



Portadores asintomáticos de estreptococos betahemolíticos y títulos de antiestrepolisina O en personal militar de Maracay, estado Aragua, Venezuela

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2017.36.1.2>

Clara Nancy Gutiérrez^{ab}, María Chacón^{ab}, Luis Pérez-Ybarra^{ac}, Dameric Jorgez^a, Angélica Merchán^a, Manuel Méndez^d, María Trujillo^d

(a) Laboratorio de Investigaciones Microbiológicas "Dr. Carlos Palacios"

(b) Departamento de Microbiología. Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud Sede Aragua. Venezuela

(c) Departamento de Ciencias Básicas. Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud Sede Aragua. Venezuela.

(d) Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas (INIA), Laboratorio de Control de Productos, Maracay, estado Aragua, Venezuela.

RESUMEN

El estreptococo del grupo A o *Streptococcus pyogenes* es la bacteria más estudiada dentro del grupo de estreptococos betahemolíticos, debido a que es causante del 30% de la faringitis, aunque en los últimos años han adquirido importancia los estreptococos betahemolíticos del grupo C y estreptococos betahemolíticos del grupo G. Estas bacterias pueden permanecer en los individuos sin causarles síntomas. En la presente investigación se calculó la frecuencia de portadores asintomáticos de estreptococos betahemolíticos en el personal militar de tres instituciones militares de Maracay. También se calculó la distribución de los títulos de antiestrepolisina O, anticuerpo presente en individuos que han estado en contacto con estas bacterias. Se tomó un exudado faríngeo de cada individuo y una muestra sanguínea para la determinación de antiestrepolisina O. Estreptococos betahemolíticos del grupo G representan el 46,30% de los aislamientos, seguido de los grupos C (27,78%), A (9,26%), B (9,26%) y F (7,40%). Los títulos menores a 200 UI/mL (negativos) estuvieron representados por 49,1%, mientras que 50,9% (positivos) representaron a los títulos iguales o mayores a 200 UI/ml. Se puede concluir que el personal militar se comporta como portadores asintomáticos en un porcentaje importante, esto debido tal vez a la condición de hacinamiento en cual se encuentran. Hubo un porcentaje significativo (50,9%) de individuos positivos a antiestrepolisina O, indicando que este personal ha estado en contacto con *Streptococcus pyogenes*, estreptococos betahemolíticos del grupo C o E, estreptococos betahemolíticos del grupo G.

PALABRAS CLAVE: Cocos Grampositivos; Estreptolisinas; Faringitis; Personal Militar; Proteínas hemolisinas; *Streptococcus pyogenes*.

ABSTRACT

Group A streptococci or *Streptococcus pyogenes* is the bacteria most studied within beta hemolytic streptococci group, because it causes 30% of pharyngitis, although in recent years have gained importance beta hemolytic streptococci group C and beta hemolytic streptococci group G. These bacteria can remain in individuals without causing symptoms. In this research the frequency of beta hemolytic streptococci asymptomatic carriers in military personnel from three military institutions of Maracay was calculated. The distribution of streptolysin O titer, antibody present in individuals who have been in contact with these bacteria, was also calculated. A throat swab of each individual and a blood sample for determining the streptolysin O was taken. The beta hemolytic streptococci group G represented 46.30% of the isolates, followed by groups C (27.78%), A (9.26%), B (9.26%) and F (7.40%). Titers lower than 200 IU/mL (negative) were represented by 49.1%, while 50.9% (positive) represented titles greater than or equal to 200 IU/mL. It can be concluded that military personnel behaves as asymptomatic carriers in a significant percentage, perhaps due to overcrowding conditions in which they are. There was a significant percentage (50.9%) of positive streptolysin O individuals, indicating that this staff has been in contact with *Streptococcus pyogenes*, beta hemolytic streptococci group C or beta hemolytic streptococci group G.

