

INSTITUTO DE REEDUCACIÓN PROFESIONAL
 Director Facultativo: Dr. A. OLLER

LA REACCIÓN DE FIJACIÓN DEL COMPLEMENTO CON ANTIGENO GONOCÓCICO (*)

(Técnica y contribución a su estudio)

por el doctor

RAFAEL BILBAO

Jefe del Laboratorio

Los fenómenos de inmunidad en la infección gonocócica han abierto un amplio camino de orientación y estudio en el campo del inmuno-diagnóstico, campo extenso gracias al gran número de aplicaciones que estos fenómenos suministran (intradermo-reacción, cuti-reacción, oftalmo-reacción, aglutinación, etc.), y principalmente la aplicación del fenómeno de Bordet-Gengou, o sea la reacción de fijación del complemento con antígeno gonocócico o gono-reacción de RUBINSTEIN, reacción que ha sido estudiada y tratada ya por numerosos autores y que conforme su práctica se generaliza y más numerosas son las estadísticas presentadas, más se incrementa su valor para evidenciar la presencia de anticuerpos específicos en el suero de los enfermos sospechosos de infección gonocócica.

Como se ha de comprender, el valor de esta reacción serológica nunca llegará a ser tan positivo como lo es el hallazgo del agente causal de la infección; por tanto, en aquellos momentos de este proceso en los que sea fácil el examen bacteriológico directo, esta reacción carece de interés como medio diagnóstico, ganando en cambio importancia grande en todos aquellos momentos de evolución crónica con sintomatología escasa, anamnesis dudosa, o localización a distancia de la infección primitiva, en los cuales tan difícil e insospechable resulta en ocasiones poder evidenciar la unidad de causa entre procesos de localización a veces tan distantes.

De estas localizaciones extra-genitales de la infección gonocócica, la que ha ocupado nuestra atención y a la que referimos principalmente este trabajo, es a la localización articular o sea a artritis gonocócica.

De todos los momentos de evolución y complicaciones de la infección gonocócica, es precisamente las artritis una de las localizaciones donde los porcentajes de positividad para la gono-reacción son más elevados. A

(*) Comunicación presentada a la *Academia Médico Quirúrgica*, de Madrid.

continuación copiamos las cifras obtenidas por algunos autores a la reacción de fijación del complemento con antígeno gonocócico en las artritis gonocócicas.

CUADRO NÚMERO 1

AUTORES	Artritis G.	Resultados	%
Bruhns	—	—	7
Capelli	16	5	31
Hasting	44	16	36
Nencioni	7	4	57
Harrison	6	4	66
Jausión-Diot	3	2	66
Meakins	3	2	69
Schwartz	13	9	75
Maderna	4	3	83
Kolmer-Brown	6	5	87
Rubinstein	24	21	87
Besancon-Weill	24	21	90
Walker	21	19	90
Irons-Nicoll	14	13	92
Gnochi	6	5	92
Rubinstein-Gaurán	12	—	97
Funk	—	—	98
Iaskolko	—	—	100
Cohn	5	5	100
Brunauer-Muller	—	—	100
Albarrán	1	1	100
Crosti	29	29	100
Fontana	—	—	100
Finkelstein	—	—	100
Hunter	—	29	100
Heuck-Lochbrunner	—	—	100
Kilduffe	—	—	100
Magner	—	—	100
Mohr	—	—	100
Mondor-Urbain	—	—	100
Ower	8	8	100
Prochazka	—	—	100
Schwartz	14	14	100
Shupe	—	—	100
Spica	4	4	100
Thomas-lvi	—	—	100
Gheorghiu	—	12	100
Gelman	—	—	100

Nuestra experiencia se basa en cien sueros examinados, procedentes de enfermos del Instituto de Reeducación Profesional de Inválidos del Trabajo, los cuales corresponden a los más variados procesos, quirúrgicos en su mayoría. De estos cien sueros, 47 corresponden

a artritis clasificadas por diagnósticos de la siguiente forma: 1 estreptocócica, 7 traumáticas, 8 reumáticas, 14 tuberculosas y 17 gonocócicas.

