

LA PRUEBA DE ADDIS EN LA BRUCELLOSIS

EDUARDO FAUSTO CELIZ GUTIÉRREZ

En 1925 Thomas Addis, (17), (2), hizo por primera vez el estudio del sedimento urinario normal y patológico. Este examen resultó ser de enorme importancia para el diagnóstico de enfermedades renales.

Desde su origen en San Francisco, EE. UU., su aplicación en la práctica clínica rápidamente se difundió a todo el mundo y se comprobó su utilidad, particularmente, en el diagnóstico y para el control de la evolución y de la eficacia de la terapia en la nefritis.

La técnica de Addis, por su sencillez y fácil interpretación se ha convertido en una prueba muy común en todos los laboratorios clínicos. Se ha pretendido hacer modificaciones, pero no han tenido mayor acogida.

Goldring (9), Jiménez Díaz (12), Kolmer (13) Lyttle (17), Boyle (3) y muchos otros investigadores de gran calidad han hecho estudios que comprobaron la importancia de la prueba y la consideran como una biopsia indirecta del parénquima renal.

En 1937 Vitaliano Manrique (17), entre nosotros, por primera vez aplica y demuestra la utilidad diagnóstica y evolutiva en el curso de la nefropatías, en pacientes del Hospital "Dos de Mayo". Desde entonces, el examen del sedimento urinario es de regla hacer en pacientes portadores de infecciones renales.

La biopsia renal sólo supera a la prueba de Addis porque confirma anatomopatológicamente las lesiones realmente existentes, sin embargo, no ofrece la utilidad práctica inmediata que solicita la clínica.

Se ha comunicado casos de Glomérulonefritis brucelósica (7), (8), (14), (18), (21) y se ha descrito su anatomía patológica, pero no hemos podido encontrar en la literatura médica, tanto local como mundial

* Resumen de la tesis presentada por el autor para graduarse como Bachiller en Medicina, en diciembre de 1963.

un estudio de evaluación de la prueba de Addis en pacientes brucellosicos.

Surge así este trabajo, que tiene la ambición de estudiar la fisiopatología renal en el transcurso de la enfermedad brucellosica y de modo indirecto su estado anatómico. Creemos que trabajos similares en otros procesos infecciosos podrán descubrir fenómenos interesantes. La eliminación de bacterias a través de los riñones en las infecciones es conocida (6), (16), (19); el Test de Addis podrá servir para determinar si se trata de simples bacteriurias o realmente de lesiones del parénquima renal.

MATERIAL Y METODOS

Hemos estudiado 52 pacientes brucellosicos que llegaron a los servicios de medicina del Hospital "Dos de Mayo", entre los años 1961 y 1963. El diagnóstico de Brucellosis, se hizo serológicamente y por hemocultivo.

Inmediatamente después de haber hecho el diagnóstico de Brucellosis, mediante las pruebas de aglutinación y sin mediar tratamiento previo, procedimos a efectuar la Prueba de Addis.

Fuimos rigurosos en el procedimiento al aplicar ésta prueba, es decir, el paciente después del desayuno debía someterse a una dieta de sed. Ese mismo día a las 8 p. m. debía evacuar la vejiga. A partir de este momento se iniciaba la recolección de las emisiones urinarias durante 12 horas.

En algunos pacientes se pudo lograr que realizaran la micción después de 12 horas, es decir a las 8 de la mañana del día siguiente.

Los frascos de vidrio en los que se recolectaron las orinas fueron de 500 cc. bien limpios y bañados en una solución de ácido oxálico.

Después de la última emisión de la orina y antes de haber transcurrido 2 horas procedimos a medir el volumen, tomamos la densidad y la reacción de la orina, para ver si la muestra reunía las condiciones necesarias para efectuar el recuento del sedimento urinario.

Los 52 pacientes tuvieron orina de reacción ácida y de densidad mayor a 1015 y por lo tanto pudimos estudiar el estado anatómico renal, indirectamente, en pacientes portadores de brucellosis.

Las muestras se tomaron en cantidad de 10 cc. en un tubo de centrifuga graduado (Tubo de Addis) y se llevó la centrifuga a 1800 r.p.m. durante 5 minutos. Se decantó el sobrenadante, dejando 1 cc. procurando no mover el sedimento para no repetir la centrifugación.

Con una pipeta Pasteur se cargó con el sedimento urinario la cámara de Neubauer para efectuar la numeración en los 9 mm. Para expresar los resultados en orina de 12 horas se utilizó la siguiente fórmula.

N. en orina -12 hs. = N. Contado

$$X \frac{\text{Vol. en cc. en que mezcló el sedimento}}{\text{Vol. en cc. en que se practicó la numeración}}$$

$$X \frac{\text{Vol. de orina en cc. de 12 horas}}{\text{Vol. de orina que se centrifugó}}$$

Número contado = N

Volumen en que se mezcló el sedimento = 1 cc.