KEY WORDS: Gram-positive cocci; Streptolysins; Pharyngitis; Military Personnel; Hemolysin Proteins; *Streptococcus pyogenes*,

Recibido: Noviembre 2016

Aceptado: Marzo 2017

Correspondencia: Final Avenida Ruiz Pineda. La Morita II. Estado Aragua. Universidad de Carabobo – Núcleo Aragua. Venezuela

E-mail: claranancy@gmail.com

Salud Militar 2017; 36(1):11-18

INTRODUCCIÓN

Los estreptococos betahemolíticos (EBH) son un grupo de cocos Gram positivos que tienen como característica la producción de hemólisis de los glóbulos rojos en medios de cultivo de agar sangre (1). Dentro de este grupo de bacterias la más estudiada es el estreptococo betahemolítico del grupo A (EBHGA) o *Streptococcus pyogenes* causante del 30% de la faringitis bacteriana, aunque en los últimos años han adquirido importancia los EBH de los grupos C y G (2-5). Estos grupos de microorganismos son responsables aparte de la faringitis, de un número importante de cuadros clínicos en niños y adultos, estimándose que su diseminación es más frecuente en comunidades cerradas como colegios, internados, guarderías y cuarteles militares (6).

La estructura antigénica de *S. pyogenes* consiste en una cápsula de ácido hialurónico, una pared celular con hidrato de carbono específico del grupo A, proteína M, proteína F y peptidoglucano. Esta bacteria sintetiza más de 20 productos extracelulares, entre éstos se encuentran las hemolisinas, estreptocinasa, desoxirribonucleasa, hialuronidasa, estreptodornasa, C5 peptidasa, exotoxina pirógena y disfosfopiridina-nucleotidasa (7).

Las hemolisinas tienen la capacidad de lisar eritrocitos, leucocitos y plaquetas *in vitro*, pudiéndose clasificar estas hemolisinas en dos tipos: estreptolisinas O y S. La estreptolisina O es una proteína lábil al oxígeno, activa hemolíticamente en estado reducido (grupos-SH disponibles), pero en presencia de oxígeno se inactiva con prontitud. Por su capacidad inmunogénica estimula la producción de anticuerpos antiestreptolisina O (ASTO), aumentando en cantidad considerable entre la tercera y sexta semana luego de la infección y pueden permanecer indefinidamente elevados en algunos individuos (8). Dicho anticuerpo inhibe la hemólisis por la estreptolisina O y este fenómeno proporciona las bases para la determinación del anticuerpo en el suero por el clásico método de neutralización (9). Los títulos de ASTO por este método se expresan en unidades Todd/mL o Unidades Internacionales/mL (UI/mL).

Un método muy utilizado actualmente es la aglutinación (pasiva) indirecta de partículas de látex, en el cual se

mezcla el suero del paciente con partículas de látex recubiertas de estreptolisina O. Si en el suero hay la presencia de antiestreptolisina O se producirá la aglutinación macroscópica por la adhesión de los anticuerpos con las mismas (10).

Se ha detectado que más del 80% de aquellos pacientes con faringitis por EBHGA, tienen un título elevado de ASTO, y aquellos infectados con estreptococo betahemolítico del grupo C (EBHGC) y estreptococo betahemolítico del grupo G (EBHGG) también pueden experimentar un aumento en los títulos de ASTO, debido a que los del grupo C elaboran una estreptolisina O idéntica al del grupo A y los del grupo G una semejante antigénicamente (7). Aparte de la faringitis como proceso infeccioso y su capacidad de inducir la producción de ASTO, se ha evidenciado la existencia del estado de portador asintomático, es decir, que poseen los EBH pero no manifiestan signos ni síntomas característicos, por lo cual este tipo de persona actúa como diseminador del microorganismo a otros de su entorno, sobre todo si existe la condición de hacinamiento y es de reciente adquisición. Este estado de portador asintomático puede darse después que la persona cumplió tratamiento, el cual calma los signos y síntomas, pero el microorganismo no ha sido erradicado (3).

