

TRABAJOS DE CONCURSO.

El Laboratorio y sus aplicaciones a la Clínica.

La reacción de Lange.

Memoria que presenta a la Academia Nacional de Medicina el

DR. JESÚS ARROYO

para optar a un sillón vacante en la Sección de Medicina General.

A LA HONORABLE ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA:

No por vanidad, sino por el afán legítimo de conquistar un honroso nombre científico y de contar con un estímulo más para el trabajo, vengo ante vosotros, respetables miembros de la Academia Nacional de Medicina, a solicitar devotamente un lugar a vuestro lado.

No desconozco que para aspirar a tan alto honor, hanse menester merecimientos muy grandes y aptitudes sobresalientes en el ejercicio de la Medicina, virtudes ambas que no concurren en mí, por lo cual hubiera debido quedar recluso en mi cuarto de estudio sin hacer alarde de osadía, ajena hasta ahora, a mi carácter.

Ni he olvidado tampoco que para presentarme ante vosotros decorosamente, era requisito indispensable traer un contingente científico estimable por su calidad, que os demostrase, siquiera fuese mi empeño por el trabajo, ya el fruto de una larga y fecunda experiencia en cualquiera de las ramas de la Medicina.

No ocurre así, sin embargo, y si a pesar de ello solicito cortesmente un lugar en vuestra prestigiada Corporación, sírvanme de excusa el anhelo de escuchar de vuestros labios las fecundas enseñanzas de vuestro saber y experiencia, y el nobilísimo deseo de contribuir con mi modesto contingente al estudio de algunos de nuestros problemas médicos.

El tema que he elegido para redactar la memoria que someto gustoso a vuestra juiciosa crítica, ha sido *la reacción de Lange*, una de las conquistas más importantes de laboratorio en los últimos años, que ha venido a satisfacer necesidades imperiosas creadas por el adelanto continuo de la Medicina. El arduo problema de la sífilis todavía encierra muchas incógnitas, y una de ellas (el diagnóstico precoz de las infecciones neurosifilíticas), ha encontrado en esta reacción la fórmula necesaria para ser resuelta definitivamente, con beneplácito de los enfermos que se ven amenazados por tan terrible complicación.

Por desgracia, el plazo de tres meses fijados por la convocatoria respectiva es demasiado corto para reunir un número de observaciones digno de figu-

rar en una memoria como ésta, pues las dificultades de los preparativos de la reacción (que en el presente caso son excepcionales), y el escaso número de enfermos en quienes tiene aplicación el estudio relativo, limitan el campo de acción de quien emprende un trabajo semejante. De ahí que sólo pueda contribuir hasta ahora con 16 observaciones personales acerca de la reacción de que se trata.

Otro de los defectos inherentes a mi labor ha sido la carencia de opiniones de sabios europeos acerca de este asunto, debida a la falta de obras científicas de aquellas naciones; apenas si han llegado a mis manos dos trabajos de médicos españoles, publicados en una revista de Medicina, y los pocos datos consignados en libros americanos sobre las opiniones de autores extranjeros acerca de esta reacción; pero de la culta Francia nada he logrado obtener, como si la labor demasiado penosa a que se ha visto entregada en los últimos años hubiera absorbido todas sus energías (y así debe haber ocurrido), sin concederle un pequeño descanso para hacer obra puramente científica. Por esta razón sólo he consultado libros norteamericanos, que se han ocupado extensamente de estas cuestiones, lamentando la laguna bibliográfica que dejo señalada.

Debo consignar aquí que he encontrado ayuda franca para la confección del presente trabajo, en las siguientes personas a quienes estoy profundamente reconocido: el Dr. Tomás G. Perrín, en cuyo laboratorio he realizado todas las prácticas de la reacción, y que me ha proporcionado obras científicas de consulta; el Dr. Angel Brioso Vasconcelos que me ha favorecido igualmente con libros y revistas científicas, y ha puesto a mi disposición líquidos céfalorraquídeos de enfermos de su clientela particular; el Dr. Ernesto Cervera por su contingente bibliográfico muy estimable; el Dr. Manuel Aveleyra por haberme suministrado también líquidos espinales de pacientes que asisten a su consultorio; el Dr. Agustín Torres, director del Manicomio General, que se dignó permitirme concurrir a ese Establecimiento a hacer estudios en los enfermos allí recluidos; y los Dres. Salvador Iturbide Alvérez, Rafael Santamarina, Nicolás Martínez, Francisco de P. Echeverría y Leobardo Martínez, médicos del citado Manicomio, a quienes debo múltiples atenciones y facilidades sin cuento, para la práctica de mis estudios en pacientes aislados en sus respectivos pabellones.

Tales han sido los elementos de que he dispuesto para el presente trabajo, y si hago mención de ellos aquí, es porque creo cumplir un deber tan grato cuanto ineludible.

Espero tranquilo vuestro fallo justiciero, que acataré gustoso, y quedame entre tanto la noble satisfacción de haber pretendido aspirar a uno de los galardones más altos que nos es dable, a los médicos, disfrutar en nuestra patria.

*

* *

I.

ANTECEDENTES.

La reacción del oro coloide de Carl Lange, médico alemán nacido en 1883, constituye la aplicación al diagnóstico de algunas infecciones neurosifilíticas, de los estudios realizados por Zsigmondy acerca de la precipitación de las soluciones de metales coloides (el oro especialmente), por la acción de substancias diversas, albúminas, cloruro de sodio, fósforo, etc.

En efecto, desde el año de 1898, Zsigmondy, que fué el primero en lograr soluciones transparentes de oro coloide, había observado que dichas soluciones cambiaban de color bajo la acción de determinadas substancias que precipitaban el oro, pudiendo llegar esta precipitación hasta la decoloración completa del líquido en estudio.

Esta acción precipitante puede realizarse por diversas substancias, usadas en soluciones diversamente concentradas, siendo digno de notarse que hay algunas que tienen acción antagónica entre sí cuando se encuentran en presencia una de otra; tal ocurre con las proteínas y el cloruro de sodio al 10%: ambas, aisladamente, precipitan al oro coloide de sus soluciones, pero la segunda ya no ejerce esta acción, si previamente se ha añadido a la solución de oro coloide una cantidad de proteína incapaz de producir la precipitación por sí misma, pero útil para impedir la acción precipitante del cloruro de sodio al 10%.

Esta cantidad de proteína (variable para cada especie), necesaria para proteger a las soluciones de oro coloide contra la acción precipitante del cloruro de sodio, fué determinada en miligramos de substancia capaz de impedir la precipitación de 5 c.c. de solución de oro coloide por 0.5 c.c. de solución de cloruro de sodio al 10%.

