

# *El Rol de las Bacterias Anaerobias en la Amigdalitis*

*Itzhak Brook*

## **Introducción**

La amigdalitis o tonsilitis es una enfermedad muy común especialmente en niños y en adultos jóvenes. El diagnóstico de amigdalitis generalmente requiere que se tome en consideración la infección por el *Streptococcus pyogenes* del Grupo A (SGA) o estreptococo beta-hemolítico del grupo A.

Sin embargo, muchas otras bacterias, solas o en combinación, incluyendo el *Staphylococcus aureus*, y el *Haemophilus influenzae*, virus y otras causas infecciosas y no infecciosas también deben considerarse. El reconocer la etiología microbiana puede afectar la escogencia de la terapia apropiada y por tanto es muy importante para la recuperación rápida del paciente y la prevención de complicaciones.

El rol de las bacterias anaerobias en las amigdalitis es difícil de elucidar debido a que estos organismos están normalmente en la superficie de las amígdalas o tonsilas y la faringe como también en el núcleo de las amígdalas y adenoides de manera que los cultivos tomados directamente en estas áreas son difíciles de interpretar. Las bacterias anaerobias son parte de la flora faríngea normal y son capaces de interferir en el crecimiento *in vitro* del SGA así como de otros patógenos potenciales.

La posibilidad de los anaerobios en producir infecciones se observa en infecciones clínicas en sitios próximos a la amígdala como el absceso dentario, peri amigdalina, y retrofaringeo, adenitis cervical, otitis media crónica, sinusitis y mastoiditis.

Muchos de los bacilos anaerobios Gram negativos que se aíslan del núcleo de la amígdala pueden producir beta-lactamasa. Las cepas productoras de beta-lactamasa de *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* fueron aisladas de las amígdalas de 40% de los niños con amigdalitis no asociada al SGA y, en 80% de niños con amigdalitis recurrente asociada al SGA. La producción de beta-lactamasa tiene implicaciones importantes para el tratamiento antimicrobiano. Estos microorganismos pueden degradar a las penicilinas en el área de la infección protegiendo de este modo, no solo a estos microorganismos, como también a otros patógenos asociados que son sensibles a penicilina. Por esto la terapia con penicilina dirigida a patógenos susceptibles puede no ser efectiva en presencia de bacterias que producen beta-lactamasa (BPBL). Esto explica las fallas de la penicilina en la erradicación de la amigdalitis por SGA.

Las especies de anaerobios que han sido implicadas en las amigdalitis son la *Prevotella* y *Porphyromonas*, *Fusobacterium* y *Actinomices* spp. El posible papel de los anaerobios en los procesos inflamatorios agudos de las amígdalas está descrito en varios estudios clínicos y observaciones científicas; los anaerobios se han aislado de los núcleos de amígdalas de niños y adultos con infección recurrente tanto por SGA y no asociada a este y en absceso peri amigdalino y retrofaringeo en muchos casos sin bacteria aerobias, se han descrito en infecciones anaeróbicas como la angina de Vincent, el aislamiento de bacterias encapsuladas pigmentadas como *Prevotella* y *Porphyromonas* sp en inflamaciones agudas de amígdalas, y la respuesta a los antibióticos en pacientes con amigdalitis no asociada al SGA. Otra prueba que demuestra el rol de los anaerobios en la amigdalitis es la demostración de una respuesta inmune intermedia a la *Prevotella* en pacientes con amigdalitis no asociada al SGA recurrente y, la positividad de respuesta inmune a *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium nucleatum* en pacientes en recuperación después de celulitis o absceso peri amigdalino, infección por mononucleosis y amigdalitis aguda asociada o no al SGA.

Esta revisión presenta la información que demuestra la importancia potencial de las bacterias anaerobias en las amigdalitis.

#### **Los anaerobios como bacterias de interferencia**

La interferencia bacteriana puede jugar un papel importante en el mantenimiento de la flora normal en las membranas mucosas por la prevención de la colonización y consecuente invasión de las bacterias potencialmente patógenas. Este fenómeno es muy importante para la prevención de ciertas infecciones bacterianas. Bacterias anaeróbicas con capacidad de interferencia en el crecimiento *in vitro* del SGA son parte de la flora normal de la orofaringe.

