

El vacuno diagnóstico de la blenorragia femenina, mediante las toxinas solubles del gonococo

Resultados obtenidos

por los doctores

J. Vanrell y J. Rusca

Ginecólogos del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo (Prof. Terrades)

Si el diagnóstico de la gonorrea femenina en los casos agudos es fácil de deducir de los signos clínicos y objetivamente demostrable por el hallazgo del germen causal en las secreciones urogenitales, en cambio en las formas crónicas y latentes, así como en los focos cerrados, la infección gonocócica constituye para el ginecólogo uno de los diagnósticos más difíciles y a un tiempo más comprometidos; las múltiples pruebas propuestas para este fin, no han dado resultados completamente satisfactorios. BENDER presentó, no ha mucho, a la Sociedad de Ginecología, de París (sesión de febrero 1932), una comunicación, poniendo sobre el tapete este importante problema, en que exponía las dificultades de todo orden que suscita la comprobación de la curación de la blenorragia femenina, subrayando el hecho de que, aun después de las operaciones más radicales, el gonococo coloniza en el tramo bajo del aparato génito-urinario con una tenacidad extraordinaria, permane-

ciendo allí en estado latente sin producir manifestación alguna.

En la mujer es frecuente el caso de la portadora de gérmenes, que, sin haber presentado síntomas agudos y en virtud de una inmunidad especial que incluso puede ser hereditaria y por cierto exaltada en ciertas razas (como la anamita, por ejemplo), con las apariencias de perfecta salud, se convierte en peligroso agente diseminador de la enfermedad.

En el momento actual, el diagnóstico de la blenorragia femenina se apoya, además de los signos clínicos, en determinadas pruebas biológicas y de laboratorio. De la ausencia de manifestaciones morbosas así como de la comprobación de la integridad anatómica del aparato genital puede presumirse en una antigua gonocócica la curación de la enfermedad, sin que por ello sea dable afirmarlo rotundamente.

La multiplicidad de pruebas de laboratorio que han sido propuestas, demuestra

la falta de confianza de los clínicos en la virtualidad de las mismas.

La más sencilla, el examen del "frotis" obtenido de los exudados de las vías genitales bajas, previa coloración selectiva, decisivo en las formas agudas, tiene menos valor en las crónicas, en donde las dificultades diagnósticas son mayores; en primer lugar la ausencia de gonococos en la secreción no excluye la posibilidad de una blenorragia cerrada o de un foco latente, y en segundo lugar el polimicrobismo de las infecciones asociadas dificulta extraordinariamente el descubrimiento del germen específico y su diferenciación de otras bacterias Gram negativas: *Paragonococos*, *Sinococos*, *Micrococcus de Nicolle*, *Micrococcus catarrhalis*, *Streptococos* y *Estafilococos*, etc., hasta el mismo *Bacterium coli*, que como ha demostrado BARBELLÓN, posee la facultad de metamorfosearse en un diplococo muy parecido al gonococo, enmascarando los resultados y obligando a una repetición sistemática del examen.

Las coloraciones sencillas como el azul de metileno, no tienen la mayor parte de las veces gran valor. MASCALL (*The Lancet* 1933, p. 233) encontró el gonococo únicamente en el 45 % de los casos femeninos, seguramente gonocócicos, y aun en menos proporción con la coloración al azul de metileno.

El cultivo del gonococo en medios apropiados, líquido ascítico, ragit-agar, gelosa-orina, gelosa-ascitis, medios de Thalma, Weissenbach, etc., es de una técnica difícil que no está al alcance de muchos prácticos, ya que hay que disponer de un laboratorio auxiliar que pueda resolver con facilidad el problema; en primer lugar es necesario disponer de medios de cultivo apropiados, de un PH determinado, sembrar los tubos inmediatamente de

hecha la toma de la secreción y llevarlos en un termos a 37° a la estufa del laboratorio, sin cuyos requisitos el resultado es muchas veces negativo.

