

La reacción de Aschheim-Zondek

Su valor. Su precocidad. Causas de sus errores

por el doctor

R. Roca de Vinyals

(Institut d'Anatomia patològica i Biologia)

Con motivo de las sesiones de fin de curso de la "Acadèmia i Laboratori de Ciències Mèdiques de Catalunya" en una de las cuales ha sido desarrollado el tema del diagnóstico precoz del embarazo, me han sugerido la idea de hacer un resumen de nuestra experiencia sobre la reacción de Aschheim-Zondek, después de transcurridos más de cuatro años desde que venimos practicándola de una manera regular y metódica en nuestro laboratorio privado y en los laboratorios del Servicio del Cáncer del Hospital de San Pablo, y en el del Hospital de la Cruz Roja, aunque en estos últimos en poca escala, por no tratarse de laboratorios especializados en Toco-ginecología. Por esto, el número de reacciones en que me baso podrá parecer escaso (184 reacciones), pero ha tenido la ventaja de que las hemos realizado casi siempre, siguiendo el control de las dos variantes, hoy más exactas: la reacción de Aschheim-Zondek, propiamente dicha (en la ratona (1) y la de Friedmann (en la coneja). No me ocuparé aquí de los proce-

dimientos técnicos empleados, que ya han sido descritos por nosotros en otra ocasión y que, además, poco han variado en la técnica de ejecución y de interpretación. En cambio, queremos insistir en esta nota en el valor de la reacción, en la precocidad y en la forma cómo podemos subsanar los errores técnicos o de interpretación.

El diagnóstico cierto de embarazo, tanto en clínica hospitalaria como privada, es en algunos casos de un interés capital y de necesidad absoluta. El Prof. Nubiola nos decía en aquella sesión que en los casos buenos el diagnóstico de gestación con certeza o con escasas probabilidades de errar, lo podemos hacer partir del primer mes de embarazo, y, añadía, basándonos mucho en los síntomas subjetivos de la gestante y en el aumento de las dimensiones del útero. Pero estos casos buenos de fácil diagnóstico en los que el tocologo no tiene necesidad de recurrir a exploraciones complementadas, son precisamente aquellos en los que un diagnóstico precoz, la mayor parte de las veces satisface sólo la curiosidad de los familiares.

(1) La hembra del ratón como recomienda llamarla Marañón.

En buen número de casos en los que es necesaria esta certitud, no corresponden, desgraciadamente, a la mujer bien reglada, de impresiones subjetivas fielmente expresadas, de paredes de vientre delgadas que permiten una fácil palpación del útero, sino a aquellos casos de difícil exploración con un útero, congestionado o en retroversión, o un útero miomatoso o coexistencia de un tumor anexial. Esto, refiriéndonos a casos de concomitancia con otras alteraciones patológicas. Con frecuencia se encuentran en las consultas del tocoginecólogo, aquellas mujeres mal regladas cuya sensibilidad extremada les hace interpretar todas sus sensaciones subjetivas como indicadoras de un embarazo, con frecuencia obesas, con extraordinarias dificultades a la exploración y cuya sensibilidad hace aquélla aún más compleja. En estos casos el diagnóstico cierto desde el punto de vista clínico, no puede hacerlo el especialista en el curso de los dos primeros meses y aun a veces ni del tercer mes, como no sea valiéndose de los medios biológicos. ¡Cuántas veces aun en el curso del cuarto mes, cuando los signos de certeza deberían ser evidentes, la duda atormenta al ginecólogo! En estos casos tiene la R. de Aschheim Zondek su indicación precisa, sin contar aquellos otros que la clínica tocoginecológica va precisando más claramente cada día. (Dosificación de prolan por mola, corioepitelioma, aborto, feto muerto, etc.). Pero no es hoy nuestro objeto ocuparnos de las indicaciones de la R. de Aschheim-Zondek.

