

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Anticuerpos Antiestreptocócicos. Niveles en Población General Abierta

Dra. Ximena Berríos C.
T.M. Cecilia Rodríguez *
T.M. Ingrid Riedel** y
Dr. Francisco Quesney L.**

El estreptococo B hemolítico grupo A (EBH-A) es responsable del 80% de las enfermedades producidas por estreptococos en el hombre (1,2). Dos son las principales localizaciones primarias de la infección estreptocócica (I.E.): la faringoamigdalina y la cutánea, de donde pueden derivar diversas complicaciones. Entre éstas, cabe destacar las llamadas complicaciones tardías no supuradas, representadas por la enfermedad reumática (E.R.) y la glomerulonefritis difusa aguda (GNA) post estreptocócica, que tienen significación tanto por su severidad clínica, como por las secuelas que tiende a dejar la primera de ellas.

Desde que se estableció en forma inequívoca la relación causal entre I.E. y complicación tardía, en el diagnóstico de éstas, se ha incorporado como condición "sine qua non", el evidenciar la infección que inicia la historia natural de estas enfermedades (1,2).

Ello puede hacerse utilizando un criterio clínico, el aislamiento bacteriológico y a través de la detección de huellas serológicas de la infección en cuestión.

El **criterio clínico** es de valor incierto toda vez que se basa en antecedentes anamnésticos de un episodio que con frecuencia es asintomático o sub-clínico (40-50%) y que cuando presenta síntomas, puede haber correspondido a una infección de otra etiología (viral o bacteriana). Sólo es confiable este antecedente cuando se trata de una complicación producida post-escarlatina.

Lo anotado vale también para la infección de localización cutánea.

La **bacteriología** presenta, a su vez, serias limitaciones. Desde ya, la técnica para lograr aislar el germen, especialmente de la faringe, es compleja. A esto debe agregarse que usualmente ha transcurrido un lapso prolongado entre el momento de la infección primaria y la aparición de los síntomas de la complicación y aún más, entre esa y el momento en que se consulta al médico, lapso en el que puede mediar el uso de antibióticos que hacen desaparecer al germen. En la práctica la tasa de aislamiento de EBH-A en pacientes con E.R. y GNA es baja (8 y 16%).

La determinación de **anticuerpos antiestreptocócicos (AA)** en el suero ha demostrado ser altamente sensible y por ello, frente a las limitaciones de los otros criterios, se ha transformado en el método más útil para evidenciar una infección estreptocócica reciente.

Los exámenes usados detectan anticuerpos anti-antígenos extracelulares del EBH-A y existe una serie de ellos: **antiestreptolisina O (ASO)**, **antihialuronidasa (AH)**, **antiestreptokinasasa (AK)**, **antiDnasa B (ADB)**, **estreptozyma (ETZ)**, etc.

Debido a las diferentes respuestas que se producen como consecuencia de la interacción huésped-agente, tanto por la diversa capacidad reactiva del huésped, como por la distinta intensidad del estímulo en diversas cepas del agente, se ha demostrado que un examen, de los enumerados, aislado, es capaz de detectar sólo un 80% de las infecciones, en tanto que dos de ellos logran detectar un 90% y tres suben el porcentaje a 95% (3,4).

Este trabajo se referirá a tres exámenes: **antiestreptolisina O**, **antiDnasa B** y **estreptozyma**.

1. ANTIESTREPTOLISINA O (ASO). Es

* Unidad Docente Asociada de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad Católica.

** Laboratorio Central, Hospital Sótero del Río, SSMSO.

el examen sobre el que hay más experiencia. Mediante la técnica standard de dilución en tubo, de Rantz y Randall (5) da resultados homogéneos y comparables. Ellos se expresan en Unidades Todd (UT) y corresponden a la inversa de la más alta dilución del suero del paciente que inhibe la lisis de glóbulos rojos por 1 unidad de estreptolisina O. Las diluciones más comúnmente usadas, que dan origen a los títulos informados son: 12,50,100, 125, 166, 250, 333,500, 625, 833, 1250 y 2500.

2. ANTIDNASE B (ADB). Una de las técnicas para detectar este anticuerpo es la de la estreptonasa B de Wampole (6). Usa también la dilución en tubos y sus resultados se expresan en Unidades ADB (U-ADB) que corresponden a la inversa de la más alta dilución del suero del paciente que inhibe la acción de la enzima DNase B. Las diluciones más usadas son: 60, 85,120, 170, 240, 340, 480, 680, 960 y 1360.