Obtenidas las colonias, se presenta el problema de identificarlas mediante medios azucarados, aglutinaciones, etc., ya que las coloraciones más o menos selectivas Gram, Lutz, Papenheim, Claudius y Nicolle, no dan resultados completamente seguros. Por otra parte, el desarrollo de las colonias del gonococo en los medios apropiados es muy lento, motivo por el cual son de escasa aplicación estos métodos a la clínica diaria, reservándose su aplicación para casos especiales.

Tampoco la reactivación por diferentes medios: toques con solución de NO_3 Ag., inyección intravenosa de Arthigon; las clásicas pruebas del coito, la ingestión de cerveza o líquidos alcohólicos, y la bacterioscopia de las secreciones antes y después de la menstruación, dan resultados concluyentes en todos los casos.

AMANN considera curada una enferma cuando, en cinco preparaciones hechas después de la regla y previa irritación local con nitrato de plata, obtiene con varios días de intervalo resultados siempre negativos.

ROUCAYROL propone como diagnóstico de la infección gonocócica la reactivación por medio de la diatermia vaginal y el examen comparativo del *frottis*; según este autor, las corrientes de alta frecuencia tienen la propiedad de provocar desde las primeras sesiones de su aplicación, la reaparición del gonococo, acompañado de una mutación de la fórmula citológica de los exudados; antes de la reactivación diatérmica, el examen microscópico de la secreción uretro-cervical muestra tan sólo epitelio vaginal, viejos polinucleares y numerosas especies banales; en cambio, des-

pués de la reactivación diatérmica, se observan *descargas de polinucleares jóvenes*, desaparición de los viejos y algún gonococo; a medida que avanza el tratamiento, desaparecen primero los escasos gonococos y después los polinucleares jóvenes. Para ROUCAYROL, la desaparición de los polinucleares jóvenes es signo de curación y da a estas comprobaciones el valor de un test. Este criterio no es compartido por muchos ginecólogos, que si bien conceden que ello pueda ser exacto en la uretra masculina, subrayan el hecho de que, en lo que se hace referencia al tramo génito-urinario de la mujer, las condiciones no son las mismas. BENDER (*Rev. Franc. Gynec.* marzo 1932) no ha visto nunca evolucionar la fórmula citológica en forma tan esquemática y regularmente cíclica; por el contrario ha observado descargas de polinucleares que no pueden atribuirse a reinfecciones y variaciones de la fórmula citológica en infecciones del tipo coli sin contaminación gonocócica.

De esto se deduce que la fórmula citológica de ROUCAYROL, útil para controlar la evolución de una infección, no ofrece garantías suficientes para ser elevada a la categoría de "test de curación".

La desviación del complemento de MÜLLER-OPPENHEIM, propuesta en 1906, constituye una de las reacciones más interesantes para el diagnóstico de las gonococias latentes. Con buenos antígenos los resultados positivos llegan a un alto porcentaje. Si nos atenemos a la literatura más reciente, MÜLLER, de Budapest (Importancia práctica de la reacción de complemento en la gonococia. *Gyogyaszat* 1934 Ref. *Z. J. Gyn.* 1934, pág. 2919), llega a un 96'6 % de casos positivos, por más que la frecuencia de reacciones débilmente positivas, sobre todo en los casos

complicados que son los más interesantes, los dudosos, en las embarazadas, parteras sifilíticas, etc., y la imposibilidad de aplicarlo en los casos tratados anteriormente con vacunas, limitan su aplicación que puede considerarse casi específica, sobre todo en las formas de intensa invasión, en las que el gonococo ha llegado a ponerse en contacto con los tejidos conjuntivos y el torrente circulatorio.

La aplicación de esta reacción, que es positiva desde la tercera semana de infección, no está por sus dificultades al alcance del médico práctico y su precisión varia en función de la calidad del antígeno polivalente empleado, lo cual limita su aplicación en la práctica corriente.