Este material ha sido recogido sistemáticamente por creer que tanto interés como examinar los sueros positivos había de tener los resultados obtenidos en los sueros francamente negativos para poder formar un juicio con algo de base sobre la especificidad de esta reacción serológica. De estos cien sueros examinados hemos obtenido 25 resultados positivos más o menos fuertes, de los cuales únicamente en 3 no fué posible evidenciar la infección gonocócica; uno de ellos correspondía a un caso de artritis sin tendencia anquilosante ni ningún dato clínico, radiográfico ni de historia sospechoso de gonococia; los otros 2 corresponden a dos mujeres de estado solteras en las cuales el interrogatorio así como el examen clínico fué en extremo delicado. Una de ellas fué operada sin poderse evidenciar la infección gonocócica, en la otra fué imposible seguir la evolución del proceso, pues a los pocos días de ingreso fué dada de alta a petición propia.

En todos los demás casos de resultados positivos se encontraron siempre datos clínicos o de anamnesis francamente evidentes de infección gonocócica en actividad independiente en ocasiones de su afección quirúrgica (uretritis, anexitis, orquiepididimitis, etc.).

De los 17 casos diagnosticados de artritis gonocócicas hemos obtenido 16 resultados positivos que hacen un 94 por 100. El caso en el cual obtuvimos resultado negativo, se trataba de una anquilosis coxo-femoral evidentemente post-gonocócica y cuyo resumen de historia clínica es el siguiente:

Enferma de 40 años, que a los 27 padeció hemorragia; a los 7 meses de esta fecha dió a luz una niña con oftalmía gonocócica, y en ocasión de este parto, dolor e inflamación en articulación coxo-femoral y muñeca izquierdas. Fiebre alta. Tratamiento intenso con vacunas antigonocócicas, con el cual mejora la lesión de la muñeca, no así la de la cadera, en la cual continúa siendo cada vez más manifiesta la limitación de movimientos de la articulación. Nuevo tratamiento con vacunas antigonocócicas. Ligera mejoría con cesación de los dolores. En la actualidad, anquilosis bien manifiesta de la articulación coxofemoral.

Por consiguiente en este caso está bien clara la etiología del proceso y clínica y radiográficamente se trata de una anquilosis ósea coxo-femoral post-gonocócica; en cambio por los repetidos e intensos tratamientos por vacunas específicas a que esta enferma fué sometida, serológicamente no era gonocócica, ya que habían desaparecido los anticuerpos dependientes no sólo del proceso infeccioso sino también del mismo tratamiento vacunoterápico, pues como se comprende, los enfermos tratados con vacunas gonocócicas pueden dar reacciones positivas durante algún tiempo dependientes exclusivamente de la antígeno-terapia, positividad que aparecen generalmente 12 días después de comenzado el tratamiento y persisten de 4 a 6 semanas después de la última inyección (1).

(1) RUBINSTEIN et GAURAN. *C. R. de la Soc. de Biol.* 1923.

La mayoría de los autores están de acuerdo en conceder una gran especificidad a esta reacción serológica, no obstante casi todos señalan la reserva de que algunos sueros con reacción Wassermann fuertemente positivos pueden dar resultados positivos inespecíficos con esta gono-reacción. Nosotros únicamente hemos tenido un suero en el cual era indudable la coexistencia de ocasión de observar esta concordancia de resultados, en ambos procesos, lúes y gonococia, y las reacciones de enturbiamiento y floculación (MEINICKE y KAHN) complementarias al WASSERMANN fueron igualmente positivas. Por otra parte, hemos visto muchos sueros con serología sífilítica positiva en los que la gono-reacción de acuerdo con la clínica, dió siempre resultados francamente negativos.

Por tanto, nosotros no estamos muy conformes en admitir esta reserva en desprestigio de la especificidad de esta reacción serológica, no obstante, no dejamos nunca de practicar sistemáticamente al lado de la gono-reacción la reacción de WASSERMANN como control, y únicamente en el suero antes citado existió esta concordancia de resultados poco sospechosos de inespecífico. Claro que bien demostrativas y de gran valor son las observaciones de otros autores como el caso citado (2) de un individuo que en el curso del tratamiento de una uretritis crónica con gono-reacción negativa se hace sífilítico y entonces la gono-reacción da por primera vez resultado positivo paralelamente a la aparición de la WASSERMANN positiva dependiente de su infección lúética.

No pocos autores señalan asimismo algunos resultados positivos en sueros de enfermos gonocócicos con otros gérmenes afines biológicamente al gonococo (meningococo, micrococcus catarralis, etc.), y hasta con otros gérmenes sin afinidad cercana al gonococo.

El fundamento de esta sero-reacción es como ya hemos dicho, la aplicación del fenómeno de BORDET-GENGOU, o sea el mismo que rige en la reacción de WASSERMANN y en todas aquellas de fijación o desviación del complemento, y por tanto los elementos que en ella intervienen son los mismos a excepción como se comprende, del antígeno.

