

Título:

**Sensibilidad y Especificidad de las pruebas de laboratorio:
Proteína C reactiva (PCR), Factor Reumatoide (FR),
Antiestreptolisina O (ASTO) asociados a Criterios de Jones
en Exudado Faríngeo Positivo para el diagnóstico de
Fiebre Reumática**

Autores:

Margarita Mejía Macías

Daniel Ponce Vélez

Gabriela Zambrano Ibarra

Resumen

Objetivos: Identificar la correlación que existe en nuestro medio de las pruebas de laboratorio empleadas para detectar fiebre reumática, midiendo porcentaje de sensibilidad y especificidad que ofrece cada una de ellas. Determinar la frecuencia según sexo y edad. **Materiales y Métodos:** estudio tipo transversal analítico con 46 pacientes, entre los meses de mayo 2008 a febrero del 2009, del Hospital "Roberto Gilbert", que presenten exudado faríngeo positivo para cualquier tipo de germen y con sospecha de fiebre reumática. La muestra incluyó pacientes con exudados faríngeos y pruebas de laboratorio pertinentes y excluyó a aquellos con datos incompletos. Se revisaron historias clínicas y datos de laboratorio para llevar a cabo dicho estudio. **Conclusiones:** Se registró bajo nivel de sensibilidad y especificidad en las pruebas de laboratorios, siendo el ASTO el más recomendado de estas pruebas como método de investigación de la enfermedad

Palabras clave: Fiebre reumática, Factor reumatoide, Anti-estreptolisina O, Proteína C reactiva, Streptococo Beta Hemolítico

Abstract

Objectives: Identify the correlation that exists in our way of the laboratory tests used to detect rheumatic fever, measuring how much sensibility and specificity offers us each of them. Relate the appearance of Rheumatic Fever according to the infectious present agent in exuded of Pharynx. Determine the frequency according to sex and age. **Materials and Method:** transversal and analytical study, with 46 patients, between May, 2008 to February, 2009, of the Hospital "Roberto Gilbert Elizalde", which they present, exuded of Pharynx positive for any type of germ and with suspicion of rheumatic fever. The sample included all those patients who have been realized exuded or pharynx and pertinent tests of laboratory and excluded those with incomplete information. Clinical histories and laboratory information were checked to carry out the above mentioned study. **Conclusion:** Record low level of sensibility and specificity in laboratory's proves, so that ASTO the most recommend of that proves like method of disease investigation. **Conclusions:** It registered low level of sensibility and

specificity in the laborator tests, being the ASTO most recommended of these tests as method of investigation of the disease.

Key Words: rheumatic Fever, Factor reumatoide, Anti-estreptolisina, Protein C reactivante, Streptococo Beta Hemolítico

Introducción

En la actualidad se conoce que la Fiebre Reumática (FR), es una enfermedad sistémica que aparece tras la infección, generalmente faríngea, por estreptococos grupo A. ⁽¹⁾ Se conoce que del 15 a 20 % de la población es portadora del agente causal, lo cual es un factor importante de diseminación de la infección en las comunidades. ⁽²⁾ Se considera al cultivo como test diagnóstico de referencia de faringitis estreptocócica. Las actuales normas de la OMS para la detección de la enfermedad presentan alta especificidad pero escasa sensibilidad, lo que conduce a que no sean tratados hasta 96% de los niños con cultivo positivo para Estreptococo Beta Hemolítico del grupo A. ⁽³⁾

A pesar de ser una enfermedad con alta incidencia en países en vía de desarrollo aún se desconoce cuál de las pruebas de laboratorio ofrece información objetiva y específica que las diferencie de los demás procesos inflamatorios, ^(4, 5, 6, 7) por lo que la clínica constituye la base diagnóstica, los más utilizados son la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), que forman parte de los criterios menores de Jones. ⁽⁸⁾ La prueba más utilizada y mejor estandarizada es la determinación de los títulos de antiestreptolisina O (ASLO) ^(8, 9) El cultivo positivo de faringe con estreptococo del grupo A en los pacientes con fiebre reumática es raro, pero su ausencia no excluye el diagnóstico ^(10,11) lo que constituye el principal obstáculo de este estudio. Los anticuerpos antiestreptolisina O demuestran una infección con este germen, pero su utilidad es limitada porque el 20 % de los casos se presentan sin aumento de estos anticuerpos ^(12,22).