Las amígdalas de niños con historia de amigdalitis recurrente por SGA contienen menos bacterias aerobias y aerobias con capacidad de interferencia con el SGA que aquellos sin historia de recurrencia. Esto también sugiere que la presencia de estas bacterias puede jugar un papel en la prevención de estas infecciones.

#### **Recuperación de anaerobios en los abscesos peri amigdalinos**

Muchos de los abscesos peri amigdalinos tienen etiología poli microbiana; el número promedio de aislamientos es de cinco (entre 1-10). Los organismos anaerobios predominantes en los abscesos peri amigdalinos son *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* y *Peptoestreptococo* spp; los organismos aerobios son el SGA, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. Los anaerobios pueden aislarse de los abscesos siempre que se utilicen técnicas apropiadas y el SGA se aísla solo en un tercio de los casos. Hansen estudio 153 aspirados de absceso peri amigdalino y aisló 151 cepas de bacilos anaerobios Gram negativos incluyendo *Bacteroides funduliformis*, bacilos fusiformes y *B. fragilis*. Hallander y cols. recobraron bacterias anaerobias en 26 de 30 pacientes estudiados.

Nosotros (Brook, Frazier y Thompson) evaluamos 34 aspirados de pús obtenidos de adultos y niños con absceso peri amigdalino para aerobios y anaerobios. Se hizo aislamiento de 107 bacterias - 58 anaerobias y 49 aerobias y facultativas. Se aislaron bacterias anaerobias en 6 pacientes (18%), aerobias y facultativas en 2 pacientes (6%) y flora mixta aerobia y anaerobia en 26 pacientes (76%).

Aislados únicos de bacterias se recobraron en 4 infecciones, dos de las cuales eran SGA y 2 eran bacterias anaerobias. Los tipos aislados predominantemente eran *Staphylococcus aureus* (6) bacilos anaerobios Gram negativos (21 incluyendo 15 casos de *Prevotella* y *Porphyromonas* pigmentadas) y *Peptoestreptococcus* spp (16) y SGA (10). Bacterias productoras de beta-lactamasa se aislaron de 13 (52%) de los 25 especímenes evaluados.

Numerosos estudios que han utilizado metodología adecuada han demostrado la etiología poli microbiana en el absceso peri amigdalino. El uso de antibióticos efectivos contra bacterias aerobias y anaerobias es un componente importante en el manejo del absceso peri amigdalino.

### **Recuperación de anaerobios del núcleo de amígdalas de pacientes con amigdalitis recurrente por SGA**

Brook y Foote utilizando métodos cuantitativos encontraron una flora aerobia y anaerobia similar en los núcleos de amígdalas de pacientes normales y con amigdalitis recurrente. Sin embargo el número de algunas especies y la concentración de bacterias era mayor en los niños con amigdalitis recurrente ( $10^4$ - $10^6$ /gram). Esto era mas cierto para las especies de *Prevotella* y *Porphyromonas* spp (anteriormente conocida como *Bacteroides melaninogenicus*).

Reilley y colaboradores en un estudio de 41 amígdalas aislaron bacterias anaerobias en todas ellas, en 76% de los especímenes encontraron crecimiento moderado a grande y 80% contenían más de una especie anaerobia. Esta proporción de recuperación de bacterias disminuía a 56% después de un curso de 10 días de metronidazol antes de la amigdalectomía. Se hizo una comparación entre la flora de las amigdalitis agudas y amígdalas “sanas”: más del 90% de ambos grupos hubo crecimiento de bacterias anaerobias, pero ellas estaban presentes en números significativos en 56% de los cultivos de amigdalitis aguda comparada con 24% en las amígdalas sanas. La *P. melaninogenica* fue el aerobio mas prevalente, estuvo presente en todos los especímenes que presentaron flora anaerobia y en 60% de estos los números de colonias eran elevados.