Los individuos infectados por EBHGA pueden permanecer como portadores asintomáticos. La tasa de colonización varía con la edad, estación del año y ubicación geográfica (11). Los estreptococos de los grupos B, C, F y G pueden colonizar el tracto respiratorio alto, tanto en individuos asintomáticos como en pacientes con faringitis (4,5,12-16).

Estudios realizados en diferentes países indican que la frecuencia de portadores asintomáticos de estreptococos grupo C y G es baja en países con climas templados y alta en países tropicales y sub tropicales (3,17).

En Venezuela son pocas las investigaciones llevadas a cabo con personal militar, y dado que en este personal es común observar hacinamiento, en la presente investigación se plantea determinar la frecuencia de EBH en portadores asintomáticos y títulos de ASTO en el personal de tres instituciones militares de Maracay, estado Aragua.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación es de tipo descriptivo y de corte transversal. La población estuvo conformada por el personal militar de tres instituciones militares: Base Aérea Logística Aragua 825, Batallón de Armamento "Manuel Toro" (Batoro) y la Brigada 422 de Infantería Paracaidista Coronel Antonio Nicolás Briceño del Cuartel Páez. El tamaño de la población fue de aproximadamente doscientas (200) personas. Por razones de inteligencia militar no se pudo obtener un número exacto del personal militar en dichas instituciones. Para la muestra se incluyó a todo el personal militar que cumpliera con los criterios de inclusión establecidos en el presente estudio, a saber: personas sin síntomas de infección faríngea actual, sin tratamiento con antibióticos actual ni en los últimos quince días; quedando la muestra constituida por 169 personas. Las muestras tomadas en Base Aérea Logística Aragua, 825 Batoro y Brigada 422 fueron de 74, 45 y 50 personas respectivamente y la investigación se realizó durante los meses de octubre y noviembre de 2014.

Respetando las normas éticas concordantes con la declaración de Helsinki (18) y el Código de Ética para la Vida del Ministerio del Poder Popular para la Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias de la República Bolivariana de Venezuela (19), se solicitó el consentimiento informado de participación en la investigación y además se les informó el propósito de la investigación.

Después de la toma de muestra del exudado faríngeo el hisopo se colocó en un tubo que contenía caldo Todd Hewitt y al llegar al laboratorio se incubó a 35°C por 4 horas, para luego sembrar en agar sangre de cordero al 5%. A las 18-24 horas de incubación a 35°C en microaerofilia, la placa se examinó buscando la presencia de colonias beta hemolíticas.

A las colonias sospechosas se les realizó coloración de Gram y prueba de la catalasa.

La prueba de tipificación por aglutinación (pasiva) indirecta reversa se realizó de acuerdo a las recomendaciones del *kit* comercial (OXOID). Para la muestra de suero, se seleccionó una vena del antebrazo y se extrajo

3 mL de sangre, la cual se colocó en un tubo sin anticoagulante. Una vez extraída la cantidad de sangre se procedió a separar el suero del paquete globular centrifugando la muestra a 2500 r.p.m durante 5 minutos. La determinación de los anticuerpos ASTO se realizó de acuerdo a lo descrito en el inserto del *kit* comercial *Teco*. El título del ensayo correspondió a la última dilución en la cual se presentó aglutinación macroscópica. El inverso del título multiplicado por la sensibilidad establecida por la técnica (200 UI/mL) representó la concentración relativa en unidades internacionales (UI) por mL.

Para el análisis estadístico se construyeron las tablas de distribución de frecuencias y los gráficos de barra clasificados por resultado de la prueba de aglutinación, resultado del cultivo de exudado faríngeo y grupo de EBH detectado. Se construyeron las tablas de contingencia para los resultados obtenidos en la prueba de aglutinación y el cultivo del exudado faríngeo y se aplicó la prueba de concordancia κ (kappa) de Cohen. Se trabajó al nivel de significación de 5%, por lo cual un resultado se declaró estadísticamente significativo siempre que $p \leq 0,05$. Los datos fueron procesados utilizando los programas estadísticos Statistix 9.0, Minitab 16.0 y Statxact 9.0 todos bajo ambiente Windows.

