraprueba a los casos anteriores, es decir, en aquellos casos dudosos de tuberculosis urinaria. (Véase las observaciones 5, 10, 17, 35, 36, 37, 38, 40, 43, 46, 48, 49 y 51). En todos ellos la reacción resultó claramente negativa. En algunos de ellos una primera reacción practicada con orina en malas condiciones o con complemento alterado (como luego detallaremos al estudiar las causas de error), dió un resultado extraño, es decir, hubo retención o hemolisis en todos los tubos, pero una segunda reacción, practicada subsanando estas causas de error, resultó perfectamente negativa.

El diagnóstico particular en cada caso quedó comprobado también al practicar la intervención respectiva.

Véase, pues, la seguridad que también nos da la reacción, cuando se trata de averiguar la negación o no existencia de una tuberculosis urinaria.

2.º La reacción de desviación del complemento en las afecciones no pertenecientes al aparato urinario e individuos sanos. — No produciéndose la desviación del complemento más que cuando éste se encuentra en presencia del anticuerpo que en este caso nosotros añadimos, y del antígeno de la misma naturaleza que se trata de averiguar, claro que cuando éste no se encuentra en la orina que tratamos de averiguar, no habrá tal desviación.

Manifestándose siempre la tuberculosis urinaria por síntomas que traducen las lesiones de este aparato, claro que no aplicaremos la reacción más que en aquellos casos sospechosos de tuberculosis urinaria. Pero desde el punto de vista comprobatorio hemos pensado

aplicar la reacción, no sólo en las afecciones del aparato urinario, sino que también en las afecciones de fuera de este aparato y que, por lo tanto, no nos dan ningún síntoma urinario. Para esto hemos constituído dos grupos : el de las *afecciones tuberculosas*, y el de las *afecciones no tuberculosas.*

La reacción en las afecciones tuberculosas. — Si las tuberculosis no pertenecientes al aparato urinario, dejaran escapar por la orina sus antígenos, indudablemente se produciría una retención del complemento.

Ahora bien, estas tuberculosis ¿vierten antígenos a la orina? Hemos practicado esta investigación en la tuberculosis pulmonar y en las otras tuberculosis locales.

a) *La reacción en los casos de tuberculosis pulmonar.* — Hemos practicado la reacción en varios enfermos con esta afección, unos de ellos sometidos al tratamiento por la tuberculina (observaciones 74, 76, 79 y 80), durante bastante tiempo; otros no sometidos a dicho tratamiento (75, 77, 78, 83, 87, 91). Todas estas reacciones están con dos comprobantes de la orina (A y A') en las que había cantidades diferentes de complemento a fin de hacer más sensible la reacción. Examinando los esquemas de estas reacciones, se verá que sus resultados no pueden ser más concluyentes : en todos los tubos, excepto en los de la fila C (comprobantes), hubo una hemolisis completa. Por lo tanto, en los casos de *tuberculosis pulmonar no pasan los antígenos a la orina.* El empleo de la tuberculina, no impide tampoco que la reacción se desarrolle, ya que en los casos en que ésta se empleó, hubo también perfecta retención y hemolisis en las filas C y B.

b) *La reacción en los casos de tuberculosis local.* — Hemos empleado esta reacción en casos diferentes de tuberculosis local que son los siguientes : de la rodilla (Obs. 65, 66, 72, 85, 57 y 107) ; del pie (Obs. 63) ; en la espina ventosa (Obs. 90) ; en la adenitis tuberculosa del cuello (Obs. 58 y 103) ; en la caries costal (Obs. 81) ; en la tuberculosis testicular (Obs. 88) ; en los abscesos tuberculosos (Obs. 86) y en la peritonitis tuberculosa (Obs. 67 y 68).

En todos estos casos, los resultados de la reacción han sido exactos, ya que de ello nos da crédito el examen de los comprobantes, sin que en ninguno se haya presentado ninguna causa de error de las que más adelante enumeraré.

Han sido, de otra parte, sus resultados muy concluyentes. En ningún caso ha habido desviación del complemento y, por lo tanto, los *antígenos de las tuberculosis locales no se eliminan por la orina.* En un enfermo de los que presentamos (Obs. 70), coexistía una coxalgia con la tuberculosis urinaria, y la existencia de aquella tuberculosis no impidió, como era de suponer, que hubiese desviación del complemento.