El objetivo del estudio, se basa en demostrar la correlación que existe en nuestro medio de las pruebas de laboratorio empleadas para detectar fiebre reumática, midiendo cuánta sensibilidad y especificidad nos ofrece cada una de ellas para el diagnóstico de enfermedad, pues se conoce que no todos los portadores de Streptococo B Hemolítico grupo A desarrollan la enfermedad, ni todos los enfermos son positivos para el Streptococo, a través del estudio de la actividad estreptocócica, que se la mide por niveles de ASTO, y de marcadores de inflamación como la PCR y el FR, y cuál de estas pruebas al correlacionarlas nos ofrece mayor seguridad diagnóstica.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo transversal analítico. Comprendido entre mayo 2008 a febrero 2009. Se reclutaran pacientes que acuden al Hospital "Roberto Gilbert" por cualquiera de sus áreas que presenten exudado faríngeo positivo para cualquier tipo de germen.

Todos los pacientes serán evaluados mediante una historia clínica completa, diagnóstico clínico basado en *Criterios de Jones* ⁽¹⁷⁾, exámenes de laboratorio: Proteína C reactiva; se realiza una determinación cuantitativa de la misma en suero y plasma heparinizado a través de un análisis de diagnóstico in Vitro. En cuanto al factor reumatoide y la prueba de Anti estreptolisina O se hacen mediante la prueba en látex

El *criterio de inclusión* serán aquellos pacientes de 0-18 años que presentan exudado faríngeo positivo a cualquier tipo de agente infeccioso, y en los que se hayan realizado además pruebas de laboratorio basadas en Proteína C reactiva, Antiestreptolisina O y Factor reumático. Además que muestren clínica sospechosa para fiebre reumática.

Se consideraran *criterios de exclusión*, aquellos pacientes que no puedan realizarse las pruebas de laboratorio, pacientes con exudado faríngeo sin crecimiento bacteriano, o que no presenten una de las pruebas de laboratorio en las que se basa el estudio.

Para el estudio se elaboró una hoja de recolección de datos que contiene datos de afiliación (número de historia clínica, edad, género, antecedentes patológicos personales), resultado del exudado y signos o síntomas que demuestren la clínica característica de Fiebre reumática.

TABLA I. Criterios de Jones		
Manifestaciones mayores	Manifestaciones menores	Signos de infección estreptocócica
Carditis	Fiebre	Escarlatina reciente
Poliartritis	Artralgia	Frotis y/o cultivo positivo
Corea	FR previa	ASLO u otros
Eritema marginado	VSG alta	Anticuerpos estreptocócicos elevados
Nódulos subcutáneos	PCR alta	
	Leucocitosis	
	PR alargado	

Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 2001 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. JAMA. 2001 Oct 21;268(15):2069-73.

Para evitar el sesgo de conocimiento acerca de los pacientes, los médicos tratantes de hospitalización, consulta externa, médicos residentes de consultorio de emergencia; han sido informados previamente sobre este estudio y bajo el consentimiento de ellos se les podrá realizar la evaluación pertinente.

En el presente estudio se determinará Sensibilidad; que se define como la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo. ^(14, 15)

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

En cuanto a la Especificidad, es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. ^(14, 15)

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

De ahí que también sea denominada "fracción de verdaderos negativos (FVN).

Los conceptos de sensibilidad y especificidad permiten, por lo tanto, valorar la validez de una prueba diagnóstica. Sin embargo, carecen de utilidad en la práctica clínica. ⁽¹⁵⁾

Valor predictivo positivo (VPP): Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. ⁽¹⁵⁾

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

Valor predictivo negativo (VPN): Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. ⁽¹⁵⁾

$$VPN = \frac{VN}{FN + VN}$$

Se determinará valor predictivo positivo o negativo para Proteína C reactiva, Factor Reumatoide, Antiestreptolisina O, mediante las fórmulas antes mencionadas para cumplir nuestro objetivo general.