RESULTADOS

En esta investigación se incluyeron 169 individuos con edades comprendidas entre los 18 a 55 años, de las cuales 130 pertenecieron al género masculino (76,9%) y 39 al género femenino (23,1%).

En la tabla 1 se muestran los porcentajes de individuos portadores asintomáticos de EBH para cada uno de los batallones estudiados según los resultados del cultivo del exudado faríngeo; en la misma se observa que los batallones Aragua y Batoro presentaron porcentajes de individuos portadores asintomáticos similares, el porcentaje fue más elevado en la Brigada 422, asimismo, el porcentaje total fue de 31,9% y el correspondiente intervalo al 95% de confianza osciló entre 25% y 39,2%, indicando que entre estos valores se espera que se encuentre el porcentaje medio de individuos portadores de estreptococos beta hemolíticos.

Tabla 1. Individuos portadores de estreptococos betahemolíticos e intervalos al 95% de confianza para el cultivo de exudado faríngeo clasificados por batallón.

BATALLÓN	n	POSITIVOS	(%)	IC _{95%} (% POSITIVOS)
ARAGUA	74	17	22,9	14,6-33,7
BRIGADA 422	50	24	48,0	33,7-62,6
BATORO	45	13	28,8	17,5-44,0
TOTAL	169	54	31,9	25,0-39,2

Se obtuvo la distribución de los EBH por el método de aglutinación (pasiva) reversa como se observa en la tabla 2, en la cual el grupo predominante de estreptococos fue el grupo G, seguido de los grupos C, A, B y F.

Tabla 2. Distribución de frecuencias absolutas y relativas para los grupos de estreptococos aislados.

GRUPO DE ESTREPTOCOCOS	n	(%)
A	5	9,26
B	5	9,26
C	15	27,78
F	4	7,40
G	25	46,30
TOTAL	54	100

La determinación de los títulos de ASTO reveló que el 49,1% (83/169) de las muestras estudiadas resultaron con títulos menores a 200UI/mL (Figura 1).

En la tabla 3 se muestran los porcentajes de individuos con títulos de ASTO para cada uno de los batallones según los resultados de la prueba de aglutinación (pasiva) indirecta; en la misma se observa que los batallones Aragua y Brigada 422 presentaron porcentajes de individuos portadores de estreptococos similares, 47,3% y 46%, respectivamente, y este porcentaje fue más elevado en el batallón Batoro (62,2%), así mismo, el porcentaje total fue de 50,9% (86/169) y el correspondiente intervalo al 95% de confianza osciló entre 43,1% y 58,7%, indicando que entre estos valores se espera que se encuentre el porcentaje medio de títulos de ASTO según la prueba de aglutinación.

Figura 1. Distribución de frecuencias absolutas y relativas de los títulos de ASTO.

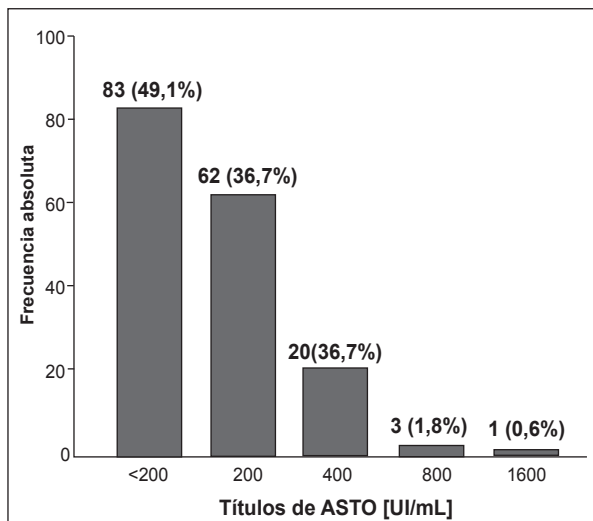


Tabla 3. Individuos con títulos de antiestreptolisina O (ASTO) e intervalos al 95% de confianza para la prueba de aglutinación (pasiva) indirecta clasificados por batallón