Volumen en cc. en que se practicó la numeración = 0.0009

(La numeración se practicó en los 9 cuadros de la cámara, cada uno equivale a un milímetro cuadrado de superficie; luego en total tenemos 9 mm²; pero sabemos que la cámara de Neubauer tiene en el retículo 1/10 de milímetro en altura, por lo tanto 0.1 x 9 = 0.9; se convertirá en 0.9 de mm. cúbico, pero refiriéndolo al cc. tenemos que se convertirá en 0.0009 de cc.).

Volumen de orina de 12 horas en cc. = V

Volumen de orina que se centrifugó = 10 cc.

Reemplazando Valores

$$1. \text{ N. en orina de 12 horas} = N \times \frac{1}{0.0009} \times \frac{V}{10}$$

$$2. \text{ N. en orina de 12 horas} = N \times V = \frac{1}{-0.009}$$

$$3. \text{ N. en orina de 12 horas} = N \times V \times 111$$

$$\text{Fórmula General} = N \times V \times 111$$

Esta fórmula da la cantidad de elementos en orina de 12 horas. Para completar el estudio del sedimento urinario también se procedió a determinar la proteinuria cualitativa y cuantitativamente (A y B).

A. Para el estudio cualitativo se utilizó la prueba del calor y del ácido acético (10).

Esta prueba tiene como principio la desnaturalización de las proteínas por el calor. Tomamos, entonces, en un tubo de prueba, 5 cc. de orina y la calentamos en el mechero.

La lectura se realizó encontrando proteinuria en forma de vestigios, trazas y dosable. Calificamos de dosable cuando en la orina calentada se forma un precipitado blanco, si sólo se enturbia ligeramente se lee "vestigios" y cuando la turbidez es mayor se lee "trazas".

Precisamos la lectura calentando nuevamente la orina turbia para descartar uratos, agregando tres gotas de ácido acético para descartar fosfatos y alcohol corriente para descartar alcaloides.

B. Para el estudio cuantitativo se siguió el método del ferrocianuro de potasio y del ácido acético (10), (15).

En un tubo de centrífuga graduado de 15 cc. tomamos 3 cc. de ferrocianuro de potasio al 10% y 2 cc. de ácido acético al 50%; luego completamos hasta 15 cc. con orina. Centrifugamos a 1000 r.p.m. durante 5 minutos.

Al término de la centrifugación leímos el sedimento volumétrica-mente. De acuerdo a las décimas de cm. que obtuvimos del sedimento, multiplicamos por el factor 0.21 grs.0/00 de albúmina por décima de centímetro cúbico (10), (15).

En fin, para completar el estudio evolutivo del riñón en la Bruceilosis procedimos a investigar la hematuria, mediante la reacción de Thevenon.

Esta reacción se funda en la oxidación del Fe del núcleo Heme de la Hb. Por lo tanto al sedimento urinario se le agrega tres gotas de ácido acético al 50%. Se agita cuidando de no formar espuma y lograr simplemente la hemólisis. Se agrega tres gotas de solución alcohólica de piramidón al 1% y tres gotas de agua oxigenada al 33% en zona. La reacción es positiva cuando aparece en la superficie de separación un anillo color violeta. De acuerdo a la intensidad del color de este anillo se contesta la positividad en cruces: + + + +, + + +, + + y + (10).

MATERIAL UTILIZADO

Se usó el siguiente material:

1. Microscopio Monocular
2. Centrífuga eléctrica de 6000 r.p.m.
3. Cámara de Neubauer
4. Tubos de centrífuga graduados de 15 cc. de capacidad con la terminación en punta.
5. Frascos de 500 cc. de capacidad de vidrio (blancos) previamente lavados, enjuagados con ácido oxálico en solución y por último con agua destilada.

6. Una probeta de 1000 cc. (para medir el volumen de la orina).
7. Pipetas Pasteur
8. Densímetro con valores de 1001 a 1030
9. Papel de tornasol
10. Tubos de prueba (pirex).

RESULTADOS

Con el fin de expresar mejor los resultados, hemos procedido a la categorización de los 52 pacientes que nos sirvieron de base para el estudio de las complicaciones renales en el curso de la Brucellosis; de esta manera hemos podido confeccionar los siguientes cuadros:

1. CUADRO GENERAL

Abarca todos los pacientes en los cuales distinguimos a los siguientes grupos:

a. Grupo Agudos Febriles. Comprende 23 enfermos, cuyas edades oscilan entre 13 y 55 años; el tiempo de enfermedad entre 7 y 60 días. Se juntaron en este grupo todos los enfermos agudos que llegaron al Hospital en plena onda febril.