Citemos también otros medios diagnósticos: El estudio de la curva leucocitaria, la reacción de Farheus, la termoprecipitación (Ascoli), la aglutinación, etc., que no tienen casi aplicación clínica, lo mismo que algunas pruebas modernamente propuestas como, por ejemplo, el Gonotest, de Dauin y Opitz, estudio de la reacción del flujo vaginal premenstrual, previa reactivación con NO_3 Ag. (*Z. f. Gyn.* núm. 3, 1926). Según Opitz, si el gonotest da reacción ácida, puede considerarse la blenorragia como curada. Las comprobaciones hechas posteriormente desposeen de todo valor esta sencilla reacción (Caffier, etc.).

Lo mismo podemos decir del Blenotest de Neuer, reacción obtenida practicando una ligera escarificación en la piel y frotándola con cultivo de gonococo, con cuya prueba asegura obtener resultados parecidos a los suministrados por la desviación del complemento. (*Wien Klin.* 1932, número 13).

No hay acuerdo sobre la selectividad de esta prueba, porque mientras Löwy, de Colonia, la considera completamente des-

provista de valor, ORNSTEIN, de Viena, cree por el contrario que se trata de un medio auxiliar recomendable para el diagnóstico de las infecciones profundas (*Wien Klin.* 1932, núms, 13 y 44).

Vemos, pues, que la mayor parte de las pruebas propuestas para el diagnóstico de la blenorragia crónica y latente dan resultados poco alentadores salvo la investigación directa del germen específico en las secreciones con o sin reactivación previa, que constituyen pruebas seguras cuando dan resultado positivo, y entre las restantes sólo la desviación del complemento tiene valor, si bien lo engoroso del método impide su difusión.

Otro método bastante sencillo, es el vacuno diagnóstico, iniciado por FROMME en 1912, consistente en observar las modificaciones reaccionales, producidas en el organismo de la paciente mediante la inyección de cultivos de gonococo; estas modificaciones son de carácter local, focal y general. Esta prueba se aplicó en gran escala en nuestro dispensario, utilizando diversas vacunas, entre las cuales el Artigon endovenoso es la que nos pareció dar resultados más concordantes, sin llegar por esto al 95 % de exactitud que dice haber comprobado WAGNER, y hubiéramos continuado fieles a ella, a no ser por las molestias que produce en las enfermas ambulatorias.

Con la aplicación del Artigon las reacciones focal y general son clínicamente evidentes en los casos positivos, sobre todo en aquellos en que se comprueban lesiones anatómo-patológicas palpables. En cambio, en los casos en que faltan éstas, los signos clínicos no son tan claros.

En la práctica hemos encontrado dificultades debidas a los fenómenos reaccionales intensos que produce la aplicación de este test (fiebre alta, anorexia, mareos,

etcétera), que no se limitan a un solo día, sino que muchas veces vuelven a aparecer pasadas 24 horas; como sabemos, BRÜCK atribuye esta segunda elevación térmica a la liberación de gran cantidad de toxinas bacterianas por lisis de gonococos, una vez superada la fase negativa de WRIGHT; para obviar estas dificultades, probamos la aplicación intradérmica, no satisfaciéndonos sus resultados.

Un perfeccionamiento en este test vacuno-diagnóstico había de ser la utilización, como antígeno exclusivo del factor determinante de la segunda curva térmica de WRIGHT, y esto lo consiguieron WOLFFENSTEIN y PIPER al obtener exentos de cuerpos bacterianos las endo y exotoxinas gonocócicas, cultivos de solubles procedentes de gonococos de diversas procedencias; la gonotoxina de PIPER y WOLFFENSTEIN ha sido ensayada con éxito para fines terapéuticos, como medio de reactivación, y también en forma de antígeno para la desviación del complemento. En esta comunicación nos limitaremos a dar cuenta de los resultados obtenidos en la despistación de las gonococias agudas, crónicas y latentes mediante la vacuna soluble de PIPER, utilizada como antígeno reactivador, prueba que denominaremos de toxino-diagnóstico.

