

Artículo original

Títulos de antiestreptolisina O en escolares del estado Aragua, Venezuela

Vianellys Hernández^{a,*}, Francisco Álvarez^a, Karla Flores^a, Maria Chacón^a, Bethelguese Sibrian^a, Luis Pérez-Ybarra^b, Clara Nancy Gutiérrez^a

^aDepartamento de Microbiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo-Sede Aragua (UC).

^bDepartamento Ciencias Básicas, Universidad de Carabobo.

Recibido 8 de junio de 2011; aceptado 24 de octubre de 2011

Resumen: La antiestreptolisina O (ASO), es empleada como método diagnóstico de infecciones por estreptococos beta hemolíticos del grupo A (EBHGA). Esta bacteria produce faringitis y amigdalitis, y puede conllevar a secuelas como la fiebre reumática y la glomerulonefritis, que pueden ser prevenidas con un diagnóstico y tratamiento oportuno. A 125 niños sanos con edades entre 6 y 9 años, del municipio Francisco Linares Alcántara, se les realizó el cultivo de exudado faríngeo y la determinación de títulos de ASO. De ellos ninguno fue portador asintomático de EBHGA, sin embargo se aisló 0,8% de estreptococos beta hemolítico del grupo C y 0,8% de estreptococos beta hemolíticos del grupo F. Por otro lado, el 88,8% de los niños presentó títulos menores de 166 Unidades Todd/mL y el 10,4% un título de 333 Unidades Todd/mL, estableciéndose este último como posible valor referencial para la población en estudio, el cual difiere del señalado por los equipos diagnósticos utilizados en el país, que son obtenidos en otros países y con muestras de adultos. Esto apoya el hecho de que se deben establecer valores referenciales para cada población, de manera que se pueda realizar un diagnóstico asertivo y precoz para evitar las posibles secuelas postestreptocócicas.

Palabras clave: antiestreptolisina O, estudiantes, faringitis, *Streptococcus*, valores referenciales.

Antistreptolysin O in school children at Aragua State, Venezuela

Abstract: Antistreptolysin O (ASO) is used as a diagnostic method for group A beta-hemolytic streptococci (GABHS) infections. This bacterium produces pharyngitis and tonsillitis and can lead to rheumatic fever and glomerulonephritis sequelae, which can be prevented by opportune diagnosis and treatment. A group of 125 healthy children with ages between 6 and 9 years from the Francisco Linares Alcántara municipality, were tested by carrying out a throat culture and determination of ASO titers. None of them were asymptomatic GABHS carriers, nevertheless, 0.8% group C beta-hemolytic streptococci, and 0.8% group F beta-hemolytic streptococci were isolated. On the other hand, 88.8% of children presented titers under 166 Todd Units/mL and 10.4% a titers of 333 Todd Units/mL, establishing this last one as possible reference value for the study population, which differs from those of diagnostic equipments used in the country, which have values obtained from other countries and with samples from adult specimens. This supports the fact that reference values should be established for each population, so that an assertive and early diagnosis can be done, avoiding possible post-streptococci sequelae.

Keywords: antistreptolysin O, students, pharyngitis, *Streptococcus*, reference values.

* Correspondencia:

E-mail: vianellys0102@hotmail.com

Introducción

La antiestreptolisina O (ASO) es un anticuerpo producto de la respuesta inmunitaria contra la estreptolisina O, proteína lábil al oxígeno que provoca la lisis de los eritrocitos y otras células eucariotas [1]. Un aumento en el título de ASO con respecto a los valores referenciales de 166 Unidades Todd/mL, es generalmente aceptado como prueba de infección reciente por *Streptococcus pyogenes* o estreptococo beta hemolítico del grupo A (EBHGA), el

principal agente etiológico de infecciones bacterianas de las vías respiratorias superiores como amigdalitis y faringitis [2,3]. La población infantil, en particular los niños en edad escolar, son más susceptibles a la infección, debido a los hábitos alimenticios y el hacinamiento que presentan algunas instituciones educativas cerradas, las cuales favorecen la transmisión por contacto directo [4,5].

Del mismo modo, incrementos significativos de ASO son importantes en el diagnóstico de enfermedades post estreptocócicas no supurativas como son la fiebre

reumática y la glomerulonefritis aguda postestreptocócica [6-8]. El diagnóstico y tratamiento oportuno de la faringitis estreptocócica con penicilina benzatinica adquiere un significado especial en la prevención de estas patologías en las comunidades endémicas [9].