BATALLÓN	n	POSITIVOS	(%)	IC _{95%} (% POSITIVOS)
BATORO	45	28	62,2	62,2-76,2
AREGUA	74	35	47,3	35,6-59,3
BRIG.422	50	23	46,0	32,7-60,7
TOTAL	169	86	50,9	43,1-58,7

La tabla 4 muestra la contingencia construida a partir del cruce de los resultados de la prueba de aglutinación (pasiva) indirecta y los resultados del cultivo del exudado faríngeo para el total de la muestra estudiada. El coeficiente de concordancia κ de Cohen fue de $\kappa=0,1769$, $IC_{95\%}(\kappa) = (0,0397; 0,3141)$. Asimismo, hubo concordancia estadísticamente significativa ($p=0,0141$).

Tabla 4. Prueba de aglutinación (pasiva) indirecta y del cultivo del exudado faríngeo para el total de la muestra

	Cultivo del exudado faríngeo			
	Negativo	Positivo	Total	
Prueba de aglutinación	Negativo	64	19	83
	Positivo	51	35	86
	Total	115	54	169

DISCUSIÓN

Los EBH pueden encontrarse en la faringe de algunas personas sin ocasionar síntomas, llamados portadores de la bacteria que en condiciones como el hacinamiento, permiten su diseminación o propagación a personas susceptibles, incrementando las posibilidades de padecer episodios repetitivos de faringitis aguda, lo que repercute en el incremento de los títulos de ASTO, factor importante en la aparición a largo plazo de las complicaciones no supuradas como la fiebre reumática y la glomerulonefritis (6,20).

Una vez realizados los procedimientos para la identificación de los EBH, se encontró que 54 (31,9%) individuos resultaron portadores asintomáticos y 115 (68,1%) no portadores, porcentaje inferior al reportado por Romero *et al.* (2001), quienes determinaron la presencia de EBH en la faringe de 181 individuos pertenecientes a dos instituciones castrenses, en Maracaibo, estado Zulia, reportando un 43,64% de portadores asintomáticos de EBH.

En España, Miranda (2012) (21) determinó la frecuencia de los EBH en estudiantes entre 12 a 18 años, siendo ésta de 21,3%. Se ha observado que en las investigaciones realizadas con estudiantes (17,20,21) la frecuencia de portadores han sido menores al 30%, mientras que la frecuencia en poblaciones militares como la de Romero *et al.* (6) y la presente investigación alcanzan frecuencias mayores al 30%, esto podría deberse a que los militares conviven más tiempo que los estudiantes, sobre todo la interacción dentro de los dormitorios y comedor que favorecen la trasmisión de dicho microorganismo.

Al realizar la tipificación, se obtuvo un porcentaje de aislamiento para el grupo A de 9,26% (5 individuos), valor ligeramente menor al obtenido por Romero *et al.* (2001), quienes obtuvieron un porcentaje de aislamiento de 11,9% en 181 individuos pertenecientes a instituciones militares; de igual manera, Gutiérrez *et al.* (22) reportaron un aislamiento de 17% para EBHGA en 159 personas con edades comprendidas entre 16 y 72 años del Municipio Linares Alcántara del estado Aragua, lo que difiere con lo hallado en esta investigación (22).

Con respecto al grupo B, se obtuvo un aislamiento del 9,26%, (5 individuos) cifra menor a la obtenida por Romero *et al.* (2001) quienes obtuvieron un porcentaje de aislamiento de 24,05% en personal militar; asimismo,

Gutiérrez *et al.*, en 2015 reportaron un valor superior al de la presente investigación de 32,3% en adolescentes y adultos (22). Este estreptococo ha sido relacionado con infecciones en neonatos y mujeres embarazadas, sin embargo, su reporte como patógeno oportunista y nosocomial en infecciones graves en población adulta y mujeres no embarazadas, ha experimentado un aumento en las últimas décadas.