Brook, Yocum y Foote hicieron un resumen de todos los estudios de microbiología de los núcleos de amígdalas de niños con amigdalitis recurrentes por SGA que fueron operados y que se realizaron durante tres periodos con 50 pacientes en cada periodo: 1977-1978 (primer periodo), 1984-1985 (segundo periodo) y 1992-1993 (tercer periodo).

Se encontró flora mixta en todas las amígdalas con promedio de 8.1 organismos por amígdala (3.8 aerobios y 4.3 anaerobios). Los organismos predominantes en cada periodo fueron *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Peptoestreptococo*, *Prevotella* y *Porphyromonas* pigmentados y especies de *Fusobacterium*. No se encontraron cambios en estos hallazgos, solo el *Haemophilus influenzae* tipo b que aumento de 24% en el primer periodo a 76% en el segundo periodo ( $p<0.001$ ), una disminución a 12% en el periodo tres que se correlaciona con un incremento en al frecuencia de recuperación de *H. influenzae* no tipo b que aumentó de 4% a 10% en los periodos 1 y 2 y pasó a 64% en el periodo tres ( $p<0.0001$ ).

Tanto la recuperación de bacterias productoras de beta-lactamasa (BPBL) como el número de microorganismos por amígdala aumentó durante el tiempo. Las BPBL

específicamente se detectaron en 37 amígdalas (74%) durante el periodo 1, en 46 amígdalas (92%) en el periodo 2 y en 47 amígdalas (94%) en el periodo tres. Estos hallazgos nos indican la flora poli microbiana aerobia y anaerobia en las porciones profundas de las amígdalas de los niños con amigdalitis recurrente.

Reilly y cols confirmaron el hallazgo de flora poli microbiana incluyendo bacterias productoras de beta-lactamasa en el núcleo de las amígdalas.

La microbiología de la amigdalitis recurrente en niños es diferente a los adultos. Se hizo un estudio comparando la flora de amígdalas de niños y adultos operados con diagnóstico de amigdalitis recurrente. Se recobraron más bacterias por amígdala en adultos que en niños (10.2 por amígdala en adultos y 8.4 por amígdala en niños). La diferencia entre los dos grupos se relaciona a una mayor prevalencia en adultos de *Prevotella* y *Porphyromonas* (1.6/adulto a 0.8/ niños). Al contrario del SGA se encontró en 7 niños (28%) y solo en un adulto (4%). Se encontraron más bacterias productoras de beta-lactamasa en adultos que en niños. Esta diferencia en la flora puede estar asociado por el efecto de tantos años de antibiótico en el adulto y por los cambios en el tejido amigdalino que ocurren con el tiempo.

Se encontraron organismos aerobios y anaerobios similares en 22 adultos jóvenes (media de 23 años) que sufrían de amigdalitis crónica.

Debido a que el organismo conocido como responsable por la amigdalitis, el SGA fue raramente encontrado (solo en 9% de los pacientes) es posible que otros organismos incluyendo los anaerobios tengan un papel en la patogenia de la infección de amígdalas y contribuyan con la inflamación.

Estos estudios demuestran que las bacterias anaerobias predominan en el núcleo de las amígdalas en niños y adultos con amigdalitis recurrente por SGA.

### **Recuperación de anaerobios de núcleos de amígdalas de pacientes con amigdalitis recurrente no asociada al SGA**

Se evaluaron (Brook & Yocum) las amígdalas removidas quirúrgicamente de 20 niños con diagnóstico de amigdalitis recurrente por SGA y 20 niños con hipertrofia de amígdalas no asociadas al SGA. Se encontró flora poli microbiana aerobia y anaerobia similar de los núcleos de ambos grupos. Un promedio de 9.4 aislamientos por amígdala (3.75 aerobia y 5.6 anaerobia) en el grupo asociado al SGA y 8.8 aislamientos por amígdala (3.4 aerobia y 5.4 anaerobia) en el grupo no asociado a este estreptococo.