La determinación de los títulos de ASO se puede realizar a través del método de neutralización, basado en la capacidad de la ASO de neutralizar una preparación estandarizada de estreptolisina O, impidiendo su actividad hemolítica [10]. Otro método ampliamente utilizado para la determinación de ASO es la técnica nefelométrica, la cual se realiza en equipos automatizados arrojando un resultado cuantitativo [11]. Debido a estas características, esta última es más confiable y sensible al momento de establecer un valor de ASO, sin embargo, resulta más costosa y requiere equipos especializados; es por ello que no es utilizada de rutina en los laboratorios.

En Venezuela, se han reportado pocas investigaciones en los que se determine el título de ASO. Villarroel y col. [12] reportan un estudio en 100 estudiantes de Ciudad Bolívar, de los cuales 63% mostraron títulos de ASO menores a 250 Unidades Todd/mL (UT/mL) y 25% de los títulos con variaciones máximas aceptadas como normales (250-333 UT/mL). Solamente obtuvieron 12% de los casos con títulos iguales o mayores a 500 UT/mL.

El EBHGA frecuentemente puede colonizar la faringe de personas asintomáticas [13]. La proporción de portadores sanos varía con la ubicación geográfica y la estación del año. Estos individuos pueden ser transmisores de la bacteria sin presentar signos ni síntomas de infección, pero pueden mantener títulos elevados de ASO en suero [14]. Sin embargo, el tratamiento antimicrobiano no es recomendado en pacientes asintomáticos, a pesar de tener niveles de ASO elevados, del mismo modo el tratamiento con antibióticos en pacientes con ASO elevados no evita secuelas no supurativas [15].

En nuestro país, y más específicamente, en el municipio Francisco Linares Alcántara, se han reportado casos de faringitis aguda [16,17], sin embargo, en muchos de estos episodios se desconoce la etiología. Del mismo modo, existen pocos datos epidemiológicos del título de ASO en el estado Aragua. Es por ello que existe la necesidad de conocer la situación actual de los niveles de ASO en la población sana. Para esto se planteó determinar los títulos de ASO en escolares sanos de 6 a 9 años en dos instituciones educativas del municipio Francisco Linares Alcántara en el estado Aragua, Venezuela.

Materiales y métodos

Se determinaron los títulos de ASO y se realizó estudio bacteriológico de faringe a 125 niños sanos entre 6 y 9 años inscritos en dos instituciones educativas del municipio Francisco Linares Alcántara en el estado Aragua, Venezuela. Los niños del estudio pertenecían al turno de la mañana de las escuelas Unidad Educativa "Nuestra Señora de Coromoto" y la Unidad Educativa "Arminda del Carmen

Morillo". Como en el presente estudio se establecieron valores de referencia, el procedimiento para la selección de la muestra fue el indicado en el protocolo C28-A3 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), el cual establece que dicha determinación se debe realizar con base a una muestra de al menos 120 individuos [18]. Se seleccionaron de manera intencional niños y niñas entre 6 y 9 años que no presentaran infección faríngea y que no estuvieran recibiendo tratamiento con antibióticos. La muestra fue recogida entre los meses de marzo y abril del año 2010. Se solicitó el consentimiento informado de padres o representantes de los escolares a quienes se les realizó un cuestionario con preguntas y respuestas cortas y cerradas.

Obtención de la muestra de exudado faríngeo y estudio bacteriológico: Con la finalidad de identificar los portadores sanos con estreptococos beta hemolíticos (EBH), se procedió a tomar las muestras de exudado faríngeo con un hisopo de algodón, el cual se frotó en la parte posterior de la orofaringe teniendo cuidado de no tocar las paredes laterales de la cavidad bucal ni la lengua [19], y fueron transportadas al laboratorio en medio de Stuart. Las muestras de exudado faríngeo fueron sembradas en agar sangre de carnero al 5% e incubadas a 37 °C por 24 horas. A las colonias que presentaban betahemólisis se les practicó la identificación presuntiva de EBHGA mediante la prueba de la bacitracina [20]. Los antígenos de grupo de la pared celular fueron identificados utilizando una prueba comercial de aglutinación con partículas de látex (Streptococcal Grouping Kit de OXOID®).

Determinación de los títulos de ASO: Se realizó extracción de sangre venosa en el antebrazo de los niños, en tubos sin anticoagulante. La muestra de sangre se centrifugó a 3.500 rpm y el suero obtenido se almacenó en alícuotas a -20 °C hasta su procesamiento.