En 1912 Lange trató de hacer la aplicación de estos estudios al diagnóstico de las afecciones sifilíticas del sistema nervioso, fundado en que la cantidad de proteínas contenida en el líquido céfallo-raquídeo normal (previamente diluido al 1 por 10), no es bastante para precipitar una solución de oro coloide, y sí lo es cuando esas proteínas aumentan, lo cual ocurre, entre otros padecimientos, en las afecciones neurosifilíticas.

Las primeras tentativas de Lange fracasaron porque empleó agua destilada para diluir el líquido céfallo-raquídeo, y como las proteínas del líquido (las globulinas especialmente), no son solubles en el agua, su acción precipitante quedaba inerte; posteriormente, y después de varios ensayos, supo que una solución de cloruro de sodio al 0.4% no precipitaba por sí misma las soluciones de oro coloide, y además mantenía en disolución a las proteínas del líquido céfallo-raquídeo, permitiendo que éstas conservasen su acción precipitante.

Aplicando estos descubrimientos al estudio del líquido espinal de los

neurosifílticos, vió sus esfuerzos coronados por éxito feliz, dando vida así a la reacción del oro coloide, que lleva su nombre, y que será motivo del presente trabajo.

II.

ELEMENTOS NECESARIOS PARA LA REACCIÓN.

Para hacer la reacción de Lange son indispensables los elementos siguientes:

a) *Útiles.*

Matraces de vidrio de Jena de 2 litros de capacidad.

Matraces de vidrio de Jena de 1 litro de capacidad .

Matraces de vidrio de Jena de 100 c.c. de capacidad.

Matraces de vidrio de Jena de 50 c.c. de capacidad.

Probetas de cristal de 500 c.c.

Probetas de cristal de 100 c.c.

Probetas de cristal de 50 c.c.

Pipetas de 5 c.c. divididas en centímetros cúbicos.

Pipetas de 2 c.c. divididas en décimos de centímetro cúbico.

Pipetas de 1 c.c. divididas en décimos de centímetro cúbico.

Tubos de ensaye de 125 por 16 mm.

Probeteros para 12 tubos cada uno.

Calentador eléctrico de superficie plana.

Alambique, sin conecciones de caucho, para destilar agua.

Es indispensable que los materiales de vidrio sean de la mejor clase posible (de Jena, o cuando menos de Pirex), enteramente nuevos y destinados exclusivamente para este uso.

Su aseo, sumamente delicado, constituye uno de los tiempos más importantes de la reacción y de influencia decisiva para obtener buen éxito al practicarla.

En efecto, es necesario limpiarlos de toda materia orgánica, y para ello se procede del siguiente modo: se lavan primero con jabón y agua corriente, se ponen a hervir en solución de jabón durante 10 minutos, se enjuagan en agua común y se introducen en la solución siguiente, que debe bañarlos por completo:

Bicromato de potasio.....	200 gramos.
Agua común.	1,000 c. c.
Ácido sulfúrico.	500 c. c.

Disuélvase el primero, previamente pulverizado, en agua; la disolución, que no es completa, se termina añadiendo poco a poco el ácido sulfúrico y agitando suavemente; no deberá ponerse desde luego todo el ácido, porque la mezcla se calienta demasiado y puede reventar el frasco que la contenga. Una vez terminada, déjese enfriar.

En esta solución deberán permanecer media hora. Lávense durante largo rato con agua corriente, después con agua destilada y por último con agua bi o tridestilada.

Pónganse a secar en una estufa de aire caliente, tapando las probetas con

papel y envolviendo igualmente con papel las pipetas. En cuanto a los matraces, conviene taparlos con campanas pequeñas de cristal, lavadas en la misma forma descrita.

b) *Substancias.*

Agua bi o tridestilada.—Es indispensable para todas las soluciones que deben hacerse, y para dar un último lavado a los materiales de cristal. Para obtenerla es necesario emplear un alambique sin tubos de caucho. Cuando el agua está muy cargada de sales es necesario destilarla cuatro o cinco veces. En México, tomando en cuenta que el agua de que disponemos es bastante pura, la hemos empleado tridestilada y bidestilada solamente, obteniendo con ambas buenos resultados.

Una vez obtenida, debe conservarse en matraz de vidrio de Jena.

Cloruro de oro.—Debe ser forzosamente de la casa Merck; se encuentra en ampollitas de 1 gramo; hay que hacer una solución al 1 por 100 en agua bidestilada, que se conservará a cubierto de la luz. (Deben guardarse las precauciones debidas al abrir las ampollitas que lo contienen).

Carbonato neutro de potasio (CO^2K^2).—Aun cuando todos los autores recomiendan que esta substancia y las demás necesarias para la reacción sean de la casa Merck y de la marca azul, en México no las hemos encontrado y las hemos suplido con los productos más puros que nos ha sido dable hallar. El carbonato neutro de potasio o sal de tártaro, que hemos empleado, ha sido de la casa Mallinckrodt, de New York, y nos ha dado buen resultado. Se prepara en solución en agua bidestilada al 2%.

Formaldehida al 40%.—Tampoco la hemos encontrado de Merck; la que hemos usado nos ha sido proporcionada por una casa de esta ciudad, que no es, sin embargo, la que la prepara; ignoramos por lo mismo este último detalle. Es indispensable que sea de la mayor pureza posible, y se emplea en solución en agua bidestilada al 1%.

Las anteriores son las substancias indispensables para hacer la solución de oro coloide que debe emplearse en la reacción.

Para neutralizar dicha solución (cuando está indicado hacerlo), para ensayarla antes de su empleo y para diluir el líquido céfalorraquídeo que debe servir para la prueba, son necesarias, además, las soluciones siguientes:

De *alizarina roja*, 1 gramo en una mezcla acuosoalcohólica al 50%.

En México no hemos encontrado sino alizarina amarilla, que difiere de la roja, al decir de Wurtz, en que ésta es anhidra y aquélla hidratada. Comprobamos la exactitud de este aserto, secando una pequeña cantidad de alizarina amarilla en estufa de aire caliente, y observando su cambio de color al rojo; pero como se usa en solución acuosoalcohólica, y por lo tanto se hidrata, estimamos poder usarla sin inconveniente.

Acerca de esta substancia debo decir que es imposible obtener la solución que piden los autores, porque es casi insoluble tanto en agua como en alcohol (en agua se disuelve a la temperatura de 160° y se precipita por enfriamiento; en alcohol tampoco se disuelve sino a dosis pequeñísimas, y en la mezcla de ambos ocurre lo mismo); así pues, lo que nosotros obtuvimos fué más bien una suspensión y con ella operamos.

Dada la circunstancia indicada, nos servimos igualmente de la fenoltaleína en solución idéntica a la anterior, sin olvidar que es un reactivo poco sensible a los líquidos muy débilmente alcalinos, y que se conserva incolora en medios ácidos.

De *sosa cáustica* al 1 por 50 en agua bidestilada.

De *ácido clorhídrico, q. p.*, al 1 por 50 en agua bidestilada.

De *cloruro de sodio*, de Merck, al 1% en agua bidestilada.