Bacterias productoras de beta-lactamasa (BPBL) se encontraron más frecuentemente en amigdalitis recurrentes asociadas al SGA - 32 aislamientos de 17 amígdalas (85% o 1.6/paciente) comparado con 17 aislamientos de 8 amígdalas (40% o 0.85/paciente) ( $p < 0.005$ ). Estas diferencias se relacionaban a una menor incidencia de cepas productoras de beta-lactamasa de *M. catarrhalis* y bacilos anaerobios Gram negativos en amígdalas hipertróficas después de infección no asociada al SGA. Estos hallazgos demuestran que aunque las BPBL se encuentran más frecuentemente en amígdalas inflamadas después de infección por SGA, ellas también pueden estar presentes en amígdalas hipertróficas, en secuencia a una amigdalitis no estreptocócica. Como muchas de estas bacterias aerobias y anaerobias son patógenos potenciales ellos juegan un papel en el proceso inflamatorio en las infecciones amigdalinas no estreptocócicas.

Kuhn y cols. realizaron cultivos cuantitativos por aerobios y anaerobios en núcleos de amígdalas de niños a los que se les realizó amigdalectomía electiva: seis pacientes con amigdalitis recurrente, nueve con amigdalitis recurrente e hipertrofia, y ocho con hipertrofia de amígdalas obstructiva.

Una flora mixta estaba presente en todas las amígdalas. La mayor cantidad de organismos por amígdala fue en el grupo con amigdalitis hipertrófica obstructiva (7.7 por amígdala) comparado con 6.3 por amígdala en el grupo con amigdalitis recurrente y 5.9 por amígdala en el grupo de hipertrofia de amígdala y amigdalitis recurrente.

Los organismos predominantes aeróbicos y facultativos fueron *H. influenza* (22 aislamientos), *Neisseria* sp (16 aislamientos), *S. aureus* (14 aislamientos) y *Eikenella corrodens* (14) y las bacterias anaerobias predominantes fueron *Fusobacterium* sp (8), *Bacteroides* sp (7) y *P. melaninogenica* (5).

Se encontró una mayor concentración de *S. aureus* y *H. influenzae* en las amígdalas hipertróficas, tanto asociada a amigdalitis recurrente como obstructivas cuando se compara con las amígdalas con amigdalitis recurrente, sin hipertrofia. Estos hallazgos sugieren la presencia de una mayor concentración de bacterias en las amígdalas hipertróficas con o sin inflamación. Se necesitan otros estudios para entender el efecto que una terapia selectiva antimicrobiana dirigida a estos microorganismos puede ofrecer como alternativa en el manejo de las tonsilas hipertróficas.

Otros anaerobios que pueden tener un papel en la infección de amígdalas son las especies de *Actinomyces*. Los *Actinomyces* han sido cultivados en exámenes orales de rutina y son parte de la flora normal de la boca. Para que se torne infecciosa se requiere que haya lesión en la mucosa oral. La presentación clínica más frecuente para la infección cervicofacial por *Actinomyces* es una masa crónica, de crecimiento progresivo generalmente en relación con la glándula submandibular y después de una extracción dentaria o trauma. En varios reportes se ha consignado la presencia de *Actinomyces* en el tejido de la amígdala. Estos estudios demuestran que las bacterias anaerobias predominan en los núcleos de las amígdalas de pacientes con amigdalitis hipertrófica recurrente no asociada al SGA y que pueden responder a una terapéutica dirigida.

#### **Aumento de aislamiento de *Prevotella* encapsulada pigmentada y *Porphyromonas* sp de amígdalas inflamadas**

Uno de los mecanismos de virulencia de los bacilos anaerobios Gram negativos es el encapsulamiento. Dos estudios han reportado la importancia de los organismos anaerobios encapsulados en las infecciones de las amígdalas y del tracto respiratorio.

Se estudió la presencia de *Prevotella* y *Porphyromonas* pigmentadas encapsuladas y formadoras de absceso en 25 niños con amigdalitis aguda y en 23 niños sin inflamación amigdalina - grupo control.

La *Prevotella* y *Porphyromona* pigmentada encapsulada se encontraron en 23 de los 25 niños con amigdalitis aguda y solo en 5 de los 25 niños del grupo control ( $p > 0.0001$ ).

Este hallazgo sugiere la posibilidad de un papel patógeno de la *Prevotella* y *Porphyromonas* en las infecciones amigdalinas agudas y indican la importancia del encapsulamiento en la patogénesis de la infección. El poder recobrar un gran número de organismos anaeróbicos encapsulados en pacientes con infecciones oro facial agudo y crónico da mayor soporte al rol patógeno de estos microorganismos.