b. Grupo Agudos con Febrícula. Consta de 8 enfermos que llegaron al hospital con una temperatura entre 37 a 37.5 grados centígrados. Sus edades oscilaban entre 18 y 35 años, su tiempo de enfermedad entre 15 y 90 días.

c. Grupo Agudos en Apirexia. Agrupa 8 enfermos que fueron internados en plena apirexia; las edades fluctuaban entre 18 y 68 años; el tiempo de enfermedad comprendido entre 2 y 60 días. (Según datos subjetivos de los pacientes, el paciente que refirió dos días de enfermedad no dijo haber tenido fiebre sino solamente dolor sacro-ilíaco de aparición súbita).

d. Grupo Crónicos Febriles. Compuesto por 6 enfermos que fueron admitidos en plena onda febril. su tiempo de enfermedad oscilaba entre 120 y 730 días y sus edades entre 16 y 63 años.

e. Grupo Crónicos Afebriles. Comprende 2 pacientes, cuyas edades fluctuaban entre 24 y 34 años y el tiempo de enfermedad entre 180 y 210 días.

f. Grupo Resistente a los Antibióticos. Comprende 5 pacientes con brucellosis aguda, que no respondieron al tratamiento antibiótico hasta el cuarto día (la fiebre no cedía); las edades van de 14 a 66 años, sus tiempos de enfermedad entre 5 y 50 días,

2. CUADRO DE VALORES NORMALES EN LA PRUEBA DE ADDIS SEGUN DIFERENTES AUTORES

En este cuadro se ha tratado de reunir los valores normales de la numeración del sedimento urinario obtenidos por autores extranjeros y uno nacional; también incluimos los valores promedios obtenidos por nosotros de las numeraciones efectuadas en 10 sujetos aparentemente normales que para tal efecto se escogió teniendo en cuenta que no fueron portadores de focos sépticos que pudieran ser responsables de alguna alteración en dicha numeración. Se ha formado este cuadro para tener una visión panorámica y objetiva de tales valores y así nos sea más fácil dar una interpretación.

3. CUADRO DE PACIENTES CON ADDIS DE TIPO PIELONEFRITICO

En este cuadro se ha reunido a todos los pacientes cuyo Addis es compatible con una pielonefritis. Está formado por 5 pacientes del grupo a, cuadro general y son los enfermos Ns. 14, 15, 16, 17, y 23; indicados en este cuadro con los números: 1, 2, 3, 4, y 5 en orden correlativo.

Tres del grupo b del cuadro general; que están indicados con los números 4, 6 y 7 en este cuadro con los números 6, 7 y 8.

Tres enfermos del grupo c indicados con los números 6, 7 y 8 y con los números 9, 10 y 11 en este cuadro.

Dos enfermos del grupo d; son los pacientes Ns. 3 y 5 del cuadro general o los Ns. 12 y 13 en orden correlativo en este cuadro.

Dos del grupo e, ocupan en este cuadro los Nos. 14 y 15.

Dos enfermos del grupo f, indicados con los números 4 y 5 en el cuadro N° 1 y con los números 16 y 17 en el cuadro N° 3.

A los pacientes indicados con los números 15 y 17 se les efectuó sólo dos pruebas de Addis.

4. CUADRO DE PACIENTES CON ADDIS DE TIPO NEFRITICO

De acuerdo a los resultados de la prueba de Addis se ha agrupado en este cuadro 26 enfermos que tienen recuentos del sedimento urinario con los mismos caracteres: comprende los 13 primeros enfermos del cuadro N° 1, grupo a; ocupan los mismos lugares en este cuadro. De estos enfermos en el N° 8 y 10 sólo se pudo efectuar una prueba de Addis; a los enfermos 12 y 13 dos pruebas de Addis.

Los 3 primeros enfermos del grupo *b*, están indicados en este cuadro con los números 14, 15 y 16; de estos al N° 16 se le hizo dos pruebas de Addis.

Los 5 primeros del grupo *c*; en este cuadro les corresponde los Ns. 17, 18, 19, 20 y 21; de estos pacientes al número 20 se le efectuó una sólo prueba y a los Ns. 17 y 19, dos pruebas.

Los 2 primeros del grupo *d*, cuadro N° 1 é indicados en este cuadro con los Ns. 22 y 23 en orden correlativo.

Los 3 primeros del grupo *t*, cuadro N° 1; en este cuadro les corresponden los Ns. 24, 25 y 26.

DISCUSION

En todos los pacientes no fué posible hacer el mismo número de determinaciones debido a la diferencia en el tiempo de la hospitalización. El primer Addis se realizó antes de iniciar el tratamiento, los siguientes, cuando la terapia antibiótica estaba en curso o una vez concluida.

Dimos por concluido el estudio de los pacientes con el número de pruebas de Addis determinadas en el Hospital, pues una vez que los pacientes eran dados de alta nos fue sumamente difícil controlarlos en su domicilio.