Este elemento al igual que en la reacción WASSERMANN, deberá reunir ciertas condiciones que son las que caracterizan la bondad del mismo: poder antigénico fuerte aún a dosis pequeñas y escaso o nulo poder anticomplementario. Se han propuesto y ensayado gran variedad de tipos de antígenos (emulsiones microbianas en solución fisiológica, extractos alcohólicos, antígeno de JAUSIÓN, MEERSEMAN y PECKER al alcohol, metílico, antígeno de RUBINSTEIN, extracto acuoso lisado, antígeno de NICOLLE al alcohol-éter, etc.). Generalmente los extractos alcohólicos suelen poseer escaso poder antigénico; no obstante, el antígeno al alcohol metílico parece proporcionar resultados muy sensibles (3), y posee la gran ventaja de su conservación en perfecto estado durante mucho tiempo.

(2) AMBROGIO. *Giorn. Ital. di Dermat. e Sifil.* 1929.

(3) LEVY SOLAL. PARAF et PARIENTE. *C. R. de la Soc. de Biol.* 1929.

El tipo ideal de antígeno es la emulsión microbiana en solución fisiológica, emulsión a poder ser constituida por varias razas de gonococos aislados de las más diversas localizaciones del proceso, pues aunque algunos autores conceden la existencia de un solo tipo de gonococo, la mayoría están de acuerdo en reconocer varios con distinta constitución antigénica, por tanto nos parece de mayor garantía la emulsión polivalente para poder así evitar en lo posible la no coincidencia de la raza responsable del anticuerpo en examen con el tipo de gonococo existente en la emulsión.

Algún autor ha señalado la posibilidad del empleo de auto-antígenos o sea el antígeno constituido por la raza aislada del mismo enfermo. Esto es ideal y saturaría la especificidad de la reacción, pero únicamente posible de llevar a la práctica cuando fuese evidenciable bacteriológicamente el gonococo, y precisamente en estos casos carece la reacción de interés como medio diagnóstico, no obstante podría ser de valor práctico como control serológico de evolución y curación del proceso.

La técnica que primeramente seguimos fué la de CALMETTE y MASSOL por considerarla como la más precisa, sin embargo, por la gran cantidad total de suero que se necesita para cada prueba esta técnica la abandonamos y seguimos la descrita por RUBINSTEIN. Este autor utiliza como antígeno una emulsión polivalente en solución fisiológica (posteriormente un extracto acuoso-lisado), el cual titula haciendo diluciones diversas, las cuales pone en presencia de dosis fija de complemento (suero de cobaya al 1/20) y de un sistema hemolítico formado de glóbulos rojos de carnero al 5 por 100 sensibilizados con tres unidades de hemolisina anti-carnero; toma la dilución en que hay hemolisis total a la dosis de 0,6 y usa para la reacción propiamente dicha la mitad de esta dosis o sea 0,3, poniendo las de 0,1 y 0,2 como auxiliares para la interpretación de resultados dudosos. El suero, problema inactivado a 56 grados y a la dosis fija de 0,2. La titulación del complemento la efectúa en presencia del antígeno y utiliza para la prueba el doble de la dosis mínima que hemoliza totalmente a la hora de permanencia en estufa a 37 grados.

Poco a poco, gracias a titulaciones y comprobaciones repetidas, ya que con la técnica antes citada no obtuvimos resultados muy halagüeños, pudimos dar con una pauta en la cual creemos haber encontrado las dosis precisas para la obtención de resultados satisfactorios. Esta técnica es la que nuestra práctica nos ha sugerido y a continuación detallamos.

SUERO A EXAMINAR.—Extracción de sangre dentro de las 48 horas que preceden a la prueba, recomendando no separar el suero del coágulo hasta el momento de su inactivación (calentamiento a 56 grados 15 minutos).

MEZCLA HEMOLITICA.—Glóbulos rojos de carnero lavados y diluidos al 5 por 100 en solución fisiológica, sensibilizados con 5 veces la dosis mínima hemolítica de hemolisina anti-carnero.

COMPLEMENTO.—Suero fresco de cobaya diluido en solución fisiológica al 1 por 20. La titulación se efectúa en presencia de la dosis de antígeno a usar en la prueba. Lectura de los resultados a los 30 minutos de baño de maría a 37 grados y se toma como dosis esencial para la reacción, el doble de la dosis mínima que hemoliza totalmente en este tiempo (o sea, dos dosis hemolíticas).