VALOR DE LA REACCIÓN

En biología ninguna reacción es matemática, pero si algunas de ellas merecen serlo, no hay duda que a la R. de Asch-

heim-Zondek, le corresponde un lugar. La R. de Wassermann, por ejemplo, dando un 5 % de resultados erróneos, es un medio excelente de diagnóstico. Pues bien, la R. de A. Z. tiene un valor teórico y práctico superior a la R. de Wassermann y a muchas otras reacciones de Laboratorio, ya que practicada con una técnica acurada da un 98 y 99 % de resultados exactos. Esta cifra es aceptada en forma unánime por la mayoría de investigadores, algunos de los cuales dicen que en la práctica deben considerarse el 100 por 100 de resultados exactos, si se tiene la precaución de repetir las reacciones dudosas y aquellas en que la clínica muestra disconformidad. Nuestra estadística privada basada en 184 casos, tiene sólo 3 casos de error, o sea un 1,6 % de resultados erróneos (o el 98,4 de resultados exactos).

Actualmente hay muy pocas reacciones biológicas, cuyos resultados puedan compararse por su exactitud con los que nos da la reacción de A. Z. y, a pesar de ello, estas reacciones sirven para fundamentar un diagnóstico clínico. En el caso especial que estudiamos, una reacción para el diagnóstico del embarazo debe tener un margen de error extraordinariamente pequeño, ya que pocos diagnósticos permiten a la paciente una comprobación tan evidente como en este caso. En clínica médica, cuando basamos un diagnóstico en una reacción biológica podemos, aun en los casos de error, permitirnos modificaciones de criterio que no sean percibidas ni por pacientes ni familiares, pero en el caso de diagnóstico de embarazo, una vez sentado éste, no podremos hacer ninguna rectificación de criterio que deje a salvo el valor de reacción. Por esto es necesario que, aun siendo el valor de la reacción muy elevado, debemos tener el máximo empeño en disminuir el ya escaso margen

de error, y en los casos de discordancia entre la clínica y el laboratorio es necesario verificar una nueva reacción.

Con todo la R. de A. Z. ocupa un lugar preeminente entre los métodos de laboratorio y eso lo debe principalmente a dos factores importantes: a su fundamento científico y a su facilidad técnica y de interpretación.

Fundamento científico. — Por no incurrir en la exposición de conceptos ya demasiado conocidos, solamente señalaremos que el año 28 Aschheim y Zondek comunicaban a la sociedad Berlinesa de Ginecología que la orina de las mujeres embarazadas contenía una proporción muy elevada de hormona hipofisaria anterior y esta eliminación aparece abundante y rápidamente a partir de los primeros días de la concepción. Como normalmente la eliminación de prolan (Hormona hipofisaria anterior) es nula o casi nula y el pequeño aumento que en algunas ocasiones existe no es suficiente para dar lugar a una reacción positiva de A. Z. (R. II y III fol. hemorrágicos y atrésicos), los errores quedan prácticamente eliminados. Solamente en los casos de mola hidatídica o de corioepitelioma es también positiva y aun en mayor intensidad que en el embarazo. En estos casos la clínica y la dosificación de la cantidad de hormona eliminada, permitirán precisar el diagnóstico de una manera exacta.

El otro factor que da extraordinario valor a la reacción es la facilidad técnica y de interpretación de la misma.

La técnica tiene unas reglas de ejecución que permiten que pueda ser realizada rápidamente sin grandes gastos y requiriendo sólo un lote vario de animales de experimentación. El resultado de la misma también podemos conocerlo en un lapso

de tiempo relativamente corto (48 a 100 horas), que las necesidades de la clínica permiten esperar casi siempre. Pero aun en los casos de máxima urgencia podemos adelantar una orientación diagnóstica, que puede ser definitiva, a las 24 horas, que podremos ratificar a las 48 horas y definitivamente a las 100 horas con el control de otra técnica.

La interpretación es también muy sencilla en manos expertas, lo mismo si se emplea la reacción de Aschheim Z. o la de Friedmann. En las dos reacciones el examen macroscópico permite casi siempre un diagnóstico. Sólo en un 4 ó 5 % de los casos es necesario estudiar histológicamente los ovarios de la ratona, con objeto de descubrir la reacción III o de luteinización en los casos de duda.

Ocupémonos ahora de los datos relativos a la Precocidad.

Una de las cualidades más importantes que debe tener una reacción para el diagnóstico del embarazo es la precocidad de su aparición, ya que en general es durante los primeros meses que la duda se nos ofrece en clínica.