Los 52 pacientes estudiados se caracterizaron por presentar un sedimento urinario con cifras de leucocitos y células tubulares de descamación aumentadas. La menor cifra fue de 1'278,720 y la mayor de 256'276,800 con una media de 9'166,309. Remarcamos que las cifras del sedimento urinario consideradas como normales difieren según los autores y según el medio donde se aplique la prueba (cuadro N° 2). Así, los diferentes autores considerados en el cuadro N° 2 dan por normales cifras que Vitaliano Manrique ya las considera patológicas. Para efecto de nuestro trabajo consideramos como cifra máxima normal: 990,671 células y leucocitos. Desde este punto de vista todos nuestros pacientes resultaron tener sedimento urinario francamente patológico.

Consideramos que las cifras tan altas de estos elementos en el sedimento urinario pueden ser debidas a la injuria del parénquima renal ocasionada por la brucella o sus toxinas al pasar a través del riñón. Afianzamos nuestra hipótesis en las comprobaciones realizadas por otros autores que han encontrado la brucella en urocultivo (11), (22), (16).

En 17 pacientes el sedimento fue piúrico (cuadro Nº 3), típico de una pielonefritis, por lo que a este grupo se le denominó pielonefrítico o pielonefritis brucelósica.

La cifra máxima de piocitos fue encontrada en el paciente Nº 16 cuyo valor es de 256'276,800, lo que incuestionablemente revela el padecimiento de pielonefritis aguda. La cifra mínima encontrada en el paciente Nº 5 fue de 1'326,550. La media aritmética considerando los 17 pacientes fue de 19'603, 915 piocitos. La desviación numérica que se aleja tanto positiva como negativamente del valor de tendencia central, es decir, la desviación standard fue de 18,502.7 y el error standard fue de 0.00094382.

Desde el punto de vista estadístico se afirma en base a estos resultados que en el curso de la brucellosis es frecuente el compromiso pielonefrítico (32%).

De este mismo grupo sólo 4 pacientes hicieron hematuria cuyos valores en cifras de hematíes oscilaron entre 634,920 y 18'070,800. Para valorar evolutivamente la eficacia del tratamiento antibiótico, a 15 pacientes de los 17 se les practicó 2 pruebas de Addis en intervalos variables y a los restantes sólo una. En el último Addis había desaparecido la piuria, sin embargo, todavía 12 pacientes exhibían un sedimento urinario patológico, pues, las cifras de células y leucocitos estaban por encima de lo normal. Creemos que la piuria presentada por estos 17 pacientes fue de etiología brucelósica porque desapareció en breve plazo con el tratamiento, a diferencia, por ejemplo, de la piuria tuberculosa que no desaparece con el tratamiento específico sino después de meses.

La piuria, sin embargo, pudo haberse debido a otros procesos infecciosos no brucelósicos incluyendo la tuberculosis, consideraciones que nos obligan a ser cautos en la interpretación de los resultados.

La piuria brucelósica de los pacientes crónicos de esta serie de 17 enfermos (12 al 15) puede corresponder a una reagudización de una complicación efectuada en una de las ondas brucelósicas anteriores.

En el cuadro Nº 4 se ubican 26 pacientes cuyo recuento del sedimento urinario correspondió al tipo nefrítico. La cifra de hematíes en 24 pacientes de los 26 oscilaron entre una mínima de 626,040 y una máxima de 3'636,360 hematíes. La media encontrada fue de 988,581. El valor de la desviación standard fue de 668, 053 y el error standard fue de 0.6758.

Sólo en dos pacientes no hubo hematuria, sin embargo, los consideramos portadores de un cuadro nefrítico, pues Bell (20) indica que la ausencia de hematuria no invalida el diagnóstico cuando expresa. "Los hematíes llegan al espacio capsular a través de las paredes de los capilares, esto explica que una hematuria de comienzo puede desaparecer a las pocas horas al producirse la obstrucción glomerular y reaparecer con la mejoría del proceso al reanudarse la circulación intraglomerular (20).

Esta hematuria de regreso anuncia el comienzo de la curación. La hematuria acentuada macroscópica dura pocos días y va seguida del hallazgo de hematíes en el sedimento en una orina de color y aspecto normal.

Numéricamente, la presencia de hematíes puede ser alta o de poca consideración. Por otro lado, en algunos casos se produce hemólisis de gran intensidad originando la desaparición de los hematíes del sedimento urinario. La hemoglobina, además, al transformarse en metahemoglobina, hace fallar la positividad de la prueba. Esto explicaría por qué las reacciones para detectar indirectamente sangre (Reacción de la Bencidina, Guayaco, Thevenon, etc.) son negativas y en el sedimento no se encuentra hematíes. No obstante, los hematíes pueden hallarse conservando su forma o ligeramente alterados a su paso por los propios tubos renales. Pero esto es la excepción y el hallazgo de la microhematuria debe ser considerada como uno de los más constantes y decisivos signos de la glomerulonefritis aguda.