Dicho microorganismo se puede encontrar en la flora gastrointestinal, genitourinaria e incluso puede colonizar las vías respiratorias altas ocasionando cuadros de faringitis en niños y adultos (14,23).

Los EBHGC representaron 27,78% (15 individuos) del aislamiento en esta investigación, valor semejante a estudios realizados por Gutiérrez y colaboradores en 2015 con un 20,5%, ejecutado en adolescentes y adultos. Caso contrario es el estudio realizado por Gutiérrez *et al.* en 2014 en estudiantes de 10 a 15 años, quienes encontraron 5% del aislamiento del grupo C, este estudio se efectuó en 203 individuos inscritos en cuatro instituciones educativas, dos públicas y dos privadas del municipio "Francisco Linares Alcántara" del estado Aragua; cabe destacar que este último fue realizado en escolares y adolescentes y se ha observado que en los últimos años se ha incrementado el aislamiento de este grupo C, lo que permite catalogarlo como patógeno de la faringe (22,23,24).

El grupo betahemolítico F se aisló en un 7,40%, (4 individuos) valor ligeramente inferior al encontrado por Gutiérrez *et al.* (2015) quienes reportaron 8,8%; mientras que el estudio realizado por Miranda (2012) en España mostró 29,4% del aislamiento del grupo F. Álvarez *et al.* (2009), señalan que este estreptococo está relacionado con cuadros de otomastoiditis crónica colesteatomatosa, patología comúnmente originada por bacterias Gram negativas (25).

En este estudio los EBHGG representaron 46,30% (25 individuos) del aislamiento, semejante al estudio de Romero *et al.* (2001), también en personal militar con 41,38% y al estudio de Gutiérrez *et al.* (2014) realizado en estudiantes, con 42%. Este microorganismo fue considerado por muchos años como no patógeno o flora normal en los humanos al igual que los EBHGC, sin embargo, ya se han implicado en la producción de faringitis en niños y adultos, como también en otros procesos infecciosos de piel y tejidos blandos (4,15,22,26).

Los estreptococos betahemolíticos del grupo A inducen a una respuesta inmunológica en el paciente con la producción de títulos elevados de anticuerpos ASTO y aquellos infectados con estreptococos betahemolíticos del grupo C y G también pueden experimentar un aumento en los títulos de ASTO, esto se traduce en una mayor probabilidad de llegar a las complicaciones no supuradas (7,27).

Para la determinación de los títulos de ASTO se empleó el método de aglutinación (pasiva) indirecta en las muestras del personal militar, con la finalidad de conocer si el individuo estuvo en contacto anteriormente con el estreptococo y si el sistema inmune de los portadores responden ante la presencia del microorganismo, hallándose 50,3% (86/169) positivos con títulos variables, siendo el resultado de mayor porcentaje el de título menor a 200UI/mL con 49,7% (84/169), igual que el trabajo realizado por Gutiérrez *et al.* (2015) en que el resultado de mayor predominancia fue de títulos menores a 200UI/mL con un resultado de 71,2% (114/159). Los títulos menores a 200UI/mL indican que la persona no ha tenido contacto con el estreptococo del grupo A, C o G que son los capaces de producir anticuerpos ASTO y a diferencia de esto pudiera deberse a que presenta la bacteria pero sin respuesta inmune que es lo que se define como portador.

