

7

PAPEL DEL ESTREPTOCOCO BETA HEMOLITICO DEL GRUPO A EN NIÑOS CON AMIGDALOFARINGITIS CRONICA RECURRENTE

- * María Antonieta Pérez de G.
- ** Gloria Isabel Mejía de R.
- *** Jorge Mejía,
- **** Hugo Trujillo

Corporación para Investigaciones Biológicas,
Hospital Pablo Tobón Uribe y Servicio Médico de
Bienestar Universitario U.P.B., Medellín.

RESUMEN

Se estudiaron durante 6 meses 50 pacientes de 2 a 19 años de edad con amigdalitis crónica recurrente. Predominó en escolares y se asoció significativamente a hipereactividad de vías aéreas. Durante el período de observación, 27 pacientes presentaron 38 episodios de amigdalofaringitis aguda, de los cuales 7(25.9%) fueron por Estreptococo b hemolítico del grupo A, prevalencia similar a la encontrada en casos sin antecedentes de amigdalofaringitis crónica. La aplicación mensual de Benzetacll por 6 meses, previamente al estudio, no disminuyó significativamente la incidencia de episodios de amigdalofaringitis estreptocócica.

PALABRAS CLAVES: Estreptococo b hemolítico del grupo A. Amigdalitis crónica recurrente.

- * Médico pediatra. Servicio Médico Bienestar Universitario U.P.B.
- ** Licenciada en Bacteriología. Investigadora asociada del CIB.
- *** Médico Pediatra. Hospital Pablo Tobón Uribe.
- **** Investigador de la CIB. Profesor de Pediatría de la U.P.B., Pediatra del HPTU. Para solicitar copia de este artículo dirigirse al A.A 73-78, Medellín.

SUMMARY

Fifty children with chronic recurrent tonsillopharyngitis (CRT) were followed during a period of 6 months. Most of them were preschool children. There was a significant association of CRT with respiratory hiperreactivity. Twenty seven patients had 38 episodes of acute tonsillopharyngitis, 7(25.9%) due to Streptococcus b hemolytic group A; similar to patients with to- antecedent of CRT. Monthly Injections of Benzetaclil during 6 months previous to this study did not prevent episodes of acute streptococcal tonsillopharyngitis.

KEY WORDS: Streptococcus b hemolytic group A, Chronic recurrent tonsillopharyngitis.

INTRODUCCION

La amigdalofaringitis crónica (AFC) con múltiples episodios agudos a repetición es motivo relativamente frecuente de consulta, especialmente a nivel de atención terciaria, donde acuden en solicitud de amigdalectomía; o a nivel de consulta pediátrica y de adolescentes.

Un número apreciable de estos pacientes tiene como tratamiento previo la aplicación mensual de una inyección de penicilina benzatínica por 6 o más meses. Esta prescripción tiene como base la opinión de que la mayoría de estos episodios agudos repetitivos son producidos por bacterias, entre ellas el estreptococo beta hemolítico del grupo A (EBHA).

Esta investigación, cuyos resultados presentamos a continuación, la planeamos con el fin de observar la prevalencia de episodios de amigdalofaringitis agudas (AFA) por EBHA en niños y adolescentes que consultan por AFC. Además, estudiar sus características clínicas, epidemiológicas, de laboratorio y su correlación con alergia respiratoria.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 50 pacientes entre 2 y 19 años de edad, con historia de AFC con más de 4 episodios anuales de AFA y se observaron durante un período de 6 meses.

El estudio se desarrolló entre Abril de 1987 y Marzo de 1988, en el Laboratorio de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) y con pacientes de la consulta externa pediátrica del Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) y del Servicio Médico de Bienestar Universitario de la U.P.B.

A todos los pacientes se les hizo una historia clínica y se investigaron los siguientes antecedentes: Fiebre muy alta con los episodios de AFA, rinitis persistente, asma, tos crónica, fiebre muy alta de 1 o 2 días de duración sin

causa aparente, grado de hipertrofia de amígdalas, amigdalectomía previa y tratamientos previos con penicilina benzatínica u otros antibióticos. La hipertrofia de las amígdalas se clasificó en grados I, II, III y IV, según sobresalieran de los pilares anteriores 1, 2, 3 cm. o se juntaran en la línea media, grado IV (1).