De *cloruro de sodio*, de Merck, al 0.4% en agua bidestilada.

III.

LA SOLUCIÓN DE ORO COLOIDE. (SU PREPARACIÓN).

Hay varias fórmulas para preparar la solución de oro coloide indispensable para la reacción; aquí mencionaremos únicamente cuatro de ellas por haberlas ensayado en nuestros trabajos.

1a.—Del *Dr. F. Poyales del Fresno*.

500 c.c. de agua tridestilada colocados en un vaso de cristal, se calientan lentamente hasta 90° C; se añaden 3.5 c.c. de la solución de carbonato de potasio, 5 c.c. de la de cloruro de oro, cinco gotas de una de ácido oxálico al 1%, y 2 c.c. de la de formalina; se apaga la llama de la lámpara de calefacción y se deja enfriar el vaso sin moverlo: a los veinte minutos aparece una ligera coloración y poco a poco la definitiva.

Empleando este procedimiento, que fué el primero ensayado, fracasamos, y atribuimos este fracaso a la mala calidad del ácido oxálico usado, que no satisfacía los requisitos exigidos por los autores.

2a.—Semejante a la anterior es la técnica que recomiendan *Miller, Brush, Hammers y Felton*; sólo difiere en que estos señores añaden el cloruro de oro y el carbonato de potasio a los 60°C., el ácido oxálico a los 80°, agitando vigorosamente, y la formalina a los 90°, agitando también, usándola diluída al 1 por 40 y poniendo 2.5 c.c. de ella, o lo bastante para obtener un color rosado inicial.

3a.—*De Lange*.

Se colocan en un vaso 500 c.c. de agua destilada, que se calientan lentamente; añádanse 5 c.c. de la solución de cloruro de oro y 5 c.c. de la de carbonato de potasio; caliéntese hasta la ebullición y agréguese, agitando, 5 c.c. de la solución de formalina hasta que todo adquiriera color rojo claro.

4a.—*De Black y Rosenberg*.—Idéntica a la de Lange, sus autores la describen así:

Póngase un vaso con 100 c.c. de agua destilada sobre una tela de alambre, encima de un mechero de llama alta; añádanse 1 c.c. de cloruro de oro al 1% y 0.8 c.c. de carbonato de potasio al 2%; caliéntese rápidamente y al principiar la ebullición agréguese 1 c.c. de formalina al 1%. Debe agitarse vigorosamente hasta que la reducción sea completa.

Ambas técnicas (me refiero a las dos últimas) hemos empleado, obteniendo con ellas buenos resultados; sin embargo, en vez de usar un vaso de precipitación para hacer la solución, empleamos un matraz de vidrio de Jena,

de un litro de capacidad, que tiene sobre el primero las ventajas siguientes: puede agitarse la solución vigorosamente (mejor que en el vaso); tiene un cuello estrecho, lo que permite una superficie menor en contacto con el aire (hemos observado que durante el tiempo que tarda la solución en enfriarse, antes de ponerla en el frasco que debe guardarla, se impurifica por desarrollo de hongos en ella); y por último, se evita la trasvasación, puesto que puede conservarse en el mismo matraz en que se preparó, colocándolo a cubierto de la luz.

Conviene dar algunos pormenores de la preparación de esta solución de oro coloidal, ya que en ellos estriba el secreto del éxito.

Es útil poner a calentar el agua bidestilada, y cuando esté aproximadamente a 50° C (no es necesario que esta temperatura sea exacta), se añaden el cloruro de oro y el carbonato de potasio sucesivamente; se espera a que principie la ebullición y entonces se agrega la formalina (no debe ponerse antes porque se evaporaría demasiado y la reducción sería incompleta, según Black y Rosenberg), se agita vigorosamente para que la temperatura sea uniforme en toda la masa líquida, y se suspende la agitación hasta que tenga un color rojo claro; entonces se deja en reposo para que se enfríe.

Como pormenor igualmente indispensable, diremos que la fuente de calor debe ser tal, que éste se reparta uniformemente en toda la superficie inferior del matraz; con este objeto nosotros usamos un calentador eléctrico de superficie plana.

IV.

REQUISITOS DE UNA BUENA SOLUCIÓN.

Una solución de oro coloidal, útil para su uso, debe satisfacer los requisitos siguientes:

a)—*Debe ser perfectamente transparente y de color rojo anaranjado brillante.*—Algunos autores (Kolmer) dicen que puede tener un color rojo salmón, y otros (Lee y Hinton) que puede presentar ligero matiz azulado sobre el fondo rojo. Por regla general estas soluciones no son satisfactorias, y debe considerarse requisito indispensable el color rojo anaranjado de que ya se habló.

Conviene advertir que este color rojo anaranjado brillante se observa en las soluciones, vistas en grandes masas, pero cuando se ponen 5 c.c. de ellas en un tubo de ensaye, presentan un color rojo fresa.

Toda solución en la que haya el más ligero precipitado debe desecharse por inútil. Igualmente, cuando se conservan las soluciones en frascos de vidrio de mala calidad, puede haber ligera alteración de éste y consiguiente alteración del líquido, que le inutiliza por completo. (De ahí la necesidad forzosa de conservarlas en matraces de vidrio de Jena).

b)—*5 c.c. de la solución de oro coloidal deben ser completamente decolorados en una hora, por 1.7 c.c. de solución de cloruro de sodio al 1% en agua bidestilada.*

Desde este punto de vista se dividen las soluciones de oro coloidal en *protegidas* y *no protegidas*.

Las primeras son aquellas que no son decoloradas en una hora por 1.7 c.c. de solución de cloruro de sodio al 1%.

Las otras son las que sí se decoloran totalmente en dicho plazo por la solución mencionada.

Una solución de oro coloide, aun siendo de buen color y perfectamente transparente, puede estar protegida y en tal caso es impropia para practicar la reacción. Igualmente una solución que primitivamente no estaba protegida, puede estarlo después, y en tal caso, ya no puede servirnos para la prueba de Lange. De allí la necesidad indispensable de comprobar este requisito siempre que vaya a practicarse la reacción.

Aun cuando ninguno de los autores consultados dice de qué depende este defecto ni cómo puede remediarse o evitarse, nosotros creemos, por los estudios realizados hasta ahora, que tiene cierta relación con el grado de acidez o alcalinidad del líquido coloide, y que neutralizando éste debidamente se evita el defecto señalado. Estudios posteriores nos permitirán ratificar o rectificar esta presunción.

c)—*Debe ser neutra.*

Para investigar la reacción del líquido coloide se emplea la solución (o suspensión) de alizarina, ya citada. En un tubo de ensaye se colocan 5 c.c. de oro coloide y dos gotas de alizarina: si se obtiene un color rojo sucio (el matiz es difícil de apreciar), la solución es neutra y puede emplearse inmediatamente.