Otro aspecto importante fue el cálculo de la concordancia entre los cultivos y el método de aglutinación (pasiva) indirecta para los títulos de ASTO, el cual dio como índice kappa de Cohen un valor de 0,1769, lo cual según los estándares generales aceptados corresponde a una concordancia bastante baja, esto puede evidenciarse, ya que hubo un porcentaje de resultados discordantes de 41,4% (70/169), asimismo, si bien hubo concordancia estadísticamente significativa ($p=0,0141$), desde el punto de vista biomédico, los resultados indican que el comportamiento de la prueba de aglutinación con respecto al cultivo del exudado faríngeo son discrepantes. De esta manera se comprueba lo que indican Cofré y Rodríguez (2005) que los títulos de ASTO, no tiene relación con la presencia del microorganismo sobre todo en el caso de los portadores que en forma persistente presenta el estreptococo en su faringe pero se encuentran asintomáticos y sin respuesta inmune concomitante, además que los anticuerpos ASTO

representan el pasado inmunológico y no el presente por lo que si éste está positivo no necesariamente presenta el microorganismo (2).

Entre las conclusiones más importantes podemos señalar que el personal militar presentó una frecuencia importante (31,9%) de EBH. La mayor frecuencia de aislamientos correspondió a los estreptococos betahemolíticos del grupo G (46,30%) seguido de los estreptococos betahemolíticos del grupo C (27,78%), A (9,26%) y B (9,26%). El título de ASTO por el método de aglutinación (pasiva) indirecta de mayor predominancia fue el menor a 200 IU/mL con 49,1 % y no hubo concordancia entre los títulos por el método de aglutinación (pasiva) indirecta y los cultivos; una persona con cultivo positivo puede tener cualquier valor de título, sea positivo (≥ 200 UI/mL) o negativo (< 200 UI/mL).

REFERENCIAS

- (1) Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Koneman Diagnóstico Microbiológico. Texto y atlas en color. 6ª. ed. Buenos Aires : Editorial Médica Panamericana, 2008. 1696 p.
- (2) Cofré F, Rodríguez J. Faringoamigdalitis Aguda. Rev Pediatr Elec [en línea] 2005 [citado 2013 Jun 18]; 2(3):24-28. Disponible en: http://www.revistapediatria.cl/vol2num3/pdf/9_faringoamigdalitis.pdf
- (3) Giannelli S, Posse G. Prevalencia de portación asintomática del estreptococo beta hemolítico grupo A (*Streptococcus pyogenes*). Arch Argent Pediatr 2007; 105(3):221-224.
- (4) Zaoutis T, Attia M, Gross R, Klein J. The role of group C and group G streptococci in acute pharyngitis in children. Clin Microbiol Infect 2004; 10(1):37-40.
- (5) Leao S, Leal I, Rocha H, Rodrigues T. Evaluation of cytokines produced by β -hemolytic streptococcus in acute pharyngotonsillitis. Braz J Otorhinolaryngol 2015; 81(4):402-407.
- (6) Romero S, Ginestre M, Martínez A, Rincón G, Harris B, Castellanos M. Estreptococos beta hemolítico en la faringe de personal militar. Rev Soc Ven Microbiol 2001; 21(2):10-13.