A cada paciente se le tomó un hisopado faríngeo al inicio del estudio para cultivo en agar sangre y se indagó sobre la presencia de fiebre, dolor de garganta, rinitis, tos, tratamientos recibidos, especialmente antibióticos previos y se le advertía que durante el estudio debía abstenerse de recibir antibióticos que no fueran prescritos por los investigadores.

Además se tomó una muestra de moco nasal para recuento de eosinófilos. Si el paciente presentaba un cuadro de AFA al momento del examen, se sangraba para leucograma y Monotest. Si el cultivo era positivo para EBHA, se practicaban antistreptolisinas O (AELO) inicial y a las 3 semanas y se instituía el tratamiento correspondiente.

A cada paciente se le practicó control bacteriológico y clínico mensual y en caso de tener un cuadro agudo en el intervalo de los controles, se le pidió que se presentara al consultorio, sin tomar antibióticos, para frotis de garganta y leucograma.

A algunos pacientes con AFA pero con cultivo negativo para EBHA se les hizo un Gram del exudado para observar la presencia de la asociación fusoespirilar o de otras bacterias que pudieran tener significado etiológico.

Las muestras de garganta se sembraron en agar sangre con sangre de cordero al 5%, se incubaron a 37° centígrados en atmósfera de CO₂ por 18 a 24 horas, y los cultivos con aislamientos positivos para estreptococo beta hemolítico se clasificaban mediante sen-

sibilidad a la Bacitracina* para el grupo A, con Phadebact Streptococcus Test** y Streptokit*** para los grupos A,B,C,F, y G. Se hizo sensibilidad de cada cepa aislada de EBHA a la penicilina por el método de Kirby Bauer (1), concentración inhibitoria mínima (CIM) (2), y concentración bactericida mínima (CBM) (2).

RESULTADOS

Características clínicas de los 50 niños que iniciaron el estudio

Cincuenta niños fueron admitidos al estudio. Tres lo abandonaron: 2 al segundo mes y 1 al cuarto mes de seguimiento.

En el cuadro No. 1 podemos observar que la AFC predominó en preescolares y en el sexo masculino, lo cual se debe a las características de la población estudiada.

EDAD	SEXO		TOTAL
	MASC.	FEM.	
2 a 7 años	20	8	28
8 a 12 años	13	5	18
Mayor de 13 años	1	3	4
Total	34	16	50

Encontramos una asociación elevada de AFC con manifestaciones de tipo alérgico o de hiperreactividad de vías aéreas, tales como historia de tos prolongada, rinitis alérgi-

ca, eosinofilia en moco nasal y en sangre, bronquitis a repetición, asma y con dos síntomas que consideramos relacionados con atopia como son la fiebre muy alta asociada con AFA y fiebre de uno o dos días muy alta sin causa aparente (cuadro No. 2). Se asociaron en forma significativa con AFC la presencia de fiebre muy alta, fiebre sin causa aparente y tos prolongada.

Tipo de antecedente	No.pac.	asociación P
Episodios de fiebre muy alta con las AFA	48	p < 0.001
Episodios de fiebre alta sin causa aparente	35	p < 0.01
Historia de tos prolongada	32	p < 0.05
Historia de rinitis persistente	27	p > 0.05
Eosinofilia en sangre (con base en la media de 300 por mm ³)	10	p > 0.05
Eosinófilos nasales aumentados (mayor de 10%)	6	p > 0.05
Bronquitis a repetición	10	p > 0.05
Asma	7	p > 0.05

* BBL. Taxo A BBL Laboratories P.O Box 2,3. Cockeyville, Ma. 21030 USA.

** Pharmacia Diagnostics 880 Centennial Ave. Piscataway, New Jersey 08854 USA.

*** Bio Merieux Slide Streptokit Ref. 588811.

En cuanto al grado de hipertrofia de las amígdalas observamos que 15 (31.9%) de los pacientes tenían hipertrofia grado I, 13 (27.6%), grado II, 13 (27.6%) grado III y 6 (12.7%), grado IV (3). Las diferencias observadas no son estadísticamente significativas ($P > 0.05$ de acuerdo con la prueba de X^2).

En la consulta inicial de estos niños, encontramos que 15 tenían AFA, 4 por EBHA, 2 que eran asintomáticos tuvieron cultivos positivos con elevación significativa de AELO.