Si el color producido es amarillento la solución está ácida, y si es rojo púrpura está alcalina.

Para neutralizarla se colocan 10 tubos de ensaye en un probetero y en cada uno de ellos se vierte 1 c.c. de agua bidestilada; si la reacción es ácida se añade al primero 1 c.c. de solución de sosa al 1 por 50, y si es alcalina 1 c.c. de solución de ácido clorhídrico al 1 por 50; se hace la mezcla cuidadosamente, se aspira de ella 1 c.c. que se pone en el segundo tubo, vuelve a mezclarse con todo cuidado, se toma 1 c.c. que se lleva al tercer tubo, y así sucesivamente hasta el décimo, del cual, después de haberlo mezclado, se quita 1 centímetro cúbico que se tira. Tenemos por lo tanto, en los diez tubos, las siguientes cantidades de las soluciones de ácido o de álcali mencionadas:

Núms. 1-0.5 c. c., 2-0.25 c. c., 3-0.125c. c., 4-0.0625 c. c., 5-0.0312 c. c., 6-0.0156 c. c., 7-0.0078 c. c., 8-0.0039 c.c., 9-0.0019 c. c., 10-0.0009 c. c.

Se agregan entonces a cada uno de los tubos 5 c.c. de oro coloide y dos gotas de alizarina, se agitan y se observa cuál presenta el color rojo sucio de las soluciones neutras. Sabiendo que la cantidad de ácido o álcali que tiene este tubo es la necesaria para neutralizar 5 c.c. de oro coloide, puede calcularse fácilmente la que se necesitará para neutralizar toda la cantidad de que se disponga. Este agente neutralizador se agregará poco a poco, y agitando suavemente, para evitar precipitados.

Black y Rosenberg recomiendan, si la solución es alcalina a la alizarina, calentarla nuevamente hasta la ebullición y añadirle 1 c.c. de formalina por cada 100 c.c. de líquido, con lo cual se neutraliza. El mismo proceder emplean para corregir soluciones antiguas que con el trascurso del tiempo se han alcalizado, y afirman que si antes de la corrección no daban gráficas tí-

picas de reacción cuando así debía ocurrir, una vez corregidas sí las daban en debida forma.

Nosotros hemos empleado ambos procedimientos de neutralización y a decir verdad, nos satisface más el segundo, cuando es necesario acidificar la solución, porque tiene la ventaja de no requerir una substancia distinta de las que componen el líquido coloide (lo que es de importancia tratándose de una solución tan delicada); aunque presenta en cambio el inconveniente de no ser matemáticamente exacto; pero es tan escasa la acidez de la solución de formalina al 1% (dificilmente apreciable al tornasol), que en la práctica no presenta inconvenientes su empleo.

d)—*Debe dar una gráfica típica con un líquido céfalorraquídeo de un parálítico general, en plena evolución.*

e)—*No debe dar una reacción mayor que la indicada por el número 1, de la escala de colores admitida, con un líquido céfalorraquídeo normal.*

V.

TÉCNICA DE LA REACCIÓN.

Una vez obtenida la solución de oro coloide y debidamente comprobada su bondad, la técnica de la reacción de Lange es relativamente sencilla, y se practica de la siguiente manera:

En un probetero se colocan 11 tubos de ensaye escrupulosamente lavados, como antes se dijo, y secos en la estufa de aire caliente; en el primero se ponen 1.8 c.c. de solución de cloruro de sodio al 0.4% en agua bidestilada, y en los restantes 1 c.c. de la misma solución. Se vierte en el primer tubo 0.2 c.c. de líquido céfalorraquídeo, exento de sangre y (hasta donde sea posible) de bacterias, se mezclan perfectamente, y de la mezcla se toma 1 c.c. que se lleva al segundo tubo; vuelve a mezclarse lo más completamente posible, y se toma 1 c.c. que se vierte en el tercer tubo, repitiendo la misma operación hasta llegar al décimo, del cual se toma 1 c.c. que se tira. En el undécimo no se pone líquido céfalorraquídeo; sirve de testigo.

Resulta de lo anterior que en los 10 primeros tubos tenemos el líquido que estudiamos diluído así: al 1|10, 1|20, 1|40, 1|80, 1|160, 1|320, 1|640, 1|1,280, 1|2,560 y 1|5,120; es decir, que en el primer tubo hay 0.1 c.c. de líquido céfalorraquídeo, y en cada uno de los siguientes la mitad del que tiene el tubo inmediatamente anterior; en el undécimo tubo, como ya se dijo, no hay líquido espinal.

Se vierten luego, en cada uno de los tubos 5 c.c. de la solución de oro coloide, se agitan y se dejan en reposo a la temperatura ambiente, preservándolos del polvo. La lectura de la reacción debe hacerse al día siguiente.

Los diez primeros tubos sirven para la práctica de la reacción; el undécimo, sólo tiene soluciones de cloruro de sodio y de oro coloide: sirve para demostrar que la primera al título en que se usa, 0.4%, no precipita por sí sola el oro coloide, y sirve igualmente de término de comparación, por el color que presenta, para apreciar los resultados en los tubos de la reacción.

VI.

INTERPRETACIÓN DE LA REACCIÓN.

La lectura de una reacción de Lange debe hacerse siempre examinando los tubos sobre fondo blanco, y para apreciar sus resultados se han admitido convencionalmente por todos los autores, los números 0, 1, 2, 3, 4 y 5, que corresponden a los colores siguientes:

0—Rojo fresa, 1—rojo violado, 2—lila o violeta, 3—azul, 4—azul pálido y 5—incolóro.

Estos colores son los que pudiéramos llamar fundamentales, porque entre unos y otros hay matices intermedios, difíciles de apreciar debidamente, y que sin embargo deben ser referidos, previa correcta estimación, al color tipo con el cual tengan más semejanza.

Se estiman hasta ahora, expresados por medio de gráficas, los resultados siguientes de la reacción de Lange:

Gráfica negativa.

Gráfica de la parálisis general.

Gráfica de la taboparálisis.

Gráfica de la tabes y de la sífilis nerviosa común.

Gráfica de las afecciones distintas de la sífilis.

La *gráfica negativa* corresponde a una reacción de Lange negativa, y ocurre en dos casos: o bien todos los tubos presentan igual coloración entre sí e

Escala de Colores.	Diluciones del líquido cefalo-raquídeo										Testigo
	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	1/5120	
5 Incolóro											
4 Azul pálido											
3 Azul											
2 Lila o violeta											
1 Rojo violado	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
0 Rojo fresa	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

FIGURA 1.—Gráfica negativa (2 tipos frecuentes).

igual a la del testigo, siendo su representación numérica 0000000000, o bien en los cuatro o cinco primeros tubos se observa un cambio ligero de color al rojo violado, quedando los demás con el mismo tinte que el tubo testigo, siendo entonces su representación: 1111000000 ó bien: 1111100000. (Véanse la Fig. 1. y la Lámina III).