- (7) Shet A, Kaplan E. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(5):420-430.
- (8) Pérez C, Borda A, Katime A, Restrepo de la Luz L. Interpretación clínica de anticuerpos anti-estreptococo en fiebre reumática. *Rev Panam Infectol* 2008; 10(3): 36-42.
- (9) Gutiérrez C, Chacón M, Martínez M, Sibrian B, Marquez Y, Herrera E, Torres L, Pérez-Ybarra L. Frecuencia de Antiestreptolisina O y Antidesoxirribonucleasa B como indicador de infección estreptocócica en estudiantes de una unidad educativa del Estado Aragua. *Rev Soc Ven Microbiol* 2010; 30(1):6-10.
- (10) Pozo E, Romero T, Ruiz A, Hidalgo R, Quintero S, Vivas C. Métodos de aglutinación con partículas de látex y Rantz-Randall para el diagnóstico de las infecciones estreptocócicas. *Kasmera* 1999; 27(1):29-39.
- (11) 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(6):1017-1022.
- (12) Martin J, Green M, Barbadora K, Wald E. Group A streptococci among school aged children: clinical characteristics and the carrier state. *Pediatrics* 2004; 114(5):1212-19.
- (13) Shah M, Centor R, Jennings M. Severe acute pharyngitis caused by group C streptococcus. *J Gen Intern Med* 2007; 22(2):272-274.
- (14) Chávez M, Requelme E, Natividad E, Luján M, Otiniano N, Benites S, Robles H. Frecuencia y susceptibilidad antimicrobiana de *Streptococcus* beta-hemolítico del grupo B aislados de pacientes con faringitis aguda de dos hospitales de la ciudad de Chepén, Perú. *Rev Med Vallejiana* 2008; 5(2):100-107.
- (15) Bramhachari P, Kaul S, McMillan D, Shaila M, Karmakar M, Sriprakash K. Disease burden due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (group G and C streptococcus) is higher than that due to *Streptococcus pyogenes* among Mumbai school children. *J Med Microbiol* 2010; 59(2):220-223.
- (16) Al-Charrakh A, Al-Khafaji J, Al-Rubaye R. Prevalence of beta hemolytic groups C and F streptococci in patients with acute pharyngitis. *N Am J Med Sci* 2011; 3(3):129-136.
- (17) González-Lama Z, González J, Lupiola P, Tejedor M. Portadores de estreptococos betahemolíticos de los grupos A, B y C en escolares de Las Palmas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18(6):271-273.
- (18) Manzini J. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2000; 6(2):321-334.
- (19) Ministerio del Poder Popular para la Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias, República Bolivariana de Venezuela. 2011. Código de Ética para la Vida. [en línea] 2011. [citado 2013 Ene 24] Disponible en: <http://www.coordinv.ciens.ucv.ve/investigacion/coordinv/index/CONCIENCW>
- (20) Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T. *Microbiología Médica de Jawetz*. 25a. ed. México D.F.: Manual Moderno, 2006. 772 p.
- (21) Miranda M. Comportamiento de los estreptococos beta-hemolíticos en escolares. *Sanid mil* 2012; 68(1):17-21.
- (22) Gutiérrez C, Guzmán N, González Y, Luis-León J, Pérez-Ybarra L, Chacón M. Valores referenciales de antiestreptolisina O en escolares de 10 a 15 años de edad, en el municipio "Francisco Linares Alcántara" del estado Aragua. *Rev Com Salud* 2014; 12(2):1-7.
- (23) Gutiérrez C, Chacón M, Pérez-Ybarra L, Rivero H, Straga S, Luis-León J. Valores referenciales de antiestreptolisina O y portadores asintomáticos de estreptococos β -hemolíticos en adolescentes y adultos del Municipio Francisco Linares Alcántara, Venezuela. *Rev Chil Infectol* 2015; 32(6):689-694.
- (24) Guevara J, Aguirre J, Valencia E, Guevara J, Williams F, Cuéllar E, Barboza M, Agurto W. Prevalencia de *Streptococcus* beta hemolítico en pacientes con faringoamigdalitis aguda, en un hospital de la ciudad de Chachapoyas, Amazonas. *An Fac Med* 2008; 69(2):88-90.

(25) Álvarez F, Gómez J, Maseda E, Álvarez F. Otomastoiditis colesteatomatosa crónica por estreptococo de grupo F con fistulización espontánea. *An Pediatr* 2009; 67(4):378-380.

(26) Sylvetsky N, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon A. Bacteremia due to beta hemolytic streptococcus group G: increasing incidence and clinical characteristics of patients. *Am J Med* 2002; 112(8):622-626.

(27) Carpinelli L, Fariña N, Samudio M, Figueredo L, Laspina F, Sanabria R. Frecuencia de serogrupos de estreptococos beta- hemolíticos en hisopados faríngeos de pacientes con faringitis. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2008; 6(1):15-19.