Los datos que se obtendrán se agruparán en las siguientes variables:

Edad: es una variable cuantitativa continua que nos permitirá conocer en qué grupo etario es más frecuente esta enfermedad en nuestro medio. Para su estudio se la ha dividido en tres grupos que comprenden edades entre: Lactancia 0 – 1 años / Niñez Temprana 2 – 3 años / Preescolar 3 - 6 años Escolar 6 – 12 años / Adolescencia 12 – 20 años

1. Género: es una variable cualitativa dicotómica, que servirá para determinar frecuencia de Fiebre reumática en cada grupo. Se lo divide en: FEMENINO y MASCULINO

2. Criterios de Jones: variable cualitativa policotómica, pues en el estudio se evalúa si los pacientes cumplen o no los criterios diagnósticos de Fiebre reumática: CRITERIOS MAYORES y CRITERIOS MENORES.

La presencia de 2 criterios mayores y/o 1 criterio menor, o 1 criterio mayor más 2 criterios menores, indica alta probabilidad de fiebre reumática aguda. ⁽¹⁶⁾

5. Proteína C reactiva: se considera una variable cualitativa dicotómica debido a que la clasificamos de la siguiente manera: NEGATIVO/POSITIVO

Siendo los valores normales de PCR $< \text{ó} = a$ 1 mg/dl, ^(12,14) se considera positivo cuando los rangos se encuentran por encima y negativo cuando los valores se encuentran por debajo de su valor máximo.

6. Factor Reumatoide: la consideramos una variable cualitativa dicotómica, debido a que la clasificamos de la siguiente manera: NEGATIVO/POSITIVO.

Siendo los valores normales de Factor Reumatoide $< \text{ó} = a$ 8 UI/ml, ^(18,19) se considera positivo cuando los rangos se encuentran por encima y negativo cuando los valores se encuentran por debajo de su valor máximo.

7. Antiestreptolisina O: la consideramos una variable cualitativa dicotómica, debido a que la clasificamos de la siguiente manera: NEGATIVO/POSITIVO

Siendo los valores normales de ASTO $< \text{ó} = a$ 200U Todd ^(18,20), se considera positivo cuando los rangos se encuentran por encima y negativo, cuando los valores se encuentran por debajo de su valor máximo.

RESULTADOS

Para llevar a cabo el análisis de los datos de los pacientes en estudio, se utilizó una hoja electrónica de Microsoft EXCEL, donde por medio de fórmulas se obtuvieron los siguientes resultados:

El estudio incluye 46 pacientes, que cumplen los criterios de inclusión. Se ha dividido el grupo de estudio en dos: aquellos pacientes que son portadores sintomáticos de Fiebre reumática N = 21, y aquellos que teniendo un resultado positivo para Estreptococo B hemolítico del Grupo A no portan la enfermedad N = 25. Los exudados faríngeos del grupo de estudio dieron los siguientes resultados: 31 positivos para Estreptococo B Hemolítico grupo A, 11 para Estreptococo Alfa hemolítico, 2 para S. Aureus, 1 S. Agalactaeae, 1 paciente para S. Viridans. (Gráfico N° 1)

Los pacientes femeninos que presentaron FR fueron 10; lo que representa el 21.7% de la población estudiada, y las que no lo presentaron fueron 16, es decir 34.7 %.

En el caso de los varones: 11 presentan la enfermedad; lo que equivale al 23.9 %, del universo de estudio, y no la presentan 9, es decir, un 19.6%.