La reacción en las otras afecciones orgánicas e individuos sanos.

Solamente con el fin de aportar datos o casos negativos de reacción, a fin de que sirvan de comprobantes, hemos practicado la reacción en algunas otras afecciones, pero más que nada en individuos sanos.

c) *La reacción en otras afecciones orgánicas.* — En muchas afecciones hemos practicado la reacción, pero entre los casos que recor-

damos, apuntamos solamente los siguientes : (Obs. 15, 32, 104 etcétera.) En todos ellos la reacción resultó perfectamente *negativa*, demostrando, por lo tanto, que esta afección no impedía que la reacción se desarrollase. Otras afecciones han coexistido con la tuberculosis urinaria y, sin embargo, no han impedido que se desviase el complemento.

d) *La reacción en individuos sanos.* — Hemos practicado la reacción en muchísimos individuos sanos, cuyos resultados no hemos apuntado, por resultar siempre negativos. Anotamos solamente algunas observaciones (6, 69, 101, 115, 116, 117, 118, 119, 120 etc.) *La reacción en individuos sanos resulta siempre negativa.*

3.º CAUSAS DE ERROR EN LA REACCIÓN. — *Manera de subsanarlas.* — Sabido es que, para dar veracidad a una reacción, ha de haber una retención absoluta en la fila C y hemolisis en la fila B. Cuando se han cumplido estas dos condiciones podremos dar crédito a los resultados obtenidos en las filas A y A′ y, como consecuencia, podremos asegurar el resultado de la reacción. Pero hay casos en que aquellos dos factores antes citados no se obtienen, es decir, que a veces hay hemolisis en la fila C y retención en la fila B. En este caso la reacción ha sido perturbada por alguna causa de error, y siempre en todos los casos hemos observado, que cuando hay retención en la fila B, hay retención o hemolisis en todos los tubos que intervienen en la reacción. Todavía hemos observado más, y es que no sólo se observan estos resultados anómalos en los tubos de una sola reacción, sino a veces en los de varias y en ocasiones en los tubos de todas las reacciones que hemos verificado en un mismo día. Por lo tanto, estarán todas ellas sometidas a la misma causa de error, ¿cuál es esa causa?

Presentamos varias reacciones de esta índole; y a fin de que estos resultados anómalos nos sirvan de lección, para investigar la causa de error, para luego haciendo intervenir esta causa, obtener los mismos resultados, las hemos reunido en tres grupos distintos: 1.º, aquellas en que ha habido una hemolisis en todos los tubos; 2.º, aquellas en que ha habido retención en todos ellos, y 3.º, la presencia de anticuerpos tuberculosos en la orina.

Repasando las causas de error posibles que haya podido haber en las reacciones del primer caso (observaciones 32, 34, 36 y 50), observamos que en ellos intervinieron tres factores : en primer lugar, el haber empleado un complemento que había sido obtenido ocho o nueve horas antes ; en segundo lugar, que habíamos mezclado las substancias que intervienen en el primer tiempo de la reacción, con o sin complemento y las habíamos dejado así varias horas sin ponerlas en la estufa. Pero la causa de error menos frecuente, pero que, sin embargo, puede sorprendernos muchísimo los resultados extraños que nos puede dar, aun habiendo practicado la reacción con toda escrupulosidad, es el *suero antituberculoso.* Puede el suero producir resultados extraños, ya porque contenga pocos anticuerpos, ya porque sea antiguo y esté infectado. Con respecto a lo primero, nosotros hemos empleado el suero Marmorek y con sus resultados hemos

visto que contenía gran cantidad de anticuerpos, ya que la retención en la fila C era perfecta. Cuando el frasco de suero está abierto de algún tiempo y no se guarda en un sitio fresco y obscuro, puede haber hemolisis en todos los tubos, sin duda porque sus anticuerpos se pierden. Cuando el suero se ha infectado, cosa que suele su ceder cuando del frasco se ha sacado suero con una pipeta que no estaba bien esterilizada, viene también hemolisis total, por carecer el suero de anticuerpos tuberculosos. Esta infección se manifiesta por una turbulencia bastante intensa que aparece en el líquido y en ocasiones por un verdadero depósito de materia ; y cosa curiosa, la disminución de anticuerpos en este suero se realiza de una manera paulatina ; así que nosotros hemos observado que cuando de un frasco se sacaba suero con una pipeta que no estuviese esterilizada, todavía, durante algunos días, se obtenía con él una retención absoluta, señal que contenía gran cantidad de anticuerpos ; pero, pasada una semana, la cantidad de anticuerpos empezaba a menguar, y después de dos semanas la cantidad de anticuerpos que el suero contenía, era tan pequeña, que apenas había retención en la fila C.