Esta reacción negativa nos indica, o que el paciente no tiene sífilis (si están de acuerdo con ella las demás pruebas de laboratorio y los síntomas clínicos), o que si la ha tenido, no ha invadido aún el sistema nervioso, o ha sido dominada completamente merced a un tratamiento bien dirigido.

Gráfica de la parálisis general.—Llamada también *curva parética de Miller*, es la más importante de conocer por ser esta enfermedad aquella en la cual la reacción de Lange da indicaciones más exactas, siempre constantes, cuando se encuentra en plena evolución, y en la mayor parte de los casos antes de que se presenten los síntomas clínicos del padecimiento.

Está caracterizada por la decoloración completa del líquido en los cuatro o cinco primeros tubos, color azul pálido en el quinto y sexto, o solamente

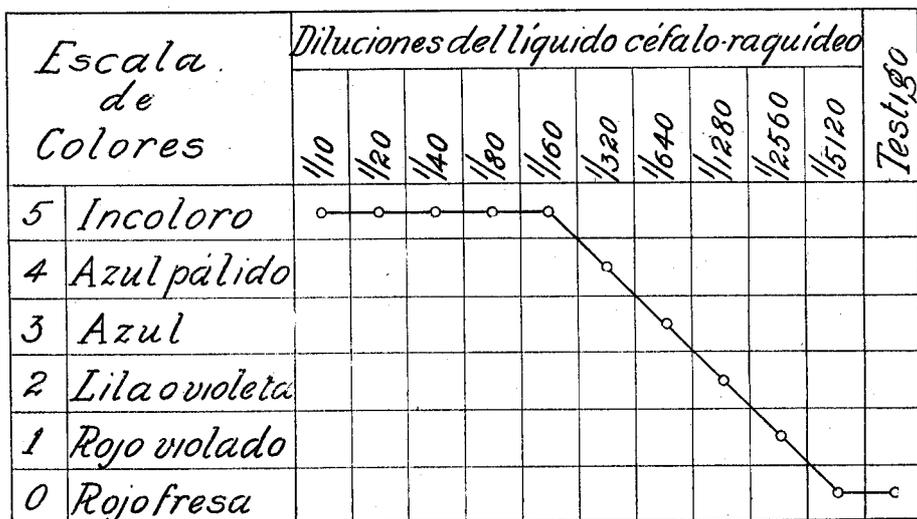


FIGURA 2.—Gráfica de la parálisis general progresiva.

en el sexto, azul en el séptimo, lila en el octavo, rojo violado en el noveno y rojo fresa en el décimo. Se expresa numéricamente así: 5555443210, o bien: 5555543210. (Como tipos extremos de esta gráfica señalaré los siguientes: 5555555554 y 5554432200). (Véanse la Fig. 2 y la Lámina IV).

Gráfica de la taboparálisis.—Thompson ha llamado así a la que sirve para representar aquellas reacciones correspondientes a casos en los que se asocian síntomas de la *tabes dorsalis* y de la parálisis general progresiva, asociación que él llama taboparálisis.

No es típica como la anterior, ni está aceptada aún por todos los autores, y está caracterizada por decoloración total del líquido en los dos primeros tubos, decoloración parcial (azul pálido) en los dos siguientes, azul en el quinto y rojo fresa en los restantes; su esquema numérico es 5544300000. (Véase la Fig. 3).

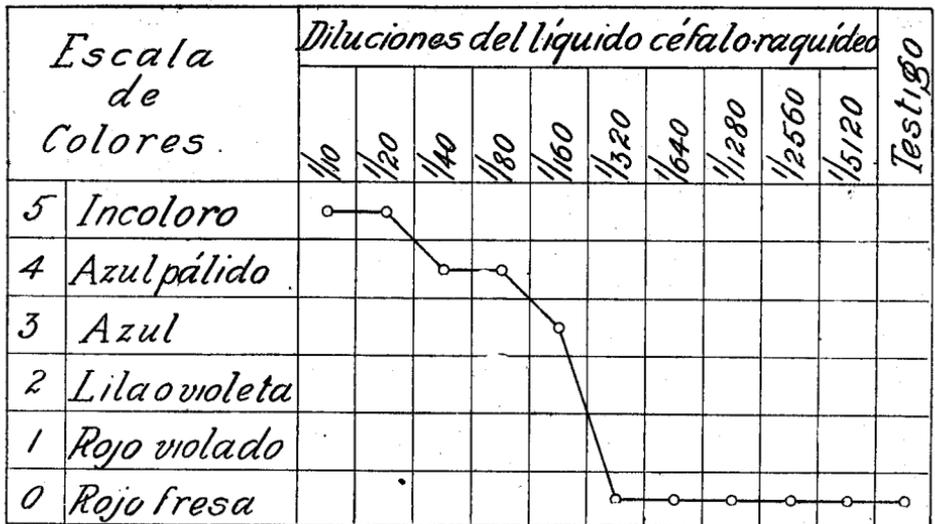


FIGURA 3.—Gráfica de la taboparálisis. (Thompson).

Gráficas de la *tabes* y de la *sífilis nerviosa común*.—Las describo reunidas en un mismo grupo, porque, al decir de varios autores, la primera no es exclusiva de la *tabes dorsalis*, pues puede observarse en casos de *sífilis cerebrospinal* sin síntomas de *tabes*; su representación numérica sería 4445554200, o bien 4455420000. (Véase la Fig. 4).

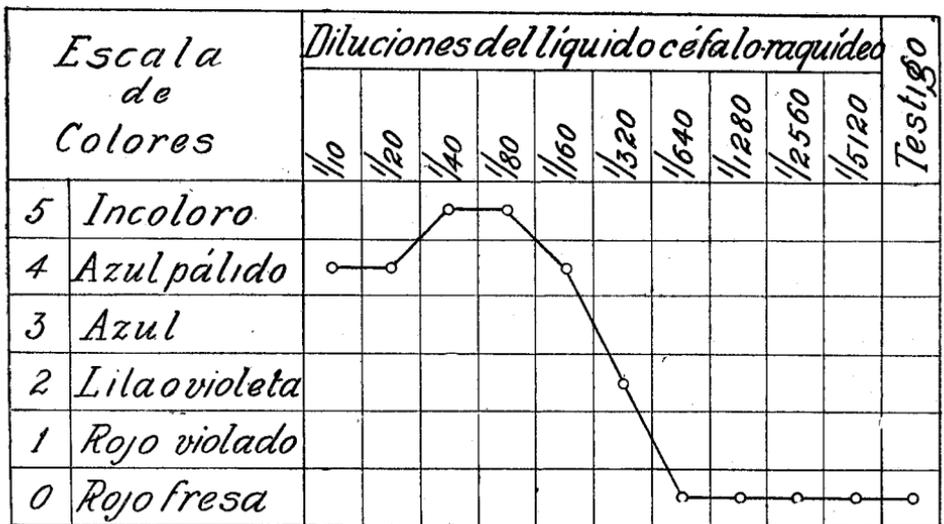


FIGURA 4.—Gráfica de la *tabes dorsalis*.