ANTIGENO.—El antígeno que hemos utilizado siempre es el preparado por el Instituto Iby-Thirf, el cual es una emulsión en solución fisiológica de varias razas de gonococos (5 ó 6), emulsión dosificada a 500 millones de gérmenes por centímetro cúbico y añadida de una pequeña cantidad de ácido fénico para su mejor conservación.

Este antígeno suele poseer un poder antigénico fuerte aun a dosis muy bajas y permite ser utilizado a dosis altas (1 c. c.), sin inhibir en nada el poder del complemento. Algunas veces sin embargo, poseía cierto poder anticomplementario, pero nunca éste llegó a ser fuerte. Estas variaciones del poder anticomplementario de las emulsiones estando dosificadas siempre al mismo título dependerán de la procedencia de las razas de los medios de aislamiento de las mismas o de la escrupulosidad en los lavados microbianos.

En presencia de sueros normales, estas emulsiones suelen poseer cierto poder fijador, de aquí nos ha sugerido la necesidad de utilizar pequeñas dosis del suero a examinar para evitar en lo posible esta pequeña y pasajera fijación que en ocasiones dificulta la lectura de los resultados, asimismo solemos efectuar la titulación del antígeno en presencia de uno o varios sueros seguramente negativos; ponemos desde 0,1 hasta 1,0 cc. de la emulsión en presencia de 0,1 del suero negativo y de una dosis fija suficiente de complemento. La dosis de este antígeno que generalmente utilizamos para la reacción suele ser la de 0,5 (o sea 250 millones).

La dosis de suero a examinar que hemos encontrado como óptima para esta reacción, es la de 0,1 poniendo además como auxiliar la de 0,05, ambas en presencia de la dosis precisa de complemento (dos dosis) y de dosis fija de antígeno, y un tercer tubo que lleva 0,1 de suero, la misma dosis fija de antígeno, pero en cambio, de complemento lleva media vez más que la dosis puesta en los dos tubos anteriores (o sea tres dosis).

De esta forma tenemos tres tubos de reacción en los cuales están comprendidos, dos dosis variables de suero y dos dosis variables de complemento. Del antígeno ponemos en todos los tubos la misma dosis, ya que por poseer este antígeno un fuerte poder antigénico aun a dosis muy pequeñas, variarán en muy poco los resultados al poner dosis variables del mismo.

Por tanto, la pauta que hemos seguido y que recomendamos en razón a los resultados obtenidos, únicos que nos autorizan a describirla deseando con ello poder aportar un dato más que pueda contribuir al perfeccionamiento del estudio de la gono-reacción, es la que indicamos en el cuadro número 2.

Además, se pondrán todos los tubos testigos corrientes de toda reacción de hemolisis. La lectura de los re-

CUADRO NÚMERO 2

Tubos	1	2	3	4
Suero a examinar inactivado a 56 grados	0,05	0,1	0,1	0,2
Antígeno (emulsión microbiana polivalente dosificada a 500 millones de gérmenes por c. c.)	0,5	0,5	0,5	
Complemento (suero de cobaya al 1/20)	2 dosis.	2 dosis.	3 dosis.	2 dosis.
Solución salina al 8 y medio por mil	Completar hasta 1,5 en todos los tubos.			
Media hora de baño maría a 37 grados.				
Mezcla hemolítica	1,0	1,0	1,0	1,0

sultados se hará previa comprobación de la marcha de los tubos testigos, a los 15 minutos.

Los resultados se indican lo mismo que en la WASSERMANN por cruces, atendiendo para la interpretación de los grados de positividad a la lectura de los resultados en los tubos con dosis auxiliares (tubos 1 y 3).

* * *

El diagnóstico de la naturaleza etiológica de una artritis en no pocas ocasiones, ofrece al clínico dificultades que le hacen titubear en la orientación terapéutica a seguir.

Existen muchos casos de artritis agudas con la existencia de una uretritis o una anexitis en actividad en los cuales el diagnóstico no ofrece grandes dificultades. No ocurre así en cambio en aquellos casos en los que no es posible descubrir ningún foco activo de infección gonocócica, y únicamente nos servirá de indicio el hallazgo en la anamnesis remota de una blenorragia que al parecer curó sin dejar señal apreciable. ¿Simplemente por esta historia podremos hacer responsable de la anquilosis que el enfermo lentamente ha ido adquiriendo a la blenorragia que en su juventud padeció y atendió terapéuticamente?