A fin de comprobar las causas de error que pueden resultar de un suero infectado, hemos practicado juntamente varias reacciones, cuyos resultados exactos se sabían o se han obtenido después con exactitud ; unas las hemos practicado con suero antiguo e infectado, las otras con suero sacado de un frasco de suero abierto en el momento de la reacción. Los resultados en este último caso han sido perfectos; mientras que en el primer caso había una hemolisis más o menos intensa, según la mayor o menor cantidad de anticuerpos que contenía, en la forma que antes hemos detallado.

Por otra parte, conteniendo los sueros diferentes cantidad de anticuerpos, es conveniente comprobarlos con un suero conocido y aun mejor practicando la reacción en una orina cuyo perfecto resultado se haya obtenido anteriormente. Con una orina en buenas condiciones, cuyos resultados nos sean conocidos con precisión y empleando un suero conocido, podremos comparar los resultados obtenidos con el suero nuevo, con los obtenidos con el suero antiguo. Así podremos ver la cantidad de anticuerpos que contiene, marcados por la cantidad de retención, y luego, al emplear este suero para la investigación del antígeno en una orina desconocida, interpretaremos sus resultados con más exactitud.

A fin de prevenir la pérdida de anticuerpos en un suero cuyo frasco haya estado abierto mucho tiempo o en el sol, etc., etc., es decir, que no haya estado conservado en buenas condiciones, es conveniente emplear un frasquito de suero en cada serie de reacciones y si se necesita poco, debe reunir la pipeta todas las condiciones de asepsia necesarias para que dicho suero no se infecte. Como regla técnica en estos casos, debe no solamente quemarse la punta de la pipeta que es la que se introduce en el frasco, sino toda la pipeta, ya que al aspirar el suero, contacta éste con toda la superficie interna de ésta, y luego, al graduar, puede mezclarse con el suero del frasco, suero que ha contactado con una superficie no esterilizada de la pipeta.

De esta manera se evitan las causas de error dependientes del suero.

Las reacciones de las orinas practicadas, subsanando estas causas de error, nos dieron un resultado perfecto (observaciones 33, 35 y 37). Al mismo tiempo, practicando otras reacciones, haciendo intervenir la misma causa de error, nos dió siempre el mismo extraño resultado: hemolisis en todos los tubos. En su consecuencia, es una condición indispensable que, al practicar la reacción de desviación, se *emplee un suero reciente, no infectado y de resultados conocidos; un complemento obtenido pocos minutos antes y que, por otra parte, una vez mezcladas las substancias que intervienen en la primera parte de la reacción, se pongan en seguida a la estufa a 37°.*

Estudiando las causas que hubiesen podido dar *retención* en todos los tubos de reacción, hemos observado que la purulencia, la gran cantidad de sedimento y el depósito que se forma en una orina fermentada, son causas que impiden muchísimo la hemolisis, al igual que si una orina hacía dos o tres días que estuviese recogida. Las orinas empleadas sin filtrar en los primeros casos o recogidas dos o tres días antes, produjeron una retención absoluta en todos los tubos (observaciones 8, 16, 22, 41, 44, 47, 52, 59, 60, 92, 102 y 84). Al investigar la causa de error que pudiera producir este resultado extraño, vimos en seguida que se presentaba, tanto en orinas tuberculosas como no tuberculosas, y dentro de las observaciones citadas, se observan casos que pertenecen a ambas categorías. Por lo tanto, pensamos en seguida que no era la mayor o menor abundancia de antígeno tuberculoso lo que pudiera motivar este resultado extraño, sino que era algo que se podía encontrar en todas las orinas. Practicadas aquellas reacciones con orina fresca y perfectamente filtrada, se obtuvo un resultado perfecto, habiendo retención en la fila A si es que era positiva, y hemolisis si es que no contenía el antígeno tuberculoso. Todas estas reacciones extrañas se encuentran casi todas ellas repetidas, habiéndonos dado un resultado perfecto ; si alguna no está repetida (por ejemplo, Obs. 33), fué debido a que el enfermo salió del hospital sin dar tiempo para repetir la reacción.