En cuanto a la segunda varía considerablemente, pudiendo recorrer todos los colores de la escala aceptada en la forma siguiente: en los dos o tres primeros tubos se observa un cambio de coloración que llega a los números 1 ó 2; este cambio se acentúa en los tubos intermedios llegando hasta el 3, y en raras ocasiones hasta el número 4 de la escala, para decrecer rápida-

mente en los tubos finales, en los cuales se observa el mismo tinte que en el testigo. Aun cuando su fórmula numérica es muy variable, daré sin embargo dos tipos de ella, tomados de nuestras observaciones (Núms. 4 y 9) : 0122210000 y 2233321100. (Véanse la Fig. 5 y la Lámina V).

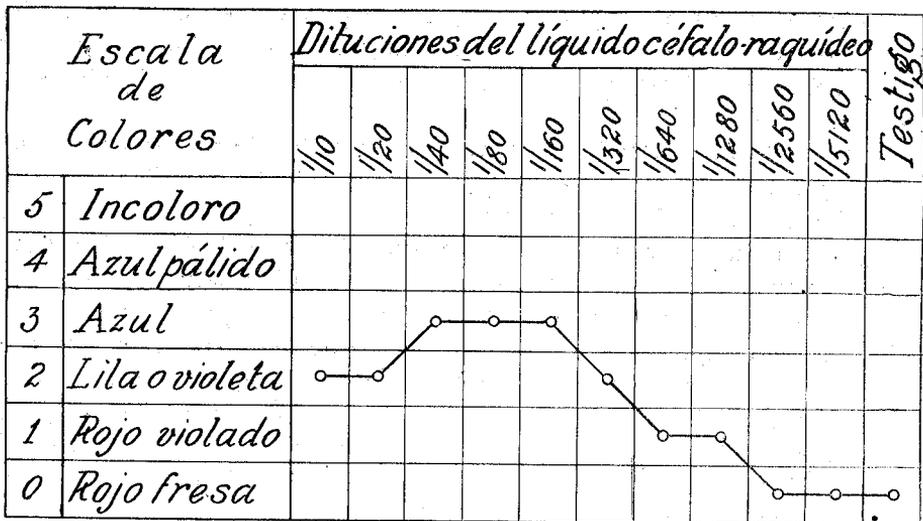


FIGURA 5.—Gráfica de la sífilis nerviosa común.

Gráfica de las dolencias distintas de la sífilis.—Llamada también gráfica meningítica, por haber sido observada en casos de meningitis purulenta y tuberculosa, no tiene una fórmula bien definida ni es exclusiva de estos padecimientos, pues ha sido encontrada además en la poliomiелitis anterior y la esclerosis en placas.

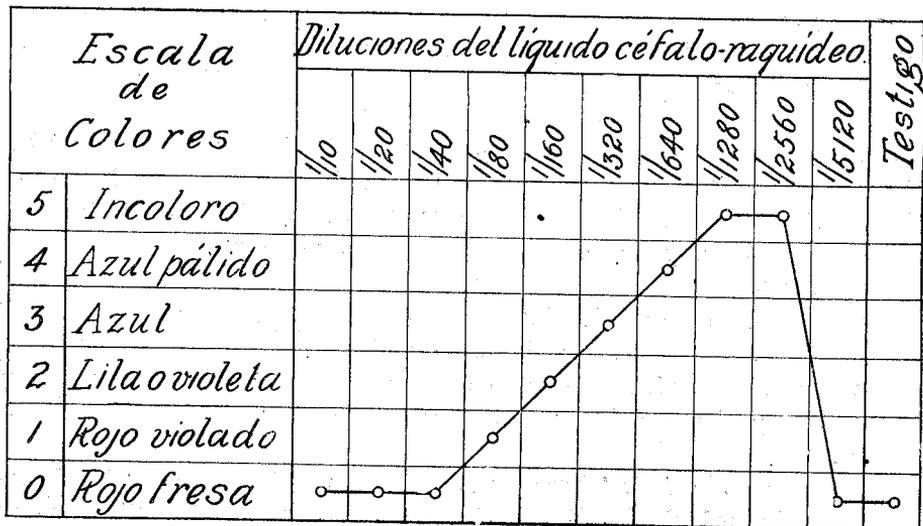


FIGURA 6.—Gráfica meningítica.

Carece por lo tanto de valor clínico, y se caracteriza porque los cambios más notables se observan en los tubos del séptimo al noveno por gradaciones sucesivas a partir del principio de la serie; su esquema numérico sería el siguiente: 0001234550. (Véanse la Fig. 6 y Lámina VI).

VII.

VALOR PRÁCTICO DE LA REACCIÓN.

De lo anteriormente expuesto, y de las investigaciones de autores diversos entre los cuales citaremos a Kolmer, Craig, Thompson, Rodríguez Lafora, Poyales del Fresno, Larkin y Cornwall, Clayton Dennie y Smith, etc., se deduce que:

La reacción de Lange tiene un valor diagnóstico de primer orden en la *parálisis general progresiva*, pues se ha encontrado la gráfica típica en el 90% de los casos estudiados, según unos autores, y en el 100% según otros.

Algunos opinan que, si al hacer la prueba del oro coloidè se obtiene una gráfica de parálisis general típica, debe hacerse el diagnóstico de esta enfermedad aun cuando el paciente no presente todavía síntomas de ella.

El estudio comparativo de un gran número de casos en que se han practicado los diversos exámenes de laboratorio aplicables al diagnóstico de la sífilis cerebroespinal (reacciones de Wassermann y de Jacobsthal, de Noguchi y de Nonne-Apelt, numeración de linfocitos y reacción de Lange), prueba hasta la evidencia la eficacia de esta última en el diagnóstico de la parálisis general, a que vengo refiriéndome.

Sin embargo, Thompson afirma haber observado un caso de meningitis sífilítica que dió la gráfica de parálisis general; Kaplan refiere haber obtenido otra gráfica típica en un caso de esclerosis múltiple; Clayton Dennie y Smith aseguran que la misma gráfica puede encontrarse en algunos casos de *tabes dorsalis* y en cualquier caso de sífilis, siempre que esté en un período de actividad intensa. (Citan cuatro casos en apoyo de su dicho).

A decir verdad, esta última afirmación causa extrañeza por estar en abierta pugna con todo lo aseverado por los demás investigadores, y sólo debe servirnos para tratar de confirmar o rectificar, por estudios posteriores, la exactitud de ella.

Excepto, por lo tanto, los seis casos que acabo de mencionar (no he encontrado otros en las obras consultadas), en todos los demás se han confirmado por el diagnóstico clínico y las otras pruebas de laboratorio los datos suministrados por la reacción de Lange en lo que se refiere a la parálisis general progresiva.