La determinación de los títulos de ASO en las muestras de suero se realizó a través de la prueba de neutralización en tubos, estandarizada por Rantz y Randall siguiendo las especificaciones del fabricante (Wiener Lab) [10].

Análisis de Datos: Los datos fueron analizados empleando el programa estadístico Statistix 8.0, permitiendo el cálculo de percentiles. Se calculó la frecuencia de anticuerpos de ASO según el género. Se estimó el valor de referencia calculando el Limite Superior Normal (LSN) que contenga al 95% de la población en referencia. La obtención de los límites fue resultado de la distribución estadística que mostró el resultado del título de ASO de los individuos en estudio, aplicando el método no paramétrico debido a que la población no exhibió una distribución normal [21,22].

Resultados

Para determinar los títulos de ASO y portadores asintomáticos de EBH, se procesaron 125 muestras de suero y exudado faríngeo de los niños escolares inscritos en dos

instituciones educativas del municipio Francisco Linares Alcántara. La proporción por género fue de 65 niñas y 60 niños.

No se aisló EBHGA de la faringe de los niños del estudio. Sin embargo se logró el aislamiento de estreptococo beta hemolítico del grupo C (EBHGC) representando un 0,8% (1/125) y estreptococo beta hemolítico del grupo F (EBHGF) representando otro 0,8%.

Al determinar los títulos de ASO, mediante el método de neutralización, se encontró que, de los 125 niños, en el 40% (n=50) se obtuvieron títulos menores de 50 UT/mL, mientras que, títulos de 50, 100, 125, 166 y 250 se encontraron en el 28,8% (n=36), 6,4% (n=8), 4,8% (n=6), 8,8% (n=11), y 0,8% (n=1) respectivamente y el 10,4% (n=13) presentó títulos de 333 UT/mL (Figura 1).

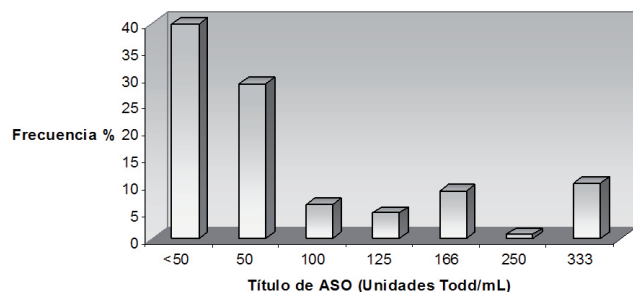


Figura 1. Títulos de anticuerpos ASO en escolares sanos de 6 a 9 años de escuelas del municipio Francisco Linares Alcántara.

Los resultados demostraron que para el género femenino el 44,8% presentó títulos de ASO por debajo de 166 UT/mL y el 7,2% títulos de ASO por encima del valor referencial, mientras que para los individuos del género masculino el 44% presentó títulos de ASO por debajo de 166 UT/mL y el 4% títulos de ASO por encima del valor referencial señalado por la casa comercial del equipo. Se encontró que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de ASO para el género femenino y el género masculino (valor de p de 0,125 y 0,145 respectivamente). La razón de productos cruzados (*Odds Ratio*) estimada fue 0,87; es decir, la posibilidad de encontrar un individuo del sexo femenino con títulos normales (menor a 166 UT/mL) es menor que en el grupo masculino.

Al realizar la distribución por edades se encontró que el 7,2% de los niños de 6 años; 11,2% de 7 años; 6,4% de 8 años y 19,2% de 9 años presentaron títulos por debajo de 166 UT/mL; no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos etarios estudiados.

Discusión

El término portador de EBH se aplica a aquellos individuos que, a pesar de no presentar sintomatología clínica, portan el EBH en la faringe y por lo tanto presentan un cultivo positivo. Estos individuos tienen importancia epidemiológica ya que pueden diseminar la bacteria a un huésped susceptible, quien sí podría desarrollar la infección causada por el germen,

así como sufrir las secuelas postestreptocócicas. En esta investigación, la frecuencia de portadores asintomáticos de EBH fue baja. Esto puede deberse a que los niños estudiados tenían condiciones socioeconómicas buenas, con posibilidad de adquirir tratamiento oportuno a infecciones consideradas menores. Por otro lado, los salones de las instituciones escolares eran amplios y con alrededor de 30 estudiantes por aula, por lo tanto, las condiciones de hacinamiento no existían en estas escuelas. Del mismo modo, las muestras fueron tomadas durante los meses de sequía durante los cuales se ha demostrado frecuencia baja de infecciones por EBH. [23]

La literatura reporta tasas de portadores asintomáticos de EBHGA de 6% al 20% [24,25]. Betriu y col., en un estudio realizado en Madrid, España, en 347 niños sin clínica de faringoamigdalitis aguda, reportaron la presencia de 11,5% de EBHGA y un 2,3% de EBHGC y no encontraron portadores de EBHGB ni EBHGG [24].