Características de 47 niños que terminaron los 6 meses de observación clínica y de laboratorio

Ningún paciente pasó los meses de control sin alguna queja en orofaringe, en vías respiratorias superiores o inferiores. En el cuadro No. 3 podemos ver que 27 pacientes (57.4%) presentaron 38 episodios de AFA, de los cuales 7 (25.9%) fueron por EBHA. Las gripas fueron más frecuentes (58 episodios). Hubo algunos casos de otitis media aguda y de fiebres virales. Diecinueve pacientes presentaron un sólo episodio de amigdalofaringitis durante el período de observación; seis, 2 episodios y dos 3 ó más episodios. De los 7 pacientes con AFA por EBHA, uno tuvo 2 episodios (cuadro No. 3). Treinta pacientes

Cuadro No. 3: Episodios agudos respiratorios altos observados en la consulta durante 6 meses en 47 niños con amigdalofaringitis crónica

Tipo episodio	No. de episodios	No. pacientes con aislamiento de EBHA	No. de pacientes	pacientes con		3 ó más
				1 episodio	2 episodios	
Amigdalofaringitis aguda	38	7(25.9%)	27(57.4%)	19	6	2
Cuadro gripal	58		26(55.3%)	7	6	13
Fiebre viral	6		6	6	0	0
Otitis	4		4	4	0	0

* Se esperaba que los episodios de AFA fueran 2 ó más por paciente. De acuerdo con el resultado se observó que la mayoría sólo tuvieron un episodio. Esta diferencia es estadísticamente significativa (en base a $X^2 p < 0.01$).

Cuadro No. 4: Frecuencia de amigdalofaringitis aguda (AFA) y de aislamiento de estreptococo Beta Hemolítico del grupo A (EBHA) en 41 niños

	Número de Pacientes	Frecuencia de episodios de AFA				Número de aislamiento de EBHA			
		0 (ninguno)	1 episodio	2 episodios	3 ó más	0	1	2	3
GRUPO A *	30	11(36.6%)	11(36.6%)	6(20%)	2(6.6%)	19(63.3%)	5(16.6%)	5(16.6%)	1(3.3%)
GRUPO B **	11	0	6(54.5%)	3(27.2%)	2(18.1%)	7(63.6%)	3(27.2%)	1(9.0%)	0

* Pacientes que siguieron el protocolo estrictamente

** Pacientes que recibieron antioterapia por fuera del estudio

(cuadro No. 4) siguieron el protocolo estrictamente y no recibieron antibióticos por fuera del estudio (grupo A). Once (grupo B) recibieron antibioterapia por fuera del estudio, para AFA de causa indeterminada. Los 6 faltantes del cuadro recibieron antibióticos por otras causas: 4 por otitis y 2 por bronquitis.

El grupo B presentó mayor frecuencia de AFA que el A, pero la frecuencia de aislamiento de EBHA fué similar en ambos grupos.

De los 47 pacientes, 15 habían recibido Benzetacil mensual por 6 o más meses inmediatamente antes de haber sido admitidos al estudio; de ellos, 4 tuvieron AFA por EBHA durante los 6 meses de observación. En otros 15 que no recibieron Benzetacil previo, 2 casos presentaron episodios de AFA por EBHA. Hecha la prueba de T de Student, se encontró que no había diferencia estadísticamente significativa, ya que T fue = a 0.92, siendo $p > 0.05$. (Ver cuadro No. 5)

Cuadro No. 5: Benzetacil previo y aislamiento de EBHA durante los 6 meses de observación en 47 pacientes con amigdalofaringitis crónica

BENZETACIL	No. de pacientes	AFA POR EBHA No.	P
Tratamiento con Benzetacil por 6 meses	15	4	$p > 0.05$
No Tratamiento Benzetacil	15	2	

Tres pacientes habían sido amigdalectomizados previamente a la investigación. Uno abandonó el estudio, otro tuvo faringitis aguda por tres veces con cultivos negativos para EBHA, y el tercero tuvo una faringitis aguda con cultivo positivo para EBHA. Ocho pacientes fueron amigdalectomizados durante el estudio entre uno y dos meses des-

pues de su admisión. Dos presentaron faringitis, uno por EBHA, posterior a su amigdalectomía. Los pacientes amigdalectomizados presentaron significativamente ($p < 0.05$) menos episodios de faringitis aguda que los no operados. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a la positividad de los cultivos para EBHA.

Se practicaron 340 cultivos de garganta en los 47 pacientes durante los 6 meses de observación, con un promedio de 7.2 cultivos por paciente. Treinta y tres cultivos (9.7%) fueron positivos para EBHA. Ocho (24.2%) correspondieron a los 7 pacientes con AFA. Veinticinco (75.8%) a pacientes asintomáticos. Analizando los 33 cultivos positivos para EBHA observamos que 9 tenían de 10 a 20 colonias, 13 de 20 a 50 colonias y 11 más de 100 colonias.