Por esto afirman todos los investigadores que dicha reacción es el medio más eficaz de que disponemos en la actualidad para hacer el diagnóstico precoz de tan terrible padecimiento; lo cual nos permite, empleando una terapéutica activa y bien dirigida, conjurar el peligro a que se ven expuestos los pacientes.

En la *asociación de la tabes y la parálisis general* su valor es igualmente de importancia, principalmente por lo que se refiere a este último padecimiento, pero no es específica, y de ahí que sólo sirva, como otras pruebas de laboratorio, como confirmación de un diagnóstico dudoso.

Otro tanto puede decirse respecto de la *tabes* considerada aisladamente, y de la sífilis nerviosa común: el hecho de observar la gráfica de la tabes en casos en que no existe este padecimiento, y la variabilidad de la reacción en

los demás casos de sífilis cerebroespinal, le quita todo valor específico, dejándole solamente el que tiene como investigación de gabinete.

Por último, el escaso número de reacciones practicadas en enfermos con *padecimientos distintos de la sífilis*, no permite aún hacer apreciaciones acerca de su aplicación al estudio de las diversas clases de meningitis, la poliomielititis anterior, esclerosis en placas, y en tantas otras afecciones del sistema nervioso difícilmente diagnosticables, que se beneficiarían grandemente si la reacción que estudiamos pudiera darnos luces para su temprano reconocimiento.

VIII.

MECANISMO DE LA REACCIÓN.

El mecanismo íntimo de la reacción de Lange se desconoce hasta ahora, y sólo se han aventurado algunas opiniones acerca de él.

Zaloziecki la estima como un fenómeno de inmunidad y Jaeger y Goldstein creen que se trata de un fenómeno puramente físico, quizás de naturaleza eléctrica.

Lo que sí parece aceptado por todos los autores, es que en la producción de la reacción desempeña papel importante, pero no exclusivo, el aumento de las proteínas del líquido céfalorraquídeo; y aun acerca de este aumento cabe hacer la objeción siguiente:

Sabemos por el examen químico del líquido céfalorraquídeo normal, practicado por Karpas, que la cantidad de albúmina (especialmente globulinas y albumosas) contenida en dicho líquido es de 0.03 a 0.60%.

Supongamos un líquido normal que tenga 0.60 de globulinas por 100 c.c., y que con él practicamos la reacción de Lange. Hecha la dilución correspondiente conforme a la técnica antes descrita, en el primer tubo de la reacción, diluido al 1|10 habría 0.0006 (seis diezmiligramos de globulinas). Como el líquido es normal la reacción es negativa, y por lo tanto no se precipita el oro coloide.

Supongamos ahora otro líquido, de un paralítico general, que tenga solamente un ligero exceso de globulinas, 1.00 por 100 c.c. Practicamos con él la reacción de Lange, y después de hechas las diluciones respectivas tenemos en los cinco primeros tubos las siguientes cantidades de globulinas: Número 1—0.001, 2—0.0005, 3—0.00025, 4—0.000125, 5—0.0000625. Ahora bien, en estos cinco tubos hay precipitación completa del oro de su solución coloide; es decir, que en el caso del líquido normal *seis diezmiligramos de globulinas* en el primer tubo no bastaron para producir la precipitación del oro, en tanto que en el líquido de un paralítico general, *seiscientas veinticinco diezmillonésimas de gramo*, en el quinto tubo, han bastado para precipitar totalmente la solución de oro coloide.

Se ve, por lo mismo, que en la reacción de Lange no todo es debido al aumento de las proteínas del líquido espinal: hay algo más que por ahora se nos escapa, y que el porvenir, más tarde, nos lo dirá.

IX.

OBSERVACIONES PERSONALES.

Son en número de diez y seis, y en cada una de ellas hemos practicado los siguientes exámenes de laboratorio: suerorreacciones de Wassermann y de Jacobsthal, reacción de Noguchi, numeración de linfocitos y reacción de Lange.

En algunas, sin embargo, no dispusimos de líquido en cantidad suficiente para todas las pruebas mencionadas, por lo que sólo hicimos las más importantes desde el punto de vista del estudio, objeto del presente trabajo.

Dichas observaciones son las siguientes:

NÚM. 1.—Sr. A. P.—Dr. Brioso Vasconcelos.—Uretritis crónica gonocócica. Sin antecedentes específicos.

Wassermann.—Negativa.

Jacobsthal.—Negativa.

Noguchi.—Negativa.

Linfocitos.—0 por mm.c.

Lange.—0000000000.

NÚM. 2.—Sr. S. P.—Dr. Campesino.—Sífilis.

Wassermann.—Intensamente positiva.

Jacobsthal.—Intensamente positiva.

Noguchi.—Positiva.

Linfocitos.—5.5 por mm.c.

Lange.—0012221100.

NÚM. 3.—Sr. A. Th.—Dr. Iturbide Alvérez.—Parálisis general progresiva. (Manicomio).

Wassermann.—No practicada.

Jacobsthal.—Positiva.

Noguchi.—Intensamente positiva.

Linfocitos.—7.5 por mm.c.

Lange.—0122221100.

NÚM. 4.—Sr. J. C.—Dr. Campesino.—Sífilis.

Wassermann.—Intensamente positiva.

Jacobsthal.—Intensamente positiva.

Noguchi.—Positiva.

Linfocitos.—35 por mm.c.

Lange.—0122210000.

NÚM. 5.—Sra. S. N.—Dr. Santamarina.—Parálisis general progresiva. (Manicomio).

Wassermann.—No practicada.

Jacobsthal.—No practicada.

Noguchi.—No practicada.

Linfocitos.—No practicada.

Lange.—0012221100.

NÚM. 6.—Sr. L. M.—Dr. Echeverría.—Parálisis general progresiva. (Manicomio).

Wassermann.—Negativa.

Jacobsthal.—Positiva.

Noguchi.—No practicada.

Linfocitos.—No practicada.

Lange.—0122221000.

Núm. 7.—Sr. J. A.—Dr. Aveleyra.—*Tabes dorsalis*.—Tratamiento por el neosalvarsán.

Wassermann.—Negativa.

Jacobsthal.—Positiva.

Noguchi.—No practicada.

Linfocitos...—No practicada.

Lange.—0111100000.

Núm. 8.—Sr. P. F.—Dr. L. Martínez.—Parálisis general progresiva. (Manicomio).

Wassermann.—Positiva.

Jacobsthal.—Positiva.

Noguchi.—Positiva.

Linfocitos.—25 por mm.c.

Lange.—1122211000.

Núm. 9.—Sr. E. Ch.—Dr. L. Martínez.—Parálisis general progresiva. (Manicomio).

Wassermann.—Positiva.

Jacobsthal.—Positiva.

Noguchi.—Negativa.