El papel de los EBH no del grupo A como agentes etiológicos de faringoamigdalitis está en discusión. En nuestro trabajo se encontró un pequeño porcentaje de EBHGC y EBHGF (0,8% de cada uno). Hoffman detectó en niños menores de 14 años el 7% de EBHGC [26]; Quinn encontró, también en la población infantil, 2,9% de EBHGC [27]; Cimolai reporta un 3% de EBHGC [28], y Huovine *et al.*, recuperaron el 4,16% del mismo grupo [29]. Romero y col., reportaron en una población adulta 2,5% de EBHGF [30].

Estudios realizados en diversos países indican que la frecuencia de portadores de EBHGC y EBHGG es baja en países templados y alta en países subtropicales y tropicales como Venezuela [27,31]. Nuestros resultados coinciden con ese reporte. En el caso de los EBHGC han sido relacionados no solo con casos de faringitis sino también con graves complicaciones sistémicas, como bacteriemias, endocarditis o meningitis [32] y EBHGF ocasionalmente causa enfermedad en humanos (especialmente faringitis y abscesos cutáneos) [33].

Al determinar los títulos de ASO en los 125 escolares sanos se obtuvo que el 88,8% de los niños estudiados presentaron títulos por debajo de 166 UT/mL; sin embargo, el 11,2% de los niños sin signos ni síntomas de infección demostraron valores por encima de 166 UT/mL. El valor de hasta 166 UT/mL ha sido establecido como LSN por la casa comercial del equipo utilizado, sin embargo, podemos apreciar como un considerable porcentaje de niños sanos presentan títulos de ASO por encima de ese valor referencial.

Los valores de referencia de ASO que señalan los equipos comerciales empleados en nuestro país, han sido determinados con individuos de otros países en condiciones geográficas y demográficas diferentes, las cuales pueden incidir directamente sobre estos valores. Los expertos recomiendan que el LSN para ASO sea determinado para cada población individual debido a que diferencias epidemiológicas entre la población con infecciones por EBHGA puede traer como resultado diferentes títulos de ASO [34].

En nuestro estudio se determinó el LSN de ASO siguiendo una distribución no paramétrica, estableciendo el título de hasta 333 UT/mL como posible valor referencial para niños escolares de 6 a 9 años. Este valor referencial difiere al establecido por Cunningham [2], quien señala que debe ser menor o igual a 166 UT/mL. Esta variación probablemente se deba a que los rangos normales derivan de estudios en adultos, los cuales son menos susceptibles a la infección estreptocócica y por ello presentan títulos de ASO más bajos. Esto trae como consecuencia una errada interpretación de la determinación de ASO por parte del personal de salud y por lo tanto en el tratamiento del paciente [35]. En un estudio realizado por Muñoz y cols., [13] donde lograron establecer en individuos de 5 a 25 años escasa variación de los niveles de anticuerpos encontrados en el suero un año después de la primera titulación (300 UT/mL), explican este resultado por la constante reinfección por estreptococos que ocurre normalmente en una población; igualmente otros autores establecen que los títulos de ASO pueden permanecer elevados por un lapso de tres a cinco meses y en algunos casos hasta un año; esta podría ser la explicación de nuestros resultados [12].

Los valores referenciales de 333 UT/mL ml, obtenidos en este estudio, se asemejan a los expuestos por Karmarkar *et al.*, quienes evaluaron y reevaluaron el LSN de ASO en niños de 5 a 15 años, incluyendo 200 individuos sanos, en los años 1991-1992 y 2001-2002; obteniendo como LSN para títulos de ASO, 195 UI para adultos y 305 UI para niños [36].

Así mismo, Danchin *et al.*, evaluaron el LSN para ASO de 64 sueros de niños sin historia reciente de infección por estreptococos. Los niños fueron divididos en grupos etarios para el análisis: 4 a 5 años (n=20), 6 a 9 años (n=19) y 10 a 14 años (n=25). Los resultados obtenidos del LSN para los títulos de ASO en cada grupo de edad fueron de 120, 480 y 320 UI/mL; demostrando un aumento de los valores del grupo de 6 a 9 años de edad, coincidiendo con el rango de edades de nuestro estudio [37].