Es un hecho evidente, que hemos señalado anteriormente, que poco después de la fecundación (Zondek afirma que inmediatamente que el huevo anida en el endometrio) en cuanto comienza la proliferación del trofoblasto comienza la eliminación de la hormona hipofisaria por la orina, que a los pocos días alcanza ya unas 500 unidades ratona por litro hasta llegar a unas 30.000 al final del segundo mes. Desde este momento la eliminación de las hormonas hipofisarias comienza a disminuir manteniéndose a un nivel promedio de unas 5.000 U. r. a 16.000. U. r., para continuar disminuyendo hasta un promedio de 4 a 10.000, U. r. en los dos últimos meses de embarazo. Nosotros des-

conocemos cómo y dónde se forma esta hormona; la placenta la contiene en gran cantidad, pero no sabemos si se forma allí mismo o si sólo es almacenada por ella. El hecho evidente es que la hormona hipofisaria aparece en la orina inmediatamente que el huevo se ha implantado y por lo tanto, su demostración la podremos hacer tan pronto como las primeras sospechas clínicas puedan orientarnos hacia un diagnóstico de gestación. Y aun añadiremos que durante los dos primeros meses tenemos más probabilidades de acierto, ya que la concentración de las hormonas es superior que en los últimos meses de embarazo. Esta precocidad en la reacción la confirma nuestra estadística, en la cual, la mayor parte de los casos, corresponden a retrasos de 8 ó 10 días y en uno de ellos el diagnóstico biológico coincidió con el día de la primera falta, confirmando el parto la exactitud de la fecha de la gestación.

Precisamente han sido las reacciones practicadas en el curso de los primeros días de embarazo, en las que hemos obtenido nosotros las reacciones más claras y de más fácil lectura y al contrario, los casos de error de nuestra estadística corresponden a gestaciones de 4 ó 5 meses, en los que la eliminación de las hormonas había descendido notablemente.

La precocidad y el valor de la reacción quedan, pues, confirmados en esta estadística nuestra.

ERRORES. CAUSA DE LOS MISMOS

Las causas de error de la reacción de A. Z. podemos dividir las en tres grupos: causas referibles al biólogo, causas referibles a la gestante y causas dependientes de los animales empleados en la prueba.

Debemos reconocer sinceramente que algunos de los diagnósticos falsos obtenidos por nosotros, pueden ser imputables a un error técnico y nos atreveríamos a indicar que posiblemente evitable con todo y que obtenemos un error de un 1,5 %, que es comparable con el de la mayoría de autores. Con esta aclaración no podrán interpretarse estos conceptos que voy a exponer como una censura a los técnicos del laboratorio, sino al noble deseo de inculcar una máxima meticulosidad en la práctica de la reacción.

Decíamos anteriormente que en la mayor parte de los casos la lectura de la reacción, sobre todo cuando es positiva es de una claridad tan extraordinaria que no ofrece ninguna duda: en los ovarios de los animales sacrificados, lo mismo si es coneja que ratona, encontramos gruesos folículos hemorrágicos (fig. 1 y fig. 2), en

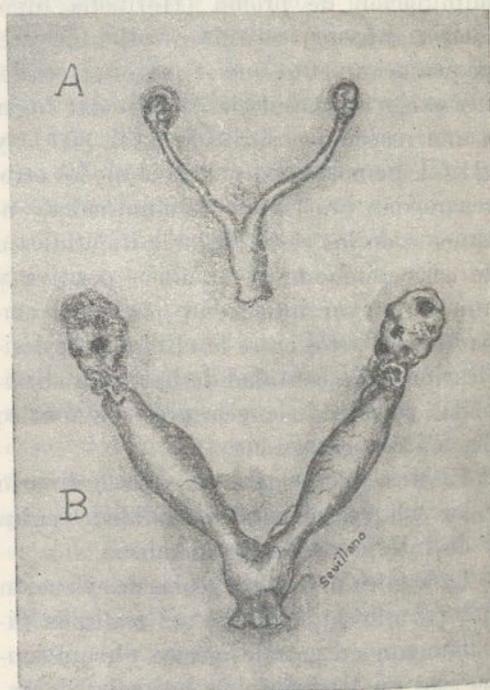


Fig. 1. - Reacción de ASCHHEIM-ZONDEK típica.
a) Reacción negativa.
b) Reacción positiva (folículos hemorrágicos y atrésicos).