Linfocitos.—90 por mm.c.

Lange.—223321100.

Núm. 10.—Niña I. R.—Dr. Santamarina.—Sin diagnóstico. (Manicomio).

Wassermann.—Negativa.

Jacobsthal.—Negativa.

Noguchi.—Negativa.

Linfocitos.—20 por mm.c.

Lange.—1111100000.

Núm. 11.—Sr. F. D.—Dr. L. Martínez.—Parálisis general progresiva. (Manicomio).

Wassermann.—Negativa.

Jacobsthal.—Negativa.

Noguchi.—Negativa.

Linfocitos.—10 por mm. c.

Lange.—122221000.

Núm. 12.—Sr. M. M.—Dr. Echeverría.—Parálisis general progresiva. (Manicomio).

Wassermann.—Positiva.

Jacobsthal.—Positiva.

Noguchi.—Intensamente positiva.

Linfocitos.—30 por mm.c.

Lange.—1223210000.

Núm. 13.—Sr. A. de la T.—Dr. Echeverría.—*Tabes dorsalis*. (Manicomio).

Wassermann.—Negativa.

Jacobsthal.—Negativa.

Noguchi.—Negativa.

Linfocitos.—0.25 por mm.c.

Lange.—111100000.

NÚM. 14.—Sr. J. B. S.—Dr. Iturbide Álvarez.—Polineuritis alcohólica. (Manicomio).

Wassermann.—Positiva.

Jacobsthal.—Positiva.

Noguchi.—Intensamente positiva.

Linfocitos.—55 por mm.c.

Lange.—2223321111.

NÚM. 15.—Sr. X. X.—Dr. Brioso Vasconcelos.—Mielitis transversa.

Wassermann.—Intensamente positiva.

Jacobsthal.—Intensamente positiva.

Noguchi.—Intensamente positiva.

Linfocitos.—50 por mm.c.

Lange.—1122210000.

NÚM. 16.—Sr. F. D.—Dr. Aveyra.—*Tabes dorsalis* incipiente. Tratamiento por el neosalvarsán.

Wassermann.—Intensamente positiva.

Jacobsthal.—Intensamente positiva.

Noguchi.—Positiva.

Linfocitos.—15.50 por mm.c.

Lange.—1112210000.

Haremos algunos comentarios a las observaciones anteriores:

En las números 1, 2, 4, 10, y 16 se observa perfecto acuerdo entre las diversas investigaciones de laboratorio practicadas, y el diagnóstico clínico.

Las números 3, 8, 9 y 12 se refieren a enfermos con diagnóstico de parálisis general progresiva, en quienes todos los exámenes practicados fueron positivos (excepto la reacción de Noguchi en el caso 9), y sin embargo la reacción de Lange no dió la gráfica típica de este padecimiento.

¿A qué fué debido este resultado? ¿A remisiones del padecimiento, ya espontáneas o bien provocadas por el tratamiento específico? Los dos primeros enfermos estaban sometidos a la acción terapéutica del cianuro de mercurio; los otros dos no tenían tratamiento alguno.

¿A mala preparación de la solución de oro coloide empleada en la reacción? Debemos decir que antes de obtener una buena preparación desechamos cuatro soluciones que no nos parecieron satisfactorias, y ensayamos debidamente la quinta y sexta con las cuales operamos, faltándonos únicamente la prueba de la precipitación completa del oro por un líquido de un paralítico general.

¿A errores de diagnóstico? Necesitaríamos, para saber esto, haber practicado mayor número de reacciones, y sobre todo, haber realizado con éxito feliz la prueba que nos ha faltado, en el líquido coloide que nos ha servido para nuestros estudios.

En el caso 5 no dispusimos de líquido sino para la reacción de Lange, y no teniendo las demás pruebas para comparar los resultados, no podemos aventurar opinión alguna.

La observación 6 se refiere también a un paciente con diagnóstico de parálisis general, pero en este caso la reacción de Wassermann fué negativa, y sólo se obtuvo resultado positivo con la de Jacobsthal que es más sensible; hay por lo tanto concordancia entre los resultados de las suerorreacciones y los de la reacción de Lange, que indicarían un alivio franco del paciente, aceptando el diagnóstico clínico.

La 7 presenta una reacción de Wassermann negativa, una de Jacobsthal positiva y una de Lange que podemos estimar negativa, y aun cuando el diagnóstico clínico es de tabes, estimamos que los resultados obtenidos están en perfecto acuerdo, ya que el paciente ha sido sometido al tratamiento por el método de Swift y Ellis.

Las números 11 y 13, con diagnósticos de parálisis general y *tabes dorsalis* respectivamente, dieron resultados negativos con todas las pruebas practicadas; por lo tanto estos resultados no apoyan los diagnósticos mencionados.

Por último, los casos 14 y 15 pueden estimarse como hallazgos de laboratorio, ya que no se había sospechado la existencia de un padecimiento específico en estos enfermos. Hay acuerdo perfecto en todos los exámenes llevados a cabo en ellos.

Se ve, por lo tanto, que no hemos tenido la fortuna de encontrar un caso típico de parálisis general progresiva, en que hayamos confirmado lo que acerca de este padecimiento dicen todos los autores al hablar de la importancia que en él tiene la práctica de la reacción que hemos estudiado; pero nunca la fortuna corona los primeros ensayos, y continuaremos trabajando para eliminar todas las causas de error, y lograr el triunfo de nuestros esfuerzos.

NOTA BIBLIOGRÁFICA.

- THOMPSON.—*Syphilis. Diagnosis and Treatment.* 1916
- CRAIG.—*The Wassermann Test.* 1918.
- KOLMER.—*Infection, Immunity and Specific Therapy.* 1917.
- MALLORY AND WRIGHT.—*Pathological Technique.* 1918.
- BLACK AND ROSENBERG.—*The preparation of the colloidal gold solution.* En *The American Journal of Syphilis.* Abril de 1918.
- LARKIN AND CORNWALL.—*The Value of Laboratory Diagnosis in Neurosyphilis.* En *The American Journal of Syphilis.* Enero de 1919.
- CLAYTON DENNIE AND SMITH.—*The Blood and Cerebrospinal Fluid in three hundred known cases of Syphilis.* En *The American Journal of Syphilis.* Enero de 1918.
- RODRÍGUEZ LAFORA.—*El proceso curativo de la parálisis general por la terapéutica intrarraquídea.* En *Los Progresos de la Clínica,* Madrid. Septiembre de 1918.
- POYALES DEL FRESNO.—*Sobre la reacción del oro coloide y su importancia en Oftalmología,* En *Los progresos de la Clínica.* Madrid, Noviembre de 1917.
- DORLAN.—*The American Illustrated Medical Dictionary (Ninth edition).* Philadelphia and London. 1919.
- WURTZ.—*Dictionnaire de Chimie pure et appliquée.* París, 1908.