Tiene como característica que los anticuerpos ADB se mantienen elevados por lapsos prolongados (4-6 meses) lo que permite evidenciar el antecedente de infección aunque el tiempo de latencia sea de meses como ocurre en el Corea (3,7,8). Además, la capacidad inmunogénica del antígeno DNase B no es inhibida por los lípidos de la piel (9,10), como sucede con el antígeno SO, lo que lo hace un examen particularmente útil en el diagnóstico de infecciones estreptocócicas de localización cutánea.

Ambas características la colocan en ventaja sobre el examen de ASO.

3. ESTREPTOZIMA (STZ). En un intento

por detectar simultáneamente con un solo examen varios anticuerpos antiestreptocócicos, el laboratorio Wampole (Stamford, Connecticut, USA) desarrolló una prueba de aglutinación en lámina que emplea una suspensión de glóbulos rojos sensibilizados con productos extracelulares obtenidos de cultivos de EBH-A. Es el examen de la Estreptozima (11). Este examen incluye algunos de los antígenos mencionados (ASO,AH,AK,ADB) y probablemente otros aún no identificados.

Su sensibilidad corresponde a lo esperado y es similar a la que se obtiene de usar varios de los exámenes enumerados: 95^o/o, pero su especificidad (capacidad de detectar infecciones por EBH-A y no de otro EBH) aún no ha sido determinada.

El examen se realiza agregando a una gota del reactivo STZ, una gota de una dilución del suero a investigar y se observa la aglutinación. Las diluciones más usadas son: 100, 150, 200, 300, 400,600 y 800. El resultado se expresa en unidades estreptozima (U-STZ) y corresponde a la inversa de la última dilución en que se observó aglutinación.

LA NECESIDAD DE CONTAR CON PATRONES DE COMPARACIÓN

Las personas están constantemente expuestas al contacto con estreptococos B hemolíticos grupo A, sea o no que de este contacto derive una infección clínica, sub-clínica o inaparente o que sobrevenga la calidad de portador. Cada uno de esos contactos significa un estímulo antigénico del que resulta alguna respuesta inmunitaria. Existe, por lo tanto, una determinada tasa de infección ambiental representada

por diversos títulos de anticuerpos que variará en el tiempo, en el lugar y en las personas según una serie de factores. Es frente a esa tasa de infección habitual que se hace necesario cotejar los títulos hallados en un paciente en que se desea documentar la existencia de una infección reciente.

En la literatura nacional no se ha encontrado información al respecto y los datos extranjeros por exactos que sean, reflejan sólo la realidad del lugar, momento y grupo que los originó y no son necesariamente aplicables a la realidad nacional.

NIVELES DE ANTICUERPOS EN POBLACION GENERAL

La Unidad de Salud Pública de la Escuela de Medicina de la Universidad Católica, ha incorporado los exámenes serológicos analizados, como rutina en el diagnóstico de la E.R. y GNA. Con el objeto de contar con un patrón de comparación se estudiaron 226 personas residentes del área correspondiente al SSMSO, aparentemente sanas, de diversas edades y en distintas épocas del año, durante el período 1978-1981. En ellas se determinaron los títulos de ASO. Los títulos de ADB y STZ se determinaron en 120 de estas personas solamente. Los resultados obtenidos se consignan en las Tablas I, II y III respectivamente, incluyendo para cada grupo de edad la Media Geométrica (M.G.) respectiva*. Además, se consignan los límites superiores normales (L.S.N.) y los títulos significativos (T.S.). En forma convencio-

nal y para fines de comparación entre distintas series se define el límite superior normal como el título que resulta de aplicar dos diluciones por sobre la M.G. y el título significativo como cualquier título que supera ese límite (12,13,14). En la tabla IV se consignan valores encontrados por autores extranjeros.

COMENTARIO

ASO: Los niveles de ASO encontrados son superiores en el grupo de 10 a 14 años, lo que revela que éste es el grupo más expuesto al riesgo de hacer una I.E. El promedio de las M.Gs. de los dos grupos de menores de 15 años, de 125 UT, es sensiblemente igual a lo publicado por Markowitz en Baltimore (13) y con la cifra hallada por Potter en Trinidad Tobago (15). Ambas datan de la década del 60 y se refieren a poblaciones de edad similar. La MG del grupo total es ligeramente superior a la hallada por Ayoub y Wannamaker en Minnesota en 1962 en una población similar (16). La MG más elevada en el grupo de 10 a 14 años es coincidente con lo publicado por los autores citados.