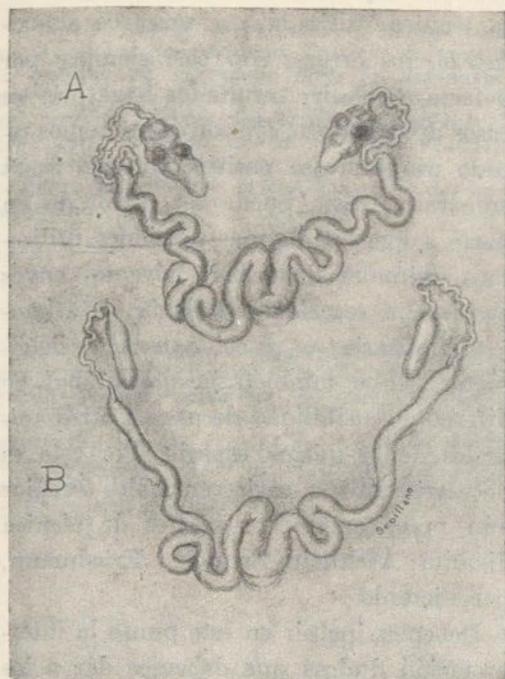


Fig. 2. - Reacción de FRIEDMAN-LAPHAM.

- a) Reacción positiva.
b) Reacción negativa.

número variable de 3 ó 4 en cada uno de ellos y junto a ellos pequeños quistes que corresponden a folículos en maduración. Algún folículo atrésico nos indica la luteinización sufrida por algún folículo primordial. Todo el aparato genital está congestionado: los úteros, turgentes, llenos de secreción y la vagina en las características del período de celo.

Cuando la reacción es negativa: los ovarios pequeños, sin ninguna modificación, acompañados de un útero infantil y pálido y con ausencia de celo en la vagina, nos hará eliminar la existencia de embarazo.

No siempre las cosas son tan claras. Con frecuencia, sobre todo en la R. de Friedmann, es posible encontrar minúsculos folículos hemorrágicos en número de uno

o dos en la superficie del ovario. Este hallazgo no será suficiente para que podamos dar un resultado, positivo. Debemos pensar en la posibilidad de un embarazo, pero no podremos asegurarlo si una nueva reacción más clara o una dosificación de prolanes no nos permite por la cifra de concentración hacer un diagnóstico exacto.

Actualmente hemos tenido ocasión de practicar una reacción de A. Z. a una enferma:

Dos faltas y últimamente metrorragias abundantes. Exploración clínica. Utero grande con probable quiste anexial. La R. de Friedmann, 2 pequeños folículos hemorrágicos en un ovario y un folículo hemorrágico en el otro. R. de A. Z. negativa (maduración folicular). Una dosificación de prolan dió 500 u. r. de Prolan por letra de orina. La intervención (Dr. Lience) demuestra uteromiernatoso. Un quiste en uno de los ovarios. Trompas sanas.

Además cabe la posibilidad de encontrar estos folículos hemorrágicos minúsculos en ovarios de conejas, convenientemente separadas, que han sido recelados por animales del mismo sexo. Como hemos podido observarlo en el curso de algunas experiencias, practicadas con otros fines en el Hospital de la Santa Cruz en el laboratorio de Servicio del Cáncer. Ante esta posibilidad y la extrema sensibilidad del ovario de la coneja a la hormona hipofisaria anterior que produce folículos hemorrágicos aun en caso de eliminación baja de prolanes (menopausia, cáncer, quistes de ovario, etc.), es necesario en los casos de reacciones débilmente positivas extremar todos los detalles antes de exponerse a un error.

En la reacción de A. Z. el hallazgo de un ovario ligeramente aumentado de volumen y de un útero dilatado, nos hará

sospechar la eliminación de hormonas hipofisarias, aunque en pequeña cantidad, y por ende deberemos practicar el estudio histológico del ovario para poner de manifiesto, caso de que exista la reacción III o de leuteinización que nos permitirá sentar el diagnóstico de embarazo. Cuando encontremos sólo positiva la reacción I de maduración folicular, será muy conveniente practicar nuevamente la reacción inyectando mayor cantidad de orina o utilizando una nueva muestra para despistar la posibilidad de un embarazo.