A 23 cepas de EBHA se les practicó sensibilidad a la penicilina por los métodos de Kirby Bauer y CIM. A 5 de ellas se les practicó CBM. A dos Kirby Bauer para eritromicina. Todas presentaron un halo de inhibición a la penicilina entre 27 y 34 mm. La CIM de penicilina fue de 0.12 mcg/ml. en 12 cepas y de 0.12 a 0.25 mcg/ml. en 11 cepas. En 5 en las cuales se practicó la CBM de penicilina ésta fue igual a la CIM, no observándose tolerancia. Las dos cepas que se estudiaron para eritromicina presentaron halos de 23 y 24 mm. respectivamente. Estos resultados demuestran que todas las cepas EBHA estudiadas eran sensibles a la penicilina y eritromicina.

Sólo a 12 pacientes con cultivos positivos para EBHA se les practicó AELO. Cinco tenían AFA y 7 eran asintomáticos. Hubo elevación significativa (más de 3 diluciones) en 7 (58.3%), de los cuales 6 (85.7%) eran asintomáticos y uno tenía AFA. No hubo correlación directa entre el aumento de los títulos y un número elevado de colonias de EBHA en los cultivos.

En 30 cultivos se aislaron EBH de otros grupos diferentes al A: 4 del grupo B, 25 del G y 1 del F. Ninguno del grupo C. 4 pacientes tuvieron AFA: 1 por grupo B y 3 por grupo G.

En 20 pacientes con AFA el monotest fue negativo.

COMENTARIOS

En el estudio se encontró que la AFC fue más frecuente en el grupo de preescolares tal como se describe en la literatura (4,5).

La causa de la AFC y sus episodios de AFA a repetición no está definida. La opinión dominante la atribuye al EBHA (6) y en esto se basan algunos médicos para tratarla con Benzetacil mensual por 6 meses. En este estudio no se encontró base para esta hipótesis, pues solamente el 25.9% de las AFA que presentaron los pacientes durante los 6 meses de seguimiento fueron por EBHA, cifra similar a la hallada en niños con AFA sin antecedentes de AFC (7). Más bien predominaron los episodios de faringitis gripal.

La asociación significativa entre AFC e hiperreactividad de vías aéreas en los casos analizados sugiere que la atopia sea un factor etiológico coadyuvante que podría actuar conjuntamente con una infección viral tal como se ha descrito a nivel bronquial (8). Recientemente se ha propuesto que el virus de Epstein-Barr puede producir AFC con episodios de AFA recurrente (9) y que además puede desencadenar atopia en las vías respiratorias (10).

Solamente el 12.7% de los pacientes presentaron hipertrofia grado IV de las amígdalas. La mayoría eran pequeñas, grado I (31.9%) y II (27.6%).

En realidad no hay manera cierta de demostrar por la observación directa si las amígdalas están crónicamente enfermas. Ni la consistencia, ni el tamaño de las amígdalas, ni la presencia de material caseoso en las criptas indican inflamación crónica (6).

No se encontró que la aplicación mensual por 6 meses de Benzetacil previo al estudio disminuyera significativamente la incidencia de episodios de AFA por EBHA en los niños estudiados con AFC. En la literatura no se

encuentra que esta práctica se recomiende y pensamos que lo más aconsejable, ante un episodio de AFA, es comprobar su posible etiología estreptocócica por el cultivo de un frotis de garganta, y/o por las más recientes pruebas rápidas de detección antigénica; y ante la falta de estos métodos por el cuadro clínico (4).

Los pacientes amigdalectomizados presentaron significativamente menos episodios de AFA que los no operados. Paradise (11) tuvo la misma experiencia en el primer año de observación de un grupo de 187 niños, de los cuales 95 fueron amigdalectomizados y 94 fue el grupo control. Sin embargo en el segundo año, la diferencia desapareció entre los dos grupos, lo cual significa que la evolución natural de la AFC con episodios agudos recurrentes es a la curación espontánea.

Los 33 cultivos positivos para EBHA de pacientes con AFA o sin ella, presentaron 10 o más colonias, número aceptado como indicador de infección (4,12,13). Los AELO se elevaron en ambos grupos, más en los asintomáticos. Nos llama la atención la alta frecuencia de infecciones asintomáticas, lo cual explica la experiencia clínica de casos de fiebre reumática sin el antecedente de franca AFA (5).