Se han publicado ya algunas comunicaciones sobre los buenos resultados obtenidos con la gonotoxina en la reactivación diagnóstica. LUTTENBERG (*Klinische Erfahrungen bei der Gonorrhoebehandlung mit der Gonokokkentoxin "Compligon"* *Med. Klin.* 1933, núm. 22) la adoptó como medio de reactivación, observando reacciones focales bien acusadas.

LANGER (*Ergebnisse des Gonorrhoebehandlung mit "Compligon" nach Piper und Wolffentein.* *Med. Klinik* 1932, número 36) la utilizó como antígeno reacti-

vante en forma de inyecciones intracutáneas, y comprobó reacciones fuertes en las gonococias latentes y casi siempre reaparición del gonococo en las secreciones. También WALDEYER (*Deutsche med. Wochenschrift* 1930, núm. 50, pág. 1860) observó en las enfermas tratadas con el "Compligon" reacciones focales en más de un tercio de los casos y reaparición de gonococos.

Con objeto de comprobar la eficacia del toxino-diagnóstico gonocócico de PIPER, comenzamos en el dispensario de la clínica de Ginecología del Hospital de San Pablo, servicio del Prof. Terrades, una serie de ensayos, utilizando para este fin diversos lotes de enfermas.

A) Enfermas afectas de gonococia aguda.

B) Enfermas afectas de gonococia crónica.

C) Enfermas que habiendo sufrido una infección gonocócica se hallan en la actualidad clínicamente curadas.

D) Enfermas sin afección gonocócica, ni sospecha de la misma, que han servido de control.

En las enfermas pertenecientes a los grupos A, B y C, la existencia de gonococos ha podido ser demostrada, sea por frotis sencillos o por medio de cultivos en el momento de la prueba, o bien por la historia clínica de la enferma tratada en el dispensario desde el comienzo de la afección.

Hemos añadido además algunas observaciones de enfermas, en las cuales, a pesar de no haber comprobado bacterioscopicamente el gonococo, la infección gonocócica anterior parecía evidente. He aquí resumidas en cuadro las observaciones practicadas:

NOMBRE	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	FROTIS	TOXINO-REACCION
I. R.	- Metritis total con hipertrofia de cuello. Historia antigua de gonococia	Negativo	Positiva 78'1
Y. C.	- Parametro anexitis bilateral. Anamnesis gonocócica.	Dudoso	Positiva 78'4
S. P.	- Vulvo-vaginitis	Positivo, intra y extracelulares, gonococos	Positiva 38'6
M. M.	- Condilomas planos vulvo-anales	Wasserman ++ positivo	Positiva 38'3
M. F.	- Metritis con erosión cervical. No presenta historia gonocócica	Negativo	Negativa 37'2
A. D.	- Metrito anexitis bilateral. Hist. infec. puerperal .	Negativo	Negativa 37'2
M. E.	- Anexitis derecha, anamnesis de gonococia antigua	Muchos leucocitos, ausencia de gonococos	Positiva 38'2
E. A.	- Anexitis izquierda. Ant. hist. clara de gonococia	Negativo	Positiva 38'6
P. B.	- Vaginitis uretritis Bartholinitis izquierda	Positivo intenso, gonococos intra y extracelulares	Positiva intensa 38'9