En los 26 pacientes hubo cilindruria cuyos valores se encuentran entre un mínimo de 19,985 y un máximo de 380,442 y un promedio de 107,828 para los cilindros hialinos. Ahora bien, el comportamiento de los granulados fue el siguiente; contaje máximo 455,100 y un contaje mínimo de 19,425 y una media aritmética de 125,249.

Debemos dejar constancia que dentro del contaje de los cilindros granulados hemos involucrado, como es costumbre en el Addis, a los cilindros leucocitarios, hemáticos y epiteliales, cuya aparición es más tardía, son indicadores de un mayor compromiso del epitelio tubular, lo cual aporta mayor evidencia para afirmar que en el curso de la Brucellosis el parénquima renal sufre una serie de injurias.

Las cifras de los cilindros encontrados examinando el cuadro revelan que en ésta serie el daño tubular es considerable, pues en todos hubo cilindros granulados que son expresión de un compromiso más avanzado del túbulo. Si bien ya los cilindros hialinos en cifras por encima de lo normal en nuestra serie fue francamente patológica.

Los pacientes de esta serie sin excepción presentaron leucocituria patológica pues las cifras oscilaron entre 1'278,720 y 12'688,220. La media aritmética de este grupo como valor central fue 4'798,452, con una desviación standard de 2'058,302 y un error standard de 0.4298. Estos valores indican compromiso del parénquima renal.

Las células y los leucocitos en todos los pacientes de este grupo están aumentadas en cantidad superior a la cifra considerada normal y superior a la cifra de hematies encontradas en estos pacientes; sin embargo, hay un enfermo (Nº 24), en el que se obtuvo en el primer recuento una cifra de hematies igual a la cifra de leucocitos y células. Estos elementos tienen mucho valor, sobre todo las células tubulares, que Addis (20) las considera como indicadoras del estado de circulación intrarenal, porque la anoxia determina la descamación de ellas.

Se remarca que en nefritis no debemos hablar de piuria, sino de leucocituria, esto porque se juntan células y leucocitos, que son las únicas células epiteliales que no interesan (tubulares), debiendo distinguir las de otras células de descamación de los distintos segmentos del aparato urinario (vesicales, prostáticas, ureterales, etc.). Estas células son difíciles de distinguir de los leucocitos, razón por la que debemos contar estos elementos juntos; para una diferenciación nítida debemos recurrir a métodos de cloración.

La albúmina es uno de los elementos que precozmente aparece. En nuestros pacientes todos tuvieron albúmina, siendo las cantidades muy pequeñas; el mayor valor fue 1.25 grs. 0/00 y el menor valor encontrado fue vestigios (examen cualitativo). Estas cantidades están de acuerdo con las cantidades encontradas por Bravo Otaiza (4).

La cantidad de albúmina no es proporcional a la gravedad del cuadro clínico y anatómico. "La desaparición es buen inicio de curación, porque es el último signo en desaparecer, en pocos casos le sobrevive la microhematuria" (20).

Sin embargo hay casos de glomerulonefritis sin albúmina; como consta en las publicaciones de HANOCH 3 casos en 1873, NONNENBRUCH, GUGGEN-HEIMER y WICHBORN (20), que han referido casos iguales. En 1941 PARADE (20) reporta el caso de una muchacha de 18 años que después de una angina presentó un cuadro edematoso e hipertensivo, sin anomalías en la orina. Sólo después de 5 días aparecen indicios de albúmina en la orina (20).

El aumento de la presión arterial es otro signo que siempre existe y ayuda en el diagnóstico de Nefritis. En nuestros pacientes de este grupo la presión arterial no ha sufrido alteraciones considerables;

solamente un enfermo (Nº 3 en este cuadro) tuvo una variación de 3 grados para la máxima y 0.5 grados para la mínima, en comparación con la primera medida que se efectuó en dicho paciente. Pero no podemos afirmar categóricamente que ella no haya existido, porque es un signo presente siempre, pero que a veces sufre elevaciones fugaces unos días y al examinar al paciente no se constata hipertensión.

Es bueno recordar que no podemos hablar de normotensión arterial o hipertensión, si no conocemos cuales son los valores normales previos en nuestros pacientes, por eso es necesario ser muy prudentes al afirmar o negar hipertensión. Puede ocurrir que la presión encontrada en un enfermo sea una ligera hipertensión para él.