ADB: En contraste con la similitud anotada para ASO, la MG para ADB difiere con la hallada en estudios extranjeros. En efecto, la hallada en este estudio es más elevada que la encontrada por Ayoub y Wannamaker. Por su parte, Bisno y Stollerman publican títulos de 280 U-ADB como LSN, lo que significaría una MG de 120 U-ADB. En ninguna publicación extranjera se citan títulos tan elevados, ni el hecho de que ellos ocurran preferentemente en el grupo menor, vale decir, de 5 a 9 años. En esas publicaciones el grupo con títulos mayores sigue siendo el de 10 a 14 años.

* *Media Geométrica es la medida de resumen usada cuando los resultados se expresan en títulos que son múltiplos de una misma dilución. Usa el logaritmo del centro de clase entre una dilución y otra.*

Esta diferencia podría explicarse por la existencia de una elevada incidencia de infecciones cutáneas no detectadas clínicamente en las edades menores de este grupo, las que serían detectadas por la ADB y serían responsables de la elevación de títulos comentada. La prueba de ASO no sería capaz de identificarla ya que es parcialmente inhibida por los lípidos de la piel, como se comentó.

STZ: Por ser STZ la más reciente de las pruebas incorporadas al estudio de anticuerpos antiestreptocócicos, existen menos publicaciones respecto a ella que permitan hacer comparaciones. Cuttica en Buenos Aires, en 1977 (17) encuentra en población infantil, valores para la MG inferiores a los de este estudio. (Ver Tabla IV). Bisno (18) recientemente recomienda usar como L.S.N. un título de 300 U-STZ.

Aunque en este estudio se encontraron pequeñas diferencias entre los grupos etarios, ellas no son significativas y se observa una curva similar a la de ASO con valores superiores en el grupo de 10 a 14 años.

Existe consenso en considerar que, pese a su facilidad de ejecución, falta aún una mejor estandarización en el método y se requiere de una más prolija valoración de su especificidad.

Por el momento su utilidad radica en ser un coadyuvante en laboratorios que sólo pueden titular ASO.

Al utilizar los exámenes analizados para evidenciar una I.E. reciente debe tenerse presente:

1. Que la evolución en el tiempo no es igual para todos. La ASO se eleva a títulos significativos recién 10 a 15 días después del episodio estreptocócico, alcan-

za un máximo entre 30 y 60 días después y declina posteriormente retornando a valores basales a los 3 ó 4 meses.

La ADB sigue una tendencia similar pero sus títulos elevados se prolongan hasta 4 a 6 meses y sólo vuelve a valores basales entre los 6 y 8 meses.

La STZ se elevaría más precozmente y se lograrían valores significativos ya a los 7 a 10 días, pero falta información más acabada al respecto.

2. Que la mayor sensibilidad la posee la ADB, seguida de la STZ y luego la ASO. Sin embargo, la mayor especificidad la tiene la ADB, seguida de la ASO y después la STZ. Esta sería la gran limitación de la STZ, que contrapesa su bajo costo y facilidad de ejecución como para recomendarla como la prueba de elección.
3. Que como en cualquiera otra prueba de anticuerpos, la documentación de una alza significativa de títulos en determinaciones consecutivas tiene tanto valor como un título absoluto elevado. Se considera alza significativa una diferencia de dos diluciones entre las determinaciones secuenciales siempre que las muestras se procesen simultáneamente (muestras pareadas) para eliminar errores de técnica. Este concepto es aplicable también a descensos significativos y lo expuesto es válido aunque ambos títulos estén por debajo del límite superior normal.
4. Que el uso de antibióticos, especialmente la penicilina, modifica la evolución de los títulos ya que modera la respuesta inmunológica detectada por estas pruebas haciéndola más lenta y menos enérgica (2, 13).

Dado que los títulos de AA reflejan el momento epidémico que vive una comunidad, es recomendable que sus valores sean medidos con cierta regulari-

dad con el objeto de mantenerlos actualizados para que sirvan de patrón de referencia.

TABLA I

MG de los Títulos de ASO, Límite Superior Normal y Títulos Significativos de I.E. deducidos para el total de observaciones y por grupos de edad.

Grupos de edad/años	Nº	MG de los Títulos	Límite Superior Normal	Títulos Significativos de I. E.
5-9	41	105	166	250 UT
10-14	48	145	250	333 UT
15 y +	137	110	166	250 UT
Todos	226	116	166	250 UT

TABLA II

MG de los Títulos de ADB, Límite Superior Normal y Títulos Significativos de I.E. deducidos para el total de observaciones y por grupos de edad.