NOMBRE	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	FROTIS	TOXINO-REACCION
A. C.	- Uretritis e hipertrofia de cuello	Positivo	Positiva 38'5
E. M.	- Metritis y embarazo.	Antiguo + Actual -	Positiva 38'8
I. C.	- Bartholinitis repetidas	Positivo (poco claro)	Positiva 38'5
A. R.	- Uretritis, vulvovaginitis hist. gonococica típica	Positivo	Positiva 38'9
C. G.	- Metritis anexitis quística derecha	Negativo	Negativa 37'3
I. C.	- Uretro-cistitis, metritis	Negativo. Sedimento orina: coli	Negativa 37
M. P.	- Vulvo-vaginitis intensa leucorrea	Negativo	Negativa 37'2
C. H.	- Anexitis izquierda fímica. Esta enferma ha sido tratada de fimia respiratoria.	Negativo	Negativa 37'4
H. D.	- Cervicitis, utero en retroflexión.	Negativo	Negativa 37'4
B. R.	- Cistitis	Sedimento urinario: Coli	Negativa 37'3
S. J.	- Pequeño quiste ovárico	Negativo	Negativa 37
S. M.	- Uretritis y Bartholinitis.	Antiguo + + + Actual -	Negativa 37'2
M. N.	- Metro anexitis crónica muy posiblemente neisseriana. Anamnesis gonocócica	Negativo	Negativa 37'3
A. R.	- Cervicitis crónica con hipertrofia de cuello.	Gonococos extracelulares	Negativa 37'5
T. E.	- Vulvo vaginitis y papilomas vulvo-anales	Actual dudoso Antiguo + + +	Negativa 37'3

Hemos ensayado, pues, la gonotoxina de veinticuatro enfermas ginecológicas, soluble con fines diagnósticos en un total distribuídas en la forma siguiente:

Casos agudos con gonococos en la secreción vaginal		4
Casos crónicos	{ Con hallazgo de gonococos Sin hallazgo de gonococos, pero con anamnesis de gonococia antigua comprobada bacteriológicamente con anterioridad	10
Casos correspondientes a enfermos sin infección gonocócica actual ni antigua que han servido de control		10

La vía de administración de la gonotoxina ha sido en todas las observaciones la subcutánea a la dosis de 1 c. c. (dosis V de Combligon), practicada en la cara externa del muslo. Con anterioridad a la inyección se ha comprobado siempre la apirexia de la enferma. Las reacciones obtenidas han sido de orden local, focal y general.

Las reacciones locales caracterizadas por placa de eritema en el sitio de la inyección de 3 a 6 cm. de diámetro con dolorimiento e infiltración subdérmica, se han presentado en todas las enfermas, siendo más acusadas en las portadoras de gonococos y durando tres o cuatro días sin que se le pueda atribuir valor específico; en algunos casos ha persistido la infiltración, desapareciendo unos días más tarde.

Las reacciones focales han sido poco acusadas caracterizadas por un ligero dolor en el hipogástrico y aumento de flujo.

Las reacciones generales son las que más llaman la atención y dan a la vacuno-reacción el valor de un test diagnóstico.

Pequeñas ascensiones térmicas por debajo de 38° han sido constantes en la totalidad de las enfermas inyectadas.

Las reacciones positivas se han caracterizado por una sola elevación térmica encima de 38°, llegando en algunas a cerca de 39° durante unas horas.

Hemos obtenido reacciones positivas, es decir por encima de 38° en todos los casos de gonococia aguda en el momento de la inyección.

Hemos obtenido hasta 60 % de reacciones positivas en los casos crónicos, con gonococo debidamente comprobado y en aquellos en que apesar de la ausencia del germen causal en el momento del examen éste había sido comprobado con anteriori-

dad o la especificidad de la infección, podía deducirse con claridad de los antecedentes y signos clínicos.

Hemos obtenido un 90 % de reacciones negativas en los casos en que ni el examen bacteriológico, ni la clínica, ni la anamnesis hacían preveer la posibilidad de ser o haber sido contaminadas de gonococia; la inyección de estas últimas nos ha servido como medio de control.

Si bien el número de casos estudiados es aún reducido para llegar a conclusiones definitivas sobre el toxino-test-gonocócico, creemos, no obstante, poder deducir provisionalmente y como resumen de esta investigación las siguientes:

A) El toxino-test-gonocócico es una prueba de fácil aplicación exenta de complicaciones en los casos en que está indicada.

B) El toxino-test-gonocócico es siempre constante en las infecciones gonocócicas recientes y parece específico de las mismas, de tal manera, que puede competir casi en precisión diagnóstica con el examen directo del frotis; el clínico tiene en este test un valioso medio para el diagnóstico de la etiología gonocócica de un proceso de las vías genitales en forma aguda o subaguda, sin necesidad de recurrir a la bacterioscopia.