Para establecer valores referenciales de ASO deben tomarse a consideración un gran número de variables tales como la edad, sexo, localización geográfica, estación del año, condición social, entre otros. Además los títulos de ASO aumentan de 7 a 10 días después de la infección inicial por EBHGA y alcanzan la máxima respuesta entre la tercera y la sexta semana, comenzando a declinar después de 6 a 8 meses en la mayoría de las infecciones no complicadas, pero pueden permanecer indefinidamente elevados en algunos individuos [7], el significado de esto no es bien comprendido, lo cual genera confusión entre los clínicos y dificulta el procedimiento para establecer valores referenciales de ASO en los individuos de los cuales se desconocen sus antecedentes clínicos.

Los valores referenciales establecidos en este estudio deben ser únicamente empleados en la población que corresponde a los escolares de este municipio. Esto le daría importancia a la utilización de un título adecuado, para evitar subestimar una infección estreptocócica en niños y que por

consecuencia no se le proporcione tratamiento oportuno, o inclusive aquellos que por presentar títulos elevados de ASO, comparándolos con el rango utilizado convencionalmente, se le administre una dosis de antibióticos innecesaria. Es por ello que se requiere introducir y adaptar en Venezuela valores de referencia para la prueba de ASO con alta sensibilidad y especificidad. Para ello es imprescindible ampliar este estudio y poder comparar dichos valores entre diferentes regiones. Del mismo modo, se recomienda emplear otras técnicas para la determinación de los títulos de ASO, con la finalidad de comparar los resultados de este estudio. Además se debe considerar que esta es una prueba principalmente realizada a niños y que un diagnóstico precoz evitará una posible secuela postestreptocócica.

Referencias

1. Kodama T, Ichiyama S, Morishita Y, Fukatsu T, Shimokata K, Nakashima N. Determination of anti-streptolysin O antibody titer by a new passive agglutination method using sensitized toraysphere particles. *J Clin Microbiol.* 1997; 35:839-42.
2. Cunningham M. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13:470-511.
3. Zepeda C. Interpretación del examen por estreptolisinas O. *Revista Honduras Pediátrica.* 1977; 6:888-90.
4. Romero S, Ginestre M, Rincón G, Harris B, Martínez A. Streptococcus betahemolíticos en la orofaringe de escolares asintomáticos de dos instituciones del estado Zulia. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2002; 22:6-11.
5. Van Cauwenberge P, Minsbrugge V. Pharyngitis: A survey of the microbiologic etiology. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10:39-42.
6. Salguero E, Bocángel D. Glomerulonefritis postestreptocócica. *Rev Soc Bol Ped.* 1998; 37:89-91.
7. Pérez C, Borda A, Katime A, Restrepo L. Interpretación clínica de anticuerpos anti-estreptococo en fiebre reumática. *Rev Panam Infectol.* 2008; 10:36-42.
8. Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos. Prevención de la fiebre reumática. Informe de un Comité de Expertos de la OMS. Ginebra, 1966.
9. Brahmadathan KN, Gladstone P. Microbiological diagnosis of streptococcal pharyngitis: Lacunae and their implications. *Indian J Med Microbiol.* 2006; 24:92-6.
10. Rantz A, Randall E. A modification of the technique for determination of the antistreptolysin O titer. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1971; 59:22-5.
11. Pacifico L, Mancuso G, Properzi E, Ravagnan G, Pasquino A, Chiesa C. Comparison of nephelometric and hemolytic techniques for determination of antistreptolysin O antibodies. *Am J Clin Pathol.* 1995; 103:396-9.
12. Villaruel J, Salazar A, Baruta E, Carrion L, Rojas Z, Ruiz C. Títulos de antiestreptolisina O en escolares sanos. *Archivos Medicos de Guayana.* 1983; 1:51-62.
13. Muñoz J, Herrera J, Paredes A. Infección por estreptococo hemolítico. Etiología, tasa de portadores, niveles normales de ASO. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana.* 1969; 67:33-8.
14. Cardona N, Lotero M, Behrend M, Kroeger A, Serás P. Detección de títulos de antiestreptolisina O (AELO) en una población pediátrica y rural de Antioquia. *Infectio.* 2002;