Además, la edad promedio en los pacientes con Fiebre reumática fue 10 años, mientras que en los pacientes sin la enfermedad, fue 6 años. Teniendo en cuenta los Criterios de Jones en los pacientes con Fiebre reumática, el criterio mayor más común fue la Carditis (57%), seguido de Poliartrosis migratoria (52%), y en menor proporción Corea (28.6%), Eritema Subcutáneo (19%), Nódulos subcutáneos (4.7%) y el criterio menor más común fue la fiebre que afecta al 81% de los pacientes de este grupo, mientras que el ASTO se encuentra alterado apenas en un 52%. (Tabla 1).

De los 46 pacientes, 26 son mujeres (56.5%) y 20 varones (43.5%). El grupo etario que con mayor frecuencia se ve afectado son los escolares, es decir niños entre 6 – 12 años que representa el 41.3% de la población total estudiada y el grupo menos frecuente son los lactantes que representan el 2.3%. Además, podemos observar que en general la enfermedad afecta por igual tanto a hombres como a

mujeres, existiendo solo una variación importante en el grupo etario adolescente donde la relación es 2:1 mujeres/hombres. (Tabla 2)

El promedio de edad de los pacientes portadores y no portadores de la enfermedad fue de 8 años, y la edad que se presentó con mayor frecuencia en el grupo de estudio es de 13 años, con una desviación estándar de 3.74. (Tabla 3)

Al aplicar tablas de contingencia en Proteína C reactiva, se encontró una Sensibilidad de 57%, con una Especificidad de 64%, un Valor Predictivo Positivo de 57% y Valor Predictivo negativo de 64%.

En cuanto a Factor reumatoide, tuvo una Sensibilidad de 4.76% con una Especificidad de 100%, un Valor Predictivo Positivo de 100% y Valor Predictivo negativo de 55%.

En ASTO se obtiene una Sensibilidad: 47%, una Especificidad: 88%, Valor predictivo Positivo: 77%, Valor Predictivo Negativo: 66%. (Tabla 4)

TABLAS Y GRÁFICOS:

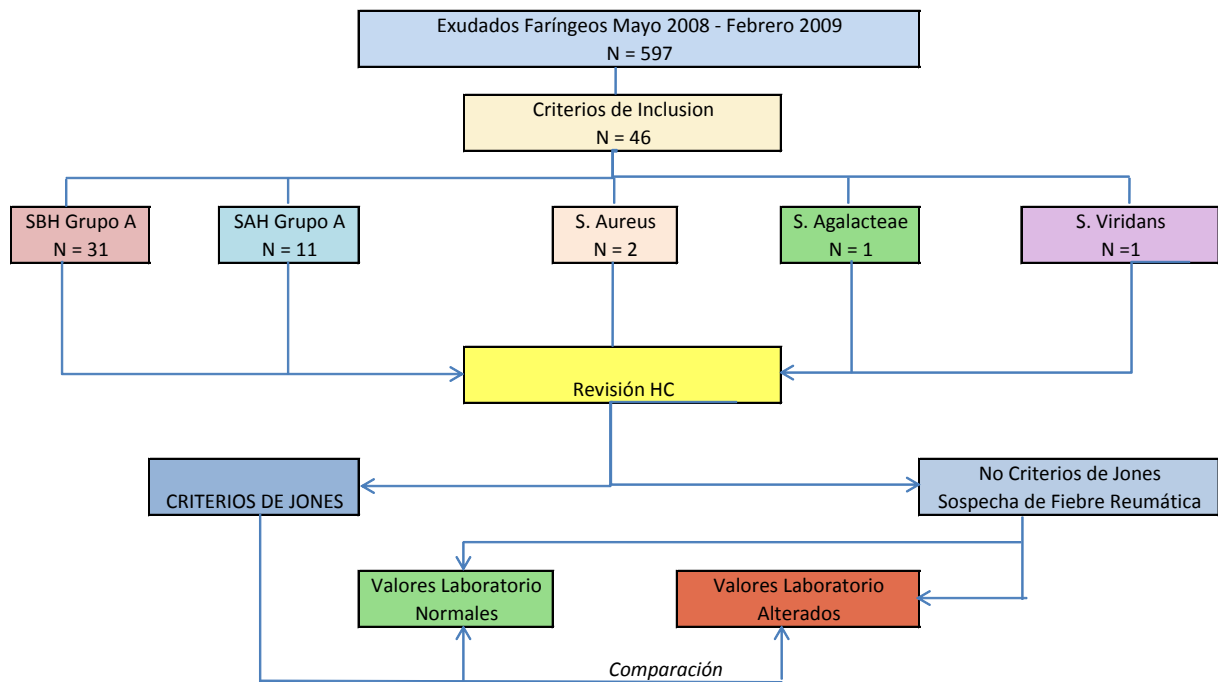


Gráfico N° 1

Variables		Pacientes N° 46	
		Fiebre Reumática N = 21	No Fiebre Reumática N = 25
Género	Femenino	10(21.7%)	16 (34.7%)
	Masculino	11 (23.9%)	9 (19.6%)
Edad Promedio		10,15	6,96
PCR Positivo		12	9
FR Positivo		1	0
ASTO Positivo		10	3
CRITERIOS DE JONES			
MAYORES		Si	No
Carditis		12 (57%)	9 (43%)
Poliartritis Migratoria		11 (52%)	10 (48%)
Nódulos Subcutáneos		1 (4,7 %)	20 (95%)
Eritema Marginado		4 (19%)	17 (81%)
Corea		6 (28,6%)	15 (71,4%)
MENORES		Si	No
Fiebre		17 (81%)	4 (19%)
Artralgia		14 (66,6%)	7 (33,4%)
APP FR		6 (28,6%)	15 (71,4%)
ASTO		11 (52%)	10 (48%)

Tabla N°1

EDAD			
Rango	Pacientes	Género	
		F	M
0 -1 años	1 (2.3%)	1 (100%)	0
2 - 3 años	4 (8.7%)	2 (50%)	2 (50%)
3 - 6 años	12 (26%)	7 (58.3%)	5 (41.7%)
6 - 12 años	19 (41.3%)	9 (47.4%)	10 (52.6%)
12 - 18 años	10 (21.7%)	7 (70%)	3 (30%)
Total	46	26 (56.5%)	20 (43.5%)

Tabla N°2

EDAD	
Media	8,378
Error típico	0,553
Mediana	8
Moda	13
Desviación estándar	3,749
Varianza de la muestra	14,06
Curtosis	-2,23
Coficiente de asimetría	0,067
Rango	13
Mínimo	2
Máximo	15

Tabla N°3

FIEBRE REUMATICA		FIEBRE REUMATICA		FIEBRE REUMATICA				
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo		
Positivo	12	9	10	3	1	0		
Negativo	9	16	11	22	20	25		
PCR			ASTO		FR			
	IC 95%			IC 95%				
S= 57%	0,365	0,755	S= 47%	0,285	0,676	S= 4.76%	0,016	0,249
E= 64%	0,445	0,798	E= 88%	0,700	0,958	E= 100%	0,840	0,998
VPP= 57%	0,365	0,755	VPP= 77%	0,497	0,918	VPP= 100%	0,198	0,973
VPN= 64%	0,445	0,798	VPN= 66%	0,496	0,802	VPN= 55%	0,412	0,688

Tabla N°4

Discusión:

La fiebre reumática (FR) es una enfermedad inflamatoria sistémica, mediada inmunológicamente. Ocurre como secuela retardada de una infección faríngea por el estreptococo beta hemolítico del grupo A (EBHGA). Es la causa más frecuente de enfermedad cardíaca adquirida en niños y adultos jóvenes en todo el mundo. La FR es muy rara antes de los 3 años y después de los 23 años.

En el presente estudio, se consideró a aquellos individuos que, presentan antecedentes de faringoamigdalitis a repetición y alta sospecha de fiebre reumática, se procede a realizar hisopados faríngeos para análisis de gérmenes patógenos de flora faríngea y pruebas de laboratorio pertinentes ASTO, PCR, FR. Después de excluir a pacientes que no presentan síntomas sugestivos ni alguna de las pruebas de laboratorio, se encontró 31 pacientes positivos para SBH de los cuales, 25 a pesar de ser susceptibles para FR no presentan enfermedad, mientras que 6 pacientes positivos para este agente cumplen con criterios.