Todos estos datos debe tenerlos presente el biólogo para sentar un diagnóstico en firme.

Otro grupo de causas de error se refieren a la enferma y a la orina que ella nos proporciona. Referente a la enferma debemos mencionar el cuidado que deberá tenerse en casos especiales, para evitar mixtificaciones. Por otra parte, recomendaremos que recoja la orina por la mañana en ayunas, y sin otro requisito que una previa "toilette", así como una cena ligera con escaso líquido para obtener por la mañana una orina más concentrada.

En ocasiones las orinas son muy tóxicas y producen la muerte de algunos animales, obligándonos a emplear cantidades más pequeñas de orina en la prueba. En estos casos es conveniente solicitar nuevas muestras de orina o desintoxicarla con éter al 20 %.

Otras veces son orinas poco concentradas y la dosis inyectada resulta insuficiente para desencadenar una reacción típica. Por esto es conveniente siempre que no resulte extremadamente molesto remitir orina de dos días consecutivos.

La causa del error la encontramos a veces en los mismos animales empleados.

Nuestra experiencia nos indica que con la técnica utilizada por nosotros actualmente, los errores son casi siempre por defecto, es decir: resultados negativos en casos de embarazo. (Nosotros no hemos tenido ningún caso positivo que no fuera embarazo.) Esto puede ser atribuido en parte a que en algunas ocasiones utilizamos animales demasiado jóvenes, cuyos ovarios no reaccionan todavía al estímulo hipofisario, o reaccionan a él débilmente. Cabe también la posibilidad de diferente sensibilidad de unos a otros animales de la misma especie. Por esto es necesario utilizar varios animales o mejor aún practicar dos reacciones de técnica distinta: Aschheim-Zondek y Friedmann, por ejemplo.

Debemos incluir en este punto la interpretación dudosa que debemos dar a los pequeños folículos hemorrágicos producidos en algunas ocasiones espontáneamente en la coneja.

Estos son los puntos principales que nuestra experiencia de la reacción de Aschheim-Zondek nos ha sugerido en el curso de los cinco años que venimos practicándola, en la convicción de que hoy es la mejor reacción diagnóstica con que cuenta la clínica y de la que cabe esperar siempre la orientación en caso de duda.

RESUM

Exposa l'autor els resultats obtinguts amb 180 reaccions d'Ascheim-Zondek fent una crítica del seu valor, de la seva precocitat i de les causes que poden induir a error. Per ell fins avui constitueix la millor reacció diagnòstica amb que conta la clínica i de la que cal esperar sempre una orientació en cas de dubte.

RÉSUMÉ

L'auteur expose les résultats obtenus avec 180 réactions de Aschheim-Zondek, en faisant la critique de sa valeur dans le diagnostic précoce et des causes qui peuvent conduire a des erreurs. D'après son opinion, jusqu'à présent, cette réaction est la meilleure réaction diagnostique clinique avec laquelle on peut toujours espérer une orientation dans des cas douteux.

SUMMARY

The author reports about the results obtained with 180 Aschheim-Zondek reactions. He criticises their value for an early diagnosis and speaks of the causes which may provoke an error. For the present, he considers it the best diagnostical reaction for clinical use, from which in doubtful cases an explanation is always to be expected.

RIASSUNTO

L'autore espone i risultati ottenuti in 180 reazioni di Aschheim-Zondek, facendo una critica del suo valore nel diagnostico-precoco e delle cause che possono indurre al errore. Secondo lui è la migliore reazione che ai nostri giorni conta la clinica capace di orientazione nei casi di dubbio.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser berichtet über die Erfolge, die er bei 180 Aschheim-Zondek Reaktionen erhalten hat. Er untersucht sie auf ihren Wert in der Frühdiagnose hin und setzt die Ursachen auseinander, die zu Irrtümern führen können. Für ihn ist sie vorläufig die beste diagnostische Reaktion, von der man sich in zweifelhaften Fällen immer Aufklärung erwarten darf.