### **Sinergia entre los anaerobios y el SGA**

El potencial para un sinergismo entre el SGA y 11 microorganismos comúnmente asociados que se aíslan frecuentemente de las infecciones de las amígdalas fue evaluado en un modelo animal. Se midió la sinergia midiendo el aumento relativo de las unidades formadoras de colonias del SGA y cada uno de los 11 microorganismos que produjo absceso en ratas.

De las 11 combinaciones de SGA y aerobios y anaerobios, el *S. pyogenes* del Grupo A estuvo aumentado en 10 casos. Otros microorganismos que también aumentaron fueron el *S. aureus*, *H. influenzae* tipo b, *Klebsiella pneumoniae*, *P. melaninogenica* y *B. fragilis*.

Estos hallazgos confirman el aumento simbiótico mutuo que permite el crecimiento de SGA en presencia de otros microorganismos aerobios y anaerobios. Es posible que este sinergismo exista también en pacientes con amigdalitis donde estos mismos organismos se pueden aislar de los núcleos de las amígdalas.

### **La respuesta a antibióticos, efectiva contra los aerobios en pacientes con mononucleosis infecciosa y amigdalitis no asociada al SGA**

Varios estudios en donde se administró metronidazol a pacientes con mononucleosis infecciosa dan soporte al rol de los anaerobios en las amigdalitis.

El metronidazol alivió los síntomas clínicos de la hipertrofia de las amígdalas y disminuyó el periodo de la fiebre. El metronidazol no tiene ninguna actividad antimicrobiana contra bacterias aeróbicas y solo es efectivo contra anaerobios. El mecanismo de acción en los casos referidos podría ser por la supresión de la flora anaerobia bucal que puede contribuir al proceso inflamatorio inducido por el virus Epstein-Barr. Esta explicación encuentra base por el aumento en la recuperación de *P. intermedia* y *F. nucleatum* durante las fases agudas de la mononucleosis.

Brook y Gober evaluaron la eficacia de la terapia antibiótica con metronidazol en el manejo de episodios agudos de amigdalitis no asociada al SGA.

Cuarenta niños con esta infección se incluyeron en un análisis retrospectivo: 20 niños fueron tratados con metronidazol por 10 días y 20 no recibieron ninguna terapia. La eficacia del tratamiento fue evaluada por su habilidad para aliviar los síntomas de infección aguda. Cuando comparado con el grupo que no recibió tratamiento, el grupo que recibió metronidazol tuvo una reducción significativa en la fiebre y dolor de garganta, un día después del inicio del tratamiento, una reducción significativa de la fiebre, hiperemia de faringe y dolor de garganta en 2 días y disminución de la hiperemia faringea y amigdalina al tercer día. Este estudio ilustra que el metronidazol fue más eficaz que no recibir terapia alguna para disminuir los signos y síntomas de episodios agudos no asociados al SGA. Sin embargo, puesto que el estudio no fue randomizado o doble-ciego, la conclusión de que el metronidazol puede ser más eficaz que no dar ninguna terapia no está basado en la evidencia y no debe cambiar las guías de tratamiento de infecciones

de amígdalas no asociadas al SGA. Estos hallazgos deben ser precursores de trabajos prospectivos, doble ciego para evaluar el uso de antibióticos efectivos contra bacterias anaerobias en el tratamiento de amigdalitis no asociada al SGA. La mejoría de las condiciones clínicas de pacientes con mononucleosis y amigdalitis no estreptocócica da soporte al rol potencial de los anaerobios en estos tipos de amigdalitis.

### **Respuesta inmune a los anaerobios**

Una serie de estudios han demostrado una respuesta inmune a *F. nucleatum* y *P. intermedia*, 6-7 semanas después de un episodio de amigdalitis aguda.