En el Hospital "Roberto Gilbert Elizalde", los niños que acudieron durante el periodo mayo 2008 a febrero 2009 por cualquiera de los servicios de dicho hospital, y que fueron atendidos por cuadros faringoamigdalinos a repetición, con sospecha de fiebre reumática y que fueron incluidos dentro del estudio, tienen una edad promedio de 8 años que se correlaciona con la edad promedio que indica la literatura de esta enfermedad, ya que en el grupo de pacientes con diagnóstico de fiebre reumática mediante los criterios clínicos, la edad promedio fue de 10 años y en el grupo de pacientes con sospecha clínica y con exudado positivo fue de 7 años de edad. Además, los datos del estudio evidencian que no hay mayor variabilidad en la incidencia de acuerdo al género, puesto que solo en un grupo etario, adolescentes, se observó una relación 2:1, mientras que en los demás grupos hubo una relación 1:1.

El presente estudio, demostró que hay escasa correlación entre las pruebas de laboratorio ASTO, PCR y FR versus, la *prueba de oro* en el diagnóstico clínico de fiebre reumática, a través de las tablas de contingencia aplicadas. Así se demuestra; que el ASTO tiene una mayor sensibilidad y especificidad

que el PCR y FR, dentro de los valores de laboratorios, pero este pierde valor diagnóstico al correlacionarlo con los criterios de Jones, porque hay pacientes que teniendo evidencia clínica de enfermedad no tienen alterado ASTO; siendo estos Falsos Negativos, al igual que hay pacientes que teniendo alterado ASTO no presentan enfermedad; siendo considerados estos como Falsos positivos. Descartando, la hipótesis de que el VPP (Valor Predictivo Positivo) del ASTO era $>$ o igual a 80%, porque en el estudio presentado, en la población estudiada, el VPP fue de 77% no se cumple la expectativa de los investigadores.^(21,25)

Se registro bajo nivel de sensibilidad y especificidad en las pruebas de laboratorios, siendo el ASTO el más recomendado de estas pruebas como método de investigación de la enfermedad, pese a no tener una sensibilidad importante para ser considerado una alternativa diagnóstica. Todo ello confirma la necesidad de aplicar criterios clínicos para el diagnóstico de la enfermedad, ya que los valores de laboratorio no son lo suficientemente sensibles para detectar pacientes que tengan la enfermedad.^(23,24)

Tomando a consideración, que el método diagnóstico para fiebre reumática son los Criterios de Jones, de los cuales hay que cumplir 2 mayores y/o 1 criterio menor, o 1 criterio mayor más 2 criterios menores, se ha encontrado en el Grupo con diagnóstico de Fiebre reumática mayor frecuencia de Carditis, seguida de Poliartritis migratoria, Corea, Eritema Marginado y nódulos subcutáneos, respectivamente; esto en cuanto a criterios mayores, mientras que el más frecuente de los criterios menores es la fiebre y el menos frecuente es antecedentes de Fiebre reumática diagnosticada previamente.

Bibliografía:

1. Wedum BG. Rheumatic fever in school children in Denver, Colorado. Public Health Rep 2000; 96: 157-64.
2. Cardona Castro Nora María MD. Detección de títulos de Antiestreptolisina O (AELO) en una población pediátrica y rural. *Instituto Colombiano de Medicina Tropical. Medellín, Colombia 2005 Vol 6,1.21- 22*
3. Rimoin AW, et al. Arch Dis Child. Normas para la detección de faringitis estreptocócica con alta especificidad pero baja sensibilidad 2005;90(10):1066-70
4. Merino R., II Spanish Congress on Pediatric Rheumatology. An Esp Pediatr 2006; 52: 78-99
5. Meza Rodriguez. COMPORTAMIENTO DEL ESTREPTOCO "B" HEMOLITICO DEL GRUPO "A" EN NIÑOS DE 5 – 15 AÑOS PORTADORES SANOS DE LA ESCUELA "LA SALLE" Y DETERMINACIÓN DE FIEBRE REUMÁTICA. AGOSTO–OCTUBRE 2003, MARZO 2004, 2005;18:197-206
6. Bisno A, Chairman, Michael A. Gerber, Jack M. Gwaltney, Jr., Edward L. Kaplan, and Richard H. Schwartz. Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: A Practice Guideline. *Clinical Infectious diseases* 1997;25:574–83
7. Campovono Rossanna. Problemas de Resistencia en Streptococos Rev Chil infect (2002); 19 (Supl.2); 107 – 110.
8. Sad Larcher José; COLONIZACION POR ESTREPTOCOCO BETA HEMOLITICO DEL GRUPO B DURANTE EL EMBARAZO Y PREVENCION DE ENFERMEDAD NEONATAL, *Medicina (Buenos Aires)* 2005; 65: 201-206
9. Freire González, Mercedes. Análisis en las enfermedades reumáticas Guías Clínicas 2006; 1 (17)
10. Mirkinson L. The diagnosis of Rheumatic Fever. *Ped Rev.* 2000; 19:310-1.

11. Alsaeid K, Majeed HA. Acute rheumatic fever: Diagnosis and treatment. *Ped Annals*. 2000; 27:295-300.
12. Guzman-Cottrill JA, Jaggi P, Shulman ST. Acute rheumatic fever: Clinical aspects and insights into pathogenesis and prevention. *Clin and Applied Immunol Reviews*. 2004; 4:263-76.
13. López de Ullibarri Galparsoro I., Pita Fernández, S.; Metodología de la Investigación. CURVAS DE ROC; CAD ATEN PRIMARIA; 1998; 5(4): 229-235
14. Gutierrez Villafuerte César; EVALUACION DE LA VALIDEZ DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS; Sección de Epidemiología y Estadística. Facultad de Medicina-UNMSM. Lima, Marzo de 2006 2007;18:89-102
15. Pita Fernández, S., Pértegas Díaz, S.; PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD; Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario-Universitario Juan Canalejo. A Coruña (España); Cad Aten Primaria 2003; 10: 120-124.
16. Aguilar Claudia, Meléndez B. Jorge Humberto ; Protocolo para el abordaje de niños con fiebre reumática; Honduras Pediátrica - Volumen 24 Número 2 Mayo, Junio, Julio, Agosto -2004
17. *Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 2001 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. JAMA. 2001 Oct 21;268(15):2069-73.*
18. Galperin C, Leung P, Gershwin E. Molecular biology of autoantigens in rheumatic diseases. *Clinical Immunology and the rheumatologist, Rheumatic Disease Clinics of North America* 2000 (Feb); 22(1):175-183.
19. Bisno AL, Gerber MA. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:113-125
20. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of Pharyngitis Caused by Group A Streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(3):571-80.

21. Gerber, MD. Diagnosis and Treatment of Pharyngitis in Children. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52:729-747.
22. FR Carapetis. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases. WHO/FCH/CAH/05-07, World Health Organization, Geneva (2004), pp.1-57 (http://www.who.int/adolescencehealth/publications/CHILD_HEALTH/DP/Topic_2/paper_1.htm) accessed June 17, 2006.
23. Chávez J, Miraval T, Segami I., ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN NIÑOS., *Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Reumatología, HERM, EsSALUD, Revista Peruana de Reumatología* : Volumen 6 N° 2, Año 2000 LIMA-PERU
24. Zaoutis T, Attia M, Gross R y Klein J, The Role of Group C and Group G Streptococci in Acute Pharyngitis in Children, *Clinical Microbiology and Infection* Ene 2004 10(1):37-40
25. Nava Zavala Arnulfo, Correlación entre concentraciones séricas de anti-estreptolisina O y proteína C reactiva *Rev Alergia Mex* 2007; 54(6) : 201-204