Hemos querido comprobar la misma causa de error y siempre que ha intervenido hemos obtenido el mismo resultado. En algunas ocasiones hemos practicado varias reacciones; algunas, con orina perfectamente filtrada y recientemente emitida, y las otras, con orinas antiguas o sin filtrar (conteniendo mucho pus o sedimento), y hemos obtenido dichos resultados. *La orina ha de ser, pues, recientemente emitida y perfectamente filtrada.*

Hemos observado también que esta retención absoluta era más frecuente en las orinas que contenían gran cantidad de pus, que no han sido filtradas, y así, en muchas de estas orinas purulentas y no filtradas, se ha obtenido un líquido turbio después de haber practicado el calentamiento a 60° de estas orinas.

Los hematíes los usamos, recientemente preparados o conservados en formol, y en todo caso, si dudamos de su empleo, no los usamos o los probamos de antemano; en cuanto a la hemolisina, como la titulamos en el momento de la reacción, a fin de hacer su dilución, sabemos si está o no en buenas condiciones.

Como resumen de lo dicho anteriormente y a fin de subsanar las

causas de error, indicaremos las condiciones con que se ha de practicar una reacción de desviación :

1.ª La orina ha de ser reciente o emitida dentro de las últimas veinticuatro horas y perfectamente filtrada si contiene pus o productos en suspensión. La orina calentada a 60º debe estar previamente enfriada. El calentamiento de la orina no debe pasar de 65º.

2.ª El suero ha de ser reciente, no infectado y de resultados conocidos.

3.ª El complemento ha de estar obtenido en el momento mismo de practicarse la reacción y mezclarse en seguida con las demás substancias.

4.ª Las tres substancias que intervienen en el primer tiempo de la reacción, junto con el suero fisiológico, no deben dejarse muchas horas mezcladas sin ponerlas a la estufa, sino que es conveniente, una vez efectuada la mezcla, ponerla en seguida a la estufa a 37º por espacio de dos horas, como hemos dicho en la técnica de la reacción.

Los anticuerpos tuberculosos en la orina. — Debré y Paraf, los iniciadores de la aplicación del método de desviación del complemento al examen de la orina, indicaron que la presencia de anticuerpos tuberculosos en la orina, procedentes del resto del organismo, podría producir retención. Esta retención podría ser, por lo tanto, producida por los antígenos tuberculosos vertidos al aparato urinario y por los anticuerpos eliminados por la orina. Por esto indicaban que una parte de orina se calentase a 60º para ser destruídos dichos anticuerpos.

Por lo tanto, aunque dichos anticuerpos se encontrasen en la orina, no se convertirían en causa de error, ya que éstos quedarían destruídos por el calentamiento a 60º.

Ahora bien, ¿dichos anticuerpos se encuentran en la orina?

Hemos practicado cerca de doscientas reacciones de desviación, de las que presentamos ciento veinte. La mayor parte de ellas se han practicado en casos de tuberculosis, ya urinaria, ya extraurinaria y solamente en un caso (observación 62) hemos encontrado dichos anticuerpos, es decir, hemos encontrado una retención que creímos era debida a dichos anticuerpos, ya que en la orina calentada a 60º hubo una hemolisis perfecta. La orina de esta reacción procedía de una separación de orina, conteniendo la del otro riñón el antígeno tuberculoso (observación 61). Por otra parte, presentamos muchas reacciones practicadas en otras tuberculosis locales y pulmonares, y en algunas de estas últimas, el enfermo ha estado sometido al tratamiento por la tuberculina, que, indudablemente, favorece la formación de anticuerpos y a pesar de eso dichos anticuerpos no se han denunciado en la reacción.

En vista de esto, hay que suponer que dichos anticuerpos o no aparecen en la orina o se eliminan en una forma que no producen retención.

La circunstancia de que dichos anticuerpos los hayamos encontrado en la orina procedente de un solo riñón, siendo el otro tuberculoso, nos induce a dar la siguiente explicación del porque dichos anticuerpos no se manifiestan en la reacción. « Sería solamente cuestión de no encontrarse en suficiente cantidad en la orina para producir