El papel de tres organismos de la flora oral (*Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) fue investigada en 31 niños con amigdalitis recurrentes no asociado al SGA. Los títulos de anticuerpo a los tres organismos fue medido por inmunoensayo ligado a enzimas (Test de ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*) en 31 pacientes y en 32 pacientes de control que no habían sufrido amigdalitis recurrente. Ninguno de los individuos en cada grupo tenía enfermedad periodontal ni dental. Se encontraron niveles de anticuerpo elevados para *P. intermedia* en el grupo de estudio en relación al grupo control (mediana 91.0 contra 72.5;  $p=0.02$ ).

Los niveles elevados de anticuerpo contra *P. intermedia* que es un patógeno oral conocido que también puede aislarse de amígdalas con infección recurrente sugiere el rol de patógeno de este organismo en la amigdalitis recurrente.

El aumento en el número de varios tipos de bacterias aeróbicas y anaerobias durante las amigdalitis agudas y el aumento de los anticuerpos contra *F. nucleatum* y *P. intermedia* que son patógenos orales conocidos puede sugerir la posibilidad de que sean patógenos en las amigdalitis recurrentes no asociadas al SGA, celulitis peri amigdalina o absceso, mononucleosis infecciosa y amigdalitis por SGA.

### **Conclusión**

Los datos dan base al papel potencialmente patogénico de los anaerobios en las amigdalitis y incluyen la predominancia de bacterias anaerobias en los abscesos amigdalinos y retrofaringeos; el núcleo de las amígdalas de los niños con amigdalitis recurrente por SGA y no asociado a este; el aislamiento de *Prevotella* y *Porphyromonas* spp encapsuladas y pigmentadas en amígdalas inflamadas. Otro hallazgo que sugiere esta conclusión es a) la sinergia *in vivo* entre anaerobios y el SGA, b) la respuesta a antibióticos efectivos contra anaerobios en pacientes con mononucleosis infecciosa y c) la respuesta inmune contra los anaerobios en pacientes con amigdalitis no estreptocócica y estreptocócica.

Aunque se requieren más estudios, estos hallazgos dan base a la patogenicidad de los bacilos anaerobios Gram negativos en las amigdalitis. Se necesitan más estudios para evaluar el uso de antibióticos efectivos contra bacterias anaerobias en el tratamiento de las amigdalitis no estreptocócicas.

**Lecturas recomendadas**

1. Hansen A. Nogle undersøgelser over gram-negative aerobe ikke-sporedannende bakterier isolerede fra peritonsillære abscesser hos mennesker. Copenhagen, Ejnar Munksgaard, 1950.
2. Hallander HO, Floodstrom A, Holmberg K. Influence of the collection and transport of specimens on the recovery of bacteria from peritonsillar abscesses. *J. Clin. Microbiol.* 2 (1975) 504-509.
3. Brook I, Frazier EH, Thompson DH. Aerobic and anaerobic microbiology of peritonsillar abscess. *Laryngoscope* 101 (1991) 289-292.
4. Brook I, Foote PA Jr. Microbiology of "normal" tonsils. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 99 (1990) 980-983.
5. Reilly S, Timmis P, Beeden AG, Willis AT. Possible role of the anaerobe in tonsillitis. *J. Clin. Pathol.* 34 (1981) 542-547.
6. Brook I, Yocum P, Foote PA. Changes in the core tonsillitis bacteriology of recurrent tonsillitis. *Clin. Infect. Dis.* 21 (1995) 171-176.
7. Brook I, Foote PA. Comparison of the microbiology of recurrent tonsillitis between children and adults. *Laryngoscope* 93 (1986) 1385-1388.
8. Brook I, Yocum P. Comparison of the microbiology of group a streptococcal and non-Group a streptococcal tonsillitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 97 (1988) 243-246.
9. Kuhn JJ, Brook I, Waters CL, Church LW, Bianchi DA, Thompson DH. Quantitative bacteriology of tonsils removed from children with tonsillitis hypertrophy and recurrent tonsillitis with and without hypertrophy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 104 (1995) 646-652.
10. Brook I, Gober AE. Treatment of non-streptococcus tonsillitis with metronidazole. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol* 69 (2005)65-68.
11. Brook I. The role of anaerobic bacteria in tonsillitis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngology* 69 (2005) 9-19.