Puede faltar el edema o la hipertensión o ambos. Cuando esto ocurre, como es el caso de nuestra serie de 26 pacientes, el diagnóstico de localización se plantea. ¿Es una glomerulonefritis difusa o glomerulonefritis focal? Si la sintomatología nefrítica aparece días después del cuadro brucelósico nos inclinamos por una G N D A; pero si se presenta en plena evolución de la brucelosis, como sucede en nuestros pacientes a excepción de los crónicos, pensamos en G N F A.

"Estimamos que los 26 pacientes de este grupo han padecido una G N benigna, de evolución corta, que se beneficiaron del tratamiento dado para curar la brucelosis; también ha influido en su curación el reposo que la brucelosis obliga a guardar.

En 14 pacientes de este grupo de 26 obtuvimos en el último recuento del sedimento urinario una cantidad de hematíes y leucocituria, dentro de límites normales; pero en los otros 12 pacientes el sedimento continuó francamente patológico. El paciente Nº 6 de este cuadro en su tercer recuento del sedimento urinario presentó una cifra de hematíes de 43'956,000 y una leucocituria de 1'678,040; trazas de albúmina y en estas condiciones fue dado de alta. Desconocemos su evolución fuera del hospital, ya que no nos fue posible continuar su control.

Los otros 11 pacientes (ver cuadro Nº 4) fueron dados de alta con un Addis francamente patológico (Nos. 8, 10, 12, 13, 16, 17, 19, 20, 24, 25 y 26). Como se desprende del examen del sedimento urinario, el pronóstico de estos pacientes es insospechado; pudieron curar, como también pudieron haberse hecho crónicos. La objeción a tal consideración es que sólo se practicó en estos pacientes una sola prueba en (8, 10 y 20), dos pruebas en (12, 13, 16, 17 y 19), tres pruebas en (24, 25 y 26); pero por su presentación en pleno desarrollo de la brucelosis los consideramos atacados de una glomerulonefritis aguda. Los enfermos 24, 25 y 26 de este cuadro evolucionaron en forma poco común;

el N° 25 en su último recuento sólo tuvo una cifra de células y leucocitos superior a lo normal; en cambio el N° 24 y el 26, dieron una numeración más patológica que la primera (cuadro N° 4) y la segunda. Se desconoce su evolución posterior porque con estos resultados fueron dados de alta.

Los pacientes Nos. 22 y 23 de este cuadro los consideramos como portadores de una G. N. crónica. La numeración nos está indicando la reactivación del proceso que ha evolucionado en forma favorable como se desprende del último recuento, cuyas cifras encontradas están dentro de límites normales.

Analizando en conjunto las numeraciones de los 26 enfermos de este cuadro, se infiere que: 24 pacientes han sufrido una glomerulonefritis Focal Aguda y los dos restantes representan la reactividad de su glomerulonefritis crónica.

En estos procesos renales expuestos tenemos que la G. N. Focal se produciría por la localización del germen en algunas asas glomerulares, vasos aferentes, provocando así un daño celular en estas zonas, que determinaría la necrosis de un buen número de asas o comprometiendo todo el glomérulo. En los tejidos vecinos al daño se traduciría únicamente por una reacción inflamatoria; en cambio la difusión de sus productos tóxicos produciría necrobiosis de los túbulos vecinos; este es un concepto de Volhard y Fahr (4).

La presencia de los gérmenes melitocócos en el parénquima renal ha sido demostrada por Buddingh G., Womack F. y Ruiz Castañeda (1). Tovar obtuvo cultivo positivo a *Brucella Melitensis* usando fragmentos de riñón melitocócoso (1). Arias Stella (1) ha encontrado brucella en el protoplasma de algunos histocitos.

La G N D A en la evolución brucelósica se acepta que sea producida por un mecanismo alérgico, como lo demuestra en su trabajo Zarrilli (22). Este autor ha logrado reproducir en el riñón de cobayo las diferentes etapas por las que pasa el riñón en la brucelosis. El foco a partir del cual se originan las agresiones es el bazo. Las brucellas llegan por vía sanguínea a este órgano, provocando una esplenitis brucelósica. Aquí se multiplican los gérmenes melitocócosos, dada la riqueza en retículo endotelio de este órgano, favoreciéndose en esta forma la localización. Se transforma así en Reservorio General de este germen, cambiando su función de defensa, por la de foco del cual partirán las descargas bacterianas que primero actuarán en el hígado y luego se dirigirán al riñón.

En un alto porcentaje el compromiso del riñón es secundario a las localizaciones anteriores. Hemos corroborado este hecho en el enfermo N° 18 (cuadro N° 1). Los dos primeros recuentos del sedimento urinario presentaron ligero aumento de la leucocitaria y de los hemáties. En el tercer Addis a los 27 días de haber comenzado la brucelosis las cifras encontradas fueron normales. El paciente en este momento fue evaluado desde el punto de vista hepático cuyos resultados en las pruebas arrojaron fuerte positividad para las pruebas de floculación (Pruebas Hepáticas); el paciente continuó en la sala y a los 75 días se efectuó un recuento del sedimento urinario, dando un resultado compatible con una glomerulonefritis difusa aguda.