Grupos de edad/años	Nº	MG de los Títulos	Límite Superior Normal	Títulos Significativos de I. E.
5-9	29	270	480	680 U-ADB
10-14	27	240	480	680 U-ADB
15 y +	64	210	340	480 U-ADB
Todos	120	230	340	480 U-ADB

TABLA III

MG de los Títulos de STZ, Límite Superior Normal y Títulos Significativos de I.E. deducidos para el total de observaciones y por grupos de edad.

Grupos de edad/años	Nº	MG de los Títulos	Límite Superior Normal	Títulos Significativos de I. E.
5-9	29	159	300	400 U-STZ
10-14	27	213	300	400 U-STZ
15 y +	64	168	300	400 U-STZ
Todos	120	175	300	400 U-STZ

TABLA IV

Media Geométrica de los Títulos de ASO, ADB y STZ en Controles Normales encontrados en otros estudios

ESTUDIO	POBLACION		MEDIA GEOMETRICA			
	EDADES	Nº	ASO	ADB	STZ	
Markowitz (Baltimore)	(13)	6-14 años	67	127	—	—
Potter (Trinidad)	(15)	Pobl. escolar	200	120	—	—
Ayoub (Minnessota)	(16)	Todas	70	82	92	—
		6-11 años	?	88	120	—
		12-17 años	?	150	180	—
		17 y +	?	58	60	—
Cuttica (B. Aires)	(17)	2-15 años	90	125	—	117

REFERENCIAS

1. Stollerman, G.H.: Rheumatic Fever and Streptococcal Infection, USA, Grune and Stratton Inc., page 102, 1975.
2. Breese, B.B. et al.: Beta Hemolytic Streptococcal Diseases, USA, Houghton Mifflin Professional Publishers, page 255, 1978.
3. Bisno, A.L., Stollerman, G.H.: Streptococcal Antibodies in the diagnosis of Rheumatic Fever, In Cohen, A.S. (Ed), Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Diseases, Little Brown, Boston, 1975.
4. Rheumatic Fever and Acute Glomerulonephritis, Pediatrics, 29:527, 1962.
5. Rantz, L.A., Randall, E.: A modification of the technique for determination of the antistreptolysin titer, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 59:22, 1945.
6. Estreptonasa-B. Una prueba diagnóstica de Lab. Wampole en tubo de ensayo para la determinación del título de antidesoxiribonucleasa-B (ADNasa-B). Ed. Laboratorios Wampole, División de Carter Wallace Inc. Cranbury, N. J. 08512, USA, Abril 1977.
7. Ayoub, E.M., Wannamaker, L.W.: Streptococcal antibody titers in Sydenham's Chorea, Pediatrics, 38:946, 1966.
8. Taranta, A., Moody, M.D.: Diagnosis of Streptococcal Pharyngitis and Rheumatic Fever, Ped. Clin. of N.A., 18: 125, 1971.
9. Bisno, A.L., Nelson, K.E., Waytz, P. et al: Factors influencing serum antibody responses in streptococcal pyoderma, J. Lab. Clin. Med., 81:410, 1973.
10. Kaplan, E.L., Anthony, B.F., Chapman, S.S., Ayoub, E.M. and Wannamaker, L.W.: The influence of the site of infection on the immune response to group A streptococci, J. Clin. Invest., 49:1405, 1970.
11. Bisno, A. L., Ofek, I.: Serologic Diagnosis of Streptococcal Infections, Am. J. Dis. Child., 127:676, 1974.
12. Markowitz, M. et al.: The bacteriologic findings, streptococcal immune response, and renal complications in children with impetigo, Pediatrics, 35:393-404, 1965.
13. Markowitz M., Gordis, L.: Rheumatic Fever, Ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1972.
14. Rantz, L.A. et al.: Antistreptolysin O and Antihyaluronidase titers in health and in various diseases, Amer. J. Med. Sci. 224:194-199, 1952.
15. Potter E.V. et al.: Streptococcal infection and epidemic acute glomerulonephritis in South Trinidad, J. of Ped., 72:871-884, 1968.
16. Ayoub, E.M., Wannamaker, L.W.: Evaluation of the Streptococcal Desoxyribonuclease B and Diphosphopyridine Nucleotidase Antibody test in Acute Rheumatic Fever and Acute Glomerulonephritis, Pediatrics, 29:527, 1962.
17. Cuttica Rubén: Valores de Estreptozyma en Población Normal. Hospital Dr. Pedro Elizalde, Buenos Aires. Comunicación presentada a la VI Conferencia Panamericana de Estudio y Prevención de la Fiebre Reumática. Noviembre 1977, Lima, Perú.
18. Bisno, A.L.: Group A Streptococcal Infections in Infectious Diseases ed. by J.P. Sanford and J.P. Luby, USA, Grune and Stratton, Page 184, 1981.