C) En los casos crónicos, focos latentes con desaparición del gonococo de las secreciones vagino uretrales, el toxino test ha resultado positivo en un 60 % de los casos, siendo al menos tan seguro como las pruebas corrientes de provocación seguidas de bacterioscopia.

D) Sin que se le pueda atribuir otro valor que el de auxiliar diagnóstico, el método de la gonotoxina es susceptible de suministrar informaciones fidedignas en competencia con los procederes bacterioscópico de despistación del gonococo, de

uso corriente, en clínica, y es al mismo tiempo de técnica más sencilla (1).

Los resultados comparativos entre el toxino-test y la reacción de la desviación del complemento en la gonococia femenina serán objeto de otro trabajo.

RESUM

Estudien els autors el toxino-test gonocòdic en la dona, del que posen de manifest les següents propietats:

Prova fàcil i sense complicacions, sempre que està indicada, constant i específica de la infecció gonocòdica; positiva en un 60 % de casos crònics amb desaparició del gonococ en la secreció vagino-uretral. Sense altre valor que el d'un poderós auxiliar diagnòstic, proporciona dades en competència amb els procediments bacterioscòpics en els descobriments del gonococ. És d'ús corrent en clínica i de tècnica més senzilla.

RÉSUMÉ

Les auteurs étudient le toxine-test gonococcique chez la femme et en exposent les propriétés suivantes:

Il s'agit d'une preuve facile et sans complications, quand elle est employée dans les cas indiqués. Elle est constante et spécifique de l'infection gonococcique. Elle fut positive dans 60 % des cas chroniques dans lesquels le gonococque avait disparu dans la sécrétion du vagin et de l'urètre. Le test est d'un grand valeur auxiliaire pour le diagnostic à côté des autres procédés bactérioscopiques.

Le test est employé d'usage dans la clinique; sa technique est très simple.

(1) Agradecemos a la casa Schering-Kahlbaum A. G., Berlín, su atención al suministrarnos la toxina soluble gonocócica "Compligon", en cantidad suficiente para la realización de los ensayos precedentes.

RIASSUNTO

Studiano gli autori il "toxino-test" gonococcico nella donna traendone la conclusione seguente:

Prova facile e senza complicazioni, sempre che sia indicata, costante e specifica della infezione gonococcica: positiva in un 60 % dei casi cronici con assenza del gonococco nelle secrezioni vaginali ed uretrali. Senza altro valore che quello di essere un poderoso ausiliare nella diagnosi offre dati che complementano i procedimenti bacterioscopici nella ricerca del gonococco. E correntemente usato nella clinica e la sua realizzazione è delle più semplici.

SUMMARY

The authors comment upon the toxine-test in the gonorrhoea of the woman and describe its properties:

The test is easy and without complications, provided that is indicated; it is constant and specific in the gonococcal infection. It was positive in 60 % of chronic cases where the gonococcus had disappeared in the secretion of vagina and uretra.

The importance of the test consists in its being an efficient diagnostic help and in supplying, in conjunction with the bacterioscopic methods, data to detect the gonococcus.

It is in current clinical use and of a simple technic.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser beschäftigen sich mit dem Toxin-Test bei der weiblichen Gonorrhoe und beschreiben seine Eigenschaften:

Es handelt sich um eine leichte und komplikationslose Probe, wenn sie in indicierten Fällen angewandt wird; sie ist konstant und für die Gonokokken-Infektion spezifisch. Sie war in 60 % der chronischen Fälle positiv, nachdem im Secret der Vagina und der Urethra kei Gonokokken mehr nachgewiesen werden konnten. Der Test ist ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel neben den bacterioskopischen Untersuchungsmethoden.

Seine Anwendung in der Klinik ist üblich, seine Technik äusserst einfach.