Aquí cabe hacer mención al caso comunicado por Trager M. J., Jarlot R. (21). Adulto, viejo, en quién bruscamente se produce un derrame pleural en base pulmonar derecha. Este hecho alejó la posibilidad que pudiera ser una brucelosis; sólo después de dos días de hospitalización se encontró fiebre de 40 grados centígrados y recién se pensó que pudo ser una brucelosis (aglutinación $1/12800$); al poco tiempo presentó oliguria de 500 cc. en 24 horas, sin edemas, ni hipertensión. Se hace el siguiente interrogante ¿Es una G N D A brucelósica o estreptocócica? Considera el autor, basado en múltiples razones, particularmente en la ausencia de focos estreptocócicos, que esta complicación es brucelósica, pues, así parecen demostrarlo los hemocultivos negativos a otros gérmenes.

En los casos de ataque al parénquima renal por la brucella es difícil determinar el mecanismo de acción. El caso presentado por los anteriores autores: Es una G N D A por localización del germen en el parénquima renal o es de tipo alérgico?. Por el comienzo insidioso, la evolución en 3 semanas y su curación espontánea, ellos piensan que la G N D A se instaló por mecanismo alérgico.

Si bien el alto porcentaje de esta complicación renal de tipo nefrítico en el curso de la brucelosis es benigna, de evolución corta y curación espontánea, no podemos descartar la posibilidad que en cualquier momento en el paciente brucelósico se produzcan complicaciones renales graves. Hay casos relatados (7), (8), (18) y (14).

Chiorboli L. (7) comunica el caso de un paciente en quién tuvo lugar una complicación renal grave en el curso de la brucelosis. La G N D A llevó al deceso al paciente, pese al tratamiento bien instituido. La necropsia reveló histopatológicamente: Nefritis Intestinal Crónica con Glomerulonefritis Subaguda. Este paciente había sido dado de alta cuando hubo pasado la fiebre. En su casa, a los 4 días, bruscamente

presenta edema facial, disnea, ortopnea, cianosis labial; es hospitalizado en *anasarca*. Como antecedente importante, el paciente padeció de malaria. Tuvo hemocultivo positivo a *Brucella Melitensis*. La G N D A indiscutiblemente fue aparentemente de etiología brucelósica pues no había ningún foco séptico que pudiera ser origen de esta complicación renal letal. Si excluimos la albuminuria febril transitoria (*brucellar*), encontramos que la G N D A es rara. Posiblemente los exalúdicos, según los autores, serían especialmente sensibles a las lesiones renales brucelósicas, por esto la brucellosis ocasionó en este caso la muerte. Un dato muy importante es que el primer examen de orina fue completamente normal y exactamente a los 79 días de comenzado el cuadro brucelósico es que regresa en *anasarca* (hemocultivo positivo a *brucella*).

Ferro-Luzzi C. (8) comunica 2 casos de nefropatía brucelósica grave, uno fallece y el otro continuó grave. El autor concluye que fue una complicación renal de tipo G N D A; no hubo hipertensión, ni edema, ni hematuria, ni azotemia en estos 2 pacientes, por lo que fue difícil la posibilidad diagnóstica de esta complicación renal. Histológicamente se diagnosticó nefropatía séptica, focal e intersticial.

El autor considera que la gravedad y la localización es debida a una gran virulencia del germen y que en los sitios donde por primera vez llega origina un compromiso grave y, particularmente, porque el paciente no tiene anticuerpos.

Hemos revisado la literatura extranjera para afianzar nuestras comprobaciones y así encontramos que: Trager M. M. J. y colaboradores (21) opinan "que algunas cepas de *brucellas* están dotadas de cierta capacidad de toxicidad natural, que explicaría las formas tóxico-infecciosas malignas". Bucco G. (5) sostiene que los gérmenes adquieren la propiedad de localizarse selectivamente en determinados órganos. En fin, Nocentini P. y Puccini C. (18) afirman que el compromiso renal está expresado por una reacción difusa o nodular del mesénquima renal, de procesos regresivos, de glomerulonefropatías (G N Hemorrágica).

Por esta breve discusión creemos que, diagnosticado un enfermo de brucellosis y comprobada la complicación renal y una vez terminado el tratamiento, desaparecidos sus síntomas, antes de proceder a dar de alta al enfermo, debemos hacerle una exploración minuciosa desde el punto de vista renal y así podríamos evitar la presentación de complicaciones graves, como las comunicadas por Chiorboli (7) y Ferro-Luzzi (8).

Las bases para el diagnóstico de la G N D consideradas en los 26 pacientes han sido: la hematuria, cilindruria, leucocituria y albuminuria. El edema y la hipertensión arterial no nos fue posible comprobar.