- 6:43-6.
15. Sepdham D, Hitchcock K. Should you treat carriers of pharyngeal group A strep?. J Fam Pract. 2008; 57:673-4.
 16. Rosales G, Labrador M. Programa de Atención Primaria para infección respiratoria aguda aplicado a Nivel Terciario. Med-ULA. 1989; 1:61-9.
 17. Boletín Epidemiológico de Ministerio de Salud. Venezuela. 2006. Semana Epidemiológica N° 50. p. 58.
 18. Horowitz G, Altaie S, Boyd J, Ceriotti F, Garg U, Horn P, Pesce A, Sine H, Zakowski J. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guideline—Third Edition C28-A3. CCLS. 2008; 28:1-59.
 19. Bisno A, Gerber M, Qwaltney J, Kaplan E, Schwartz R. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 2002; 35:113-25.
 20. Rivera P, Rodríguez R, Hernández F. Comparación de la sensibilidad a la bacitracina con la identificación serológica de *Streptococcus pyogenes*. Rev Costarric Cienc Méd 1984; 5:25-30.
 21. Bertholf R. Statistical methods for establishing and validating reference intervals. LabMedicine. 2006; 37:306-10.
 22. Paredes R. ¿Quién posee rango para establecer la normalidad de los intervalos de referencia? Bioquímica. 2007; 32:81-2.
 23. Nandi S, Kumar R, Ray P, Vohra H, Ganguly N. Group A streptococcal sore throat in a periurban population of northern India: a one-year prospective study. Bull World Health Organ. 2001; 79:528-33.
 24. Betriu C, Romero J, Sánchez A, Sánchez M, Gómez M, Picazo J. Estudio del estado de portador de estreptococos beta hemolíticos de los grupos A, B, C y G. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1994; 12:285-8.
 25. Maekawa S, Fukuda K, Yamaguchi T, Takahashi K, Sugawa K. Follow-up study of pharyngeal carriers of beta-hemolytic streptococci among school children in Sapporo City during a period of 2 years and 5 months. J Clin Microbiol. 1981; 13:1017-22.
 26. Hoffman S. The throat carrier rate of group A and other beta hemolytic streptococci among patients in general practice. Acta Pathol Microbiol Scand B Microbiol Immunol. 1985; 93:347-51.
 27. Quinn R. Hemolytic streptococci in Nashville school children. South Med J. 1980; 73:288-96.
 28. Cimolai N, MacCulloch L, Damm S. The epidemiology of beta-haemolytic non-group A streptococci isolated from the throats of children over a one-year period. Epidemiol Infect. 1990; 104:119-26.
 29. Huovinen P, Lahtonen R, Ziegler T, Meurman O, Karainen K, Miettinen A, et al. Pharyngitis in adults: the presence and coexistence of viruses and bacterial organisms. Ann Intern Med. 1989; 110:612-6.
 30. Romero S, Ginestre M, Martínez A, Rincón G, Harris B, Castellano M. Estreptococos beta hemolíticos en la faringe de personal militar. Rev Soc Ven Microbiol. 2001; 21:10-3.
 31. González-Lama Z, González J, Lupiola P, Tejedor M. Portadores de estreptococos beta hemolíticos de los grupos A, B y C en escolares de Las Palmas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2000; 18:271-3.
 32. Almeida J, Salas J, Faingezicht I. Streptococcus beta hemolítico grupo C en la microbiología de la faringitis bacteriana Hospital Nacional de Niños. Rev Costarric Cienc Méd. 1989; 10:41-50.
 33. Libertin C, Hermans P, Washington J. Beta-hemolytic group F streptococcal bacteremia: a study and review of the literature. Rev Infect Dis. 1985; 7:498-503.
 34. Steer A, Vidmar S, Ritika R, Kado J, Batzloff M, Jenney A, Carlin J, Carapetis J. Normal ranges of streptococcal antibody titers are similar whether streptococci are endemic to the setting or not. Clin Vaccine Immunol. 2009; 16:172-5.
 35. Sethi S, Kaushik K, Mohandas K, Sengupta C, Singh S, Sharma M. Anti-streptolysin O titers in normal healthy children of 5-15 years. Indian J Pediatr. 2003; 40:1068-71.
 36. Karmarkar M, Venugopal V, Joshi L, Kamboj R. Evaluation & reevaluation of upper limits of normal values of anti streptolysin O & anti-deoxyribonuclease B in Mumbai. Indian J Med Res. 2004; 26-8.
 37. Danchin MH, Carlin JB, Devenish W, Nolan TM, Carapetis JR. New normal ranges of antistreptolysin O and antideoxyribonuclease B titres for Australian children. J Paediatr Child Health. 2005; 41:583-6