Un gran número de los enfermos que pasan por la consulta de accidentes del trabajo de este Instituto, han padecido blenorragia; y únicamente en los que en la actualidad continúa el proceso en estado crónico y abandonado (gota militar, prostatitis, etc.), es en los que la gono-reacción da resultados positivos. Por tanto, prácticamente, para que la gono-reacción sea positiva es necesario que exista en mayor o menor actividad el gonococo en el organismo, y no deberá ser positiva (aunque su permanencia fuera prolongada), si este llegó a desaparecer y por tanto cesó de producir anticuerpos.

Hacemos observar la pureza de concordancias clínica y serológica en las artritis gonocócicas, ya que sola-

mente una artritis diagnosticada clínicamente como gonocócica dió reacción serológica negativa y las condiciones especiales de esta enferma y que anteriormente he señalado, fueron causa de negativar su reacción, resultado que nos sirve para avalar aún más la especificidad de esta reacción serológica.

BIBLIOGRAFÍA

- TEAGUE-THORREJ. *Journ. Med.* 1908.
 GRADWOHL. *Journ. d'Urol.* 1912.
 VILLAPADIERNA. *Actas Dermosifil.* 1914.
 A. TROUVENET. Th. París 1920.
 J. MONTPELLIER-A. LACROIX. *Ann. Mal. Vener.* 1921.
 A. LACROIX. Th. Alger. 1921.
 RUBINSTEIN-GAURAN. *C. R. Soc. de Biol.* 1923.
 GREEN. *Journ. of Laboratory. Clin. Med.* 1923-24.
 F. LEBEUF. *La Vaccinothérapie Antigonicocique.* 1924.
 AMBROSOLI. *Giorn. Ital. di Der. e Sifil.* 1925.
 BESANCON-WEIL-RUBINSTEIN. *C. R. Soc. de Biol.* 1925.
 LOMBARDO. *Rasegna Intern. di Clin. e Terapia.* 1925.
 SAVNICK-PROCHAZKA. *Acta Dermat. Vener.* 1923.
 BUCKEL-TORREY. *Journ. of Immunol.* 1922.
 FINCKELSTEIN. *Venerol. u. Dermat.* 1924.
 GNOCHI. *Giorn. Ital. di Der. e Sifil.* 1925.
 LACROIX-MONTPELLIER. *Ann. de Dermat. et Syphil.* 1925.
 RUBINSTEIN. *Bull. Soc. de Dermat. et Syphil.* 1925.
 BRUNHAUER-MULLER-OPPENHEIN. *Arch. f. Dermat. u. Syphil.* 1926.
 BESANCON-WEIL. *C. R. Soc. de Biol.* 1925.
 HAUSION-DIOT. *Soc. Franc. de Dermat. et Syphil.* 1926.
 S. LASKOLKO. *Journ. d'Urol.* 1926.
 COHN-GRAFENBERG. *Bull. Inst. Pasteur.* 1926.
 KLOPSTOCK. *Arch. f. Dermat. u. Syphil.* 1926.
 SYFFERT. *Munch. Med. Woch.* 1926.
 BERNUCCI. *Giorn. Ital. di Dermat. e Sifil.* 1927.
 CROSTI. *Giorn. Ital. di Dermat. e Sifil.* 1927.
 JAUSION-MEERSMANN-PECKER. *C. R. Soc. de Biol.* 1927.
 MONDOR-URBAIN. *C. R. Soc. de Biol.* 1927.
 DOMBRAY. *Bull. Inst. Pasteur.* 1928.
 SCHWARTZ. *Wien. Med. Woch.* 1928.
 MONDOR. *Les Arthrites Gonocociques.* 1928.
 GELMAN. *Bull. Soc. Franc. de Dermat. et Syphil.* 1928.
 GEORGHU. *C. R. Soc. de Biol.* 1926.
 COHN. *Derm. Zeitsch.* 1929.
 AMBROGIO. *Giorn. Ital. di Dermat. e Sifil.* 1929.
 BILBAO. *Progresos de la Clínica.* 1929.
 LEVY SOLAL-PARAF-PARIENTE. *C. R. Soc. de Biol.* 1929.

RESUMÉ

Cette étude expose la technique suivie par l'auteur dans la pratique de la réaction de fixation du complément avec de l'antigène gonococique; cette réaction trouve sa valeur maxima dans le diagnostique de la nature étiologique de ces arthrites où les données cliniques ne sont pas suffisants pour l'établir.

SUMMARY

This paper states the technique employed by the author in the practice of the reaction of fixation with gonococic antigen, a reaction finding its highest value in the diagnosis of the etiological nature of such arthritides where clinical data are insufficient to establish it.