CONCLUSIONES

De la determinación de la prueba de Addis en 52 pacientes atacados de brucelosis se desprenden las siguientes conclusiones:

1. En todo enfermo brucelósico debe hacerse un estudio evaluativo del estado anatómico del riñón mediante la prueba de Addis.
2. Las complicaciones a nivel renal son muy frecuentes y en alto porcentaje benignas, sin embargo, no debe descartarse la presencia de complicaciones graves.
3. La apirexia no debe considerarse como signo indicador de que la complicación renal no existe o ya pasó.
4. La complicación renal brucelósica puede cursar en ausencia de hematuria, edemas e hipertensión.
5. En nuestro medio el compromiso Pielonefítico es alto.

BIBLIOGRAFIA

1. Arias Stella J. (1951): Contribución al conocimiento de la patología de la Brucelosis. Observaciones anatomopatológicas en casos mortales humanos y estudio patológico experimental: Anales de la Facultad de Medicina "San Fernando". Tomo XXXIV-Nº 3: 429. Lima. Tercer Trimestre.
2. Belsuzarri Villa M. (1937): Valor Diagnóstico y Pronóstico de la Prueba de Addis en las nefropatías médicas: Tesis de Bachiller. Lima-Perú.
3. Boyle H. H., Aldrich C. A., Frank Borowsky S. (1937) The Addis. Count in children. Following Clinical Recovery from Post-Infectious Nephritis. The Journal of the American Medical Association, 108: 1496-1498.
4. Bravo Otayza H. (1929): La Fiebre de Malta y sus complicaciones renales durante la última epidemia: Tesis de Bachiller. Lima-Perú.
5. Bucco G. (1934): Contributo clinico sperimentali allo studio delle alterazioni renali nelle brucellosis: Riforma med. 50: 1490-1497.
6. Camara Herbas M. (1944): Algunas consideraciones sobre las infecciones de las vías urinarias por gérmenes intestinales en la mujer: Tesis de Bachiller. Lima-Perú.
7. Chiorboli L. (1951): Glomerulonefrite Acute Mortale da br Melitensis: Policlinico (sez, pract) 58: 581-584.
8. Ferro-Luzzi G. (1945): Studio su due casi di grave nefropatia brucellare in Eritrea: Boll. Soc. Ital. di med. e. ig. Trop. 5: 105-114.

9. Goldring Walliam (1931): Observation on the clinical application of the Urinary Sediment Count (Addis): American Journal of the Medical Sciences. 182: 105-114.
10. Guzmán Barrón A. (1956): Guía de Prácticas. Facultad de Medicina "San Fernando" Octava Edición: 51, 52, 70. Lima-Perú.
11. Ismodes Ocampo C. (1934): Diferenciación de las Brucellas por el método de Huddleson: Tesis de Bachiller. Lima-Perú.
12. Jiménez Díaz, Aparicio Castro Mendoza (1934): Importancia diagnóstica y pronóstica del recuento en la cámara de los sedimentos urinarios. Anales de Medicina Interna 3: 965.
13. Kolmer J. A. (1948): Métodos de Laboratorio Clínico E. Interamericana. 4º Edición. México.
14. Lapoint D. (1945): Fievre Ondulante et nephrite chronique intrinques: Laval Med. 6: 262-266.
15. Levison Samuel A., Mac-Fate y P. Robert (1962): Diagnóstico Clínico de Laboratorio. El Ateneo. 2º Edición. Buenos Aires.
16. Mac Arthur & J. B. A. Wigmore (1930): Undulant fever due to brucella abortus isolation of organism from urine. Brit. M. J. 1: 858-859.
17. Manrique Vitaliano (1937): La Prueba de Addis o el Recuento del Sedimento Urinario en algunas Nefropatías. Actualidad Médica Peruana. Nº 5: 209. Lima-Perú.
18. Nocentini P. y Puccini C. (1949): Le nefrotapie incorso di infezione brucellare. Arch "De Vecchi" ant. pat. 12: 681-714.
19. Pisani Dott Luigui (1930): Colibacilare dell aparato Urinari. L'Ospe-dal Maggiore VII (Obra citada en 6).
20. Pons A. Pedro (1958): Patología y Clínica Médica. Salvat Editores S. A. 1º Edición. Tomo II. Segunda Parte. Barcelona.
21. Trager M. M. J. y Truchot R. (1961): A propos d'un cas de glomerulonephrite aige brucelliene. Lyon. Med. d 205 (9): 423-432.
22. Zarrilli M. (1955): La glomerulonefrite allergica nella brucellosis; ricerche sperimentali. (Allergic glomerulonephritis in brucellosis experimental study) Act. Med. Ital. Mall. Infect. 910 (5): 126-135.