No se encontró ninguna cepa de EBHA resistente ni tolerante a la penicilina, tal como está informado en la literatura (14,15). Sólo hubo una falla de curación bacteriológica con eritromicina oral. En estudios anteriores hechos por los investigadores (16) se ha observado una falla bacteriológica del 5% o menos, en contraste con reportes de hasta el 25% (5,15), algunos de los cuales lo atribuyen a protección del EBHA por las betalactamasas de la flora de la garganta (12,18,19), hipótesis no comprobada aún (20).

El papel de los otros tipos de estreptococos b hemolíticos diferentes al A, como causante de AFA es discutido (21,22) y de todas maneras no se asocian a fiebre reumática (23). Su prevalencia varía con el tiempo. En

este estudio predominó el grupo G. En una experiencia anterior el C (7). El grupo B ha sido el menos prevalente entre nosotros. (Ver cuadro No. 6)

de episodios de AFA por EBHA durante el período de observación.

- No se encontró ninguna cepa de EBHA resistente o tolerante a la penicilina.

Cuadro No. 6 : aislamiento de estreptococo beta hemolítico del grupo A durante 4 años de estudio*

AÑOS	EBHA		Total pacientes
	No.	%	
OCTUBRE 1978- MAYO 1979	26	12.3%	212
OCTUBRE 1979- JUNIO 1980	32	18.7%	171
JUNIO 1980- SEPTIEMBRE 1981	43	16.8%	256
MAYO 1982- SEPTIEMBRE 1983	61	27.7%	221

* Pérez, Trujillo. Estudio clínico de las amigdalofaringitis agudas. Medicina U.P.B. 1986, 5: 87,96.

El Monotest fue negativo, lo que era de esperar, porque no es un método específico para detectar infección crónica por el virus de Epstein-Barr. Para el caso es preferible medir anticuerpos contra el antígeno temprano y contra la cápside del virus (9).

Las principales conclusiones del presente estudio fueron:

- La prevalencia de episodios de AFA por EBHA (25.9%) en niños con AFC, fue similar al observado en niños sin antecedentes de AFC.
- La hiperreactividad de las vías aéreas se asoció significativamente al diagnóstico de AFC.
- No se encontró que la aplicación mensual de Benzetacil previa al estudio disminuyera significativamente la incidencia

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. William Mejía Vargas, por su asesoría en el estudio estadístico de los resultados. Al personal médico y de enfermería de Blesnar Universitario de la U.P.B. por su colaboración en el manejo de algunos de los pacientes. A la señorita Lucero Castrillón, Bacterióloga, por su trabajo de laboratorio.

REFERENCIAS

- Comunicación personal del Dr. Eliseo Echeverri, profesor de otorrinolaringología de la U.P.B.
- Bauer, A.W., Kirby W.M.M., Sherris J.C. and Turk M. Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disc Method. Am. J. Clin. Pathol. 45: 493-496, 1966.
- Thunberry C., Gavan T.L., Gerlach E.H. New Developments in Antimicrobial Agents Susceptibility Testing. J.C. Sherris (Ed.) Cumitech C. American Society for Microbiology. Washington D.C. September 1977. Pág.2-6.

4. Breese B., Denny F.W., Dillon H.C., Stillerman M., Nelson J.D. and McCracken G. Consensus: Difficult Management Problems in Children with Streptococcal Pharyngitis. *Ped. Inf. Dis.* 4: 10-12, 1985.
5. Peter G. The Group A Streptococcal Pharyngitis. *Advances in Pediatric Infectious Diseases* 1: 1-18, 1986.
6. Boat F.T., Doershuk F.C., Stern C.R., Heggie D.A. Chronic Tonsillitis. En: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Ed. Behaman, Vaughan. Igaku-Shoin/Saunders. Tokyo 1983. Page 1020.
7. Pérez M.A., Trujillo H. Estudio Clínico de las Amigdalofaringitis Agudas. *Medicina U.P.B.* 5: 87-96, 1986.
8. Eggleston, P.A. *Yerar Book of Pediatrics*. 1988. p. 152. Comentario al artículo de Anderson H.R., Bland J.M., Patel S., Pecman C. The Natural History of Asthma in childhood. *J. Epidemiol. Community Health.* 40:121-129, June 1986.
9. Sumaya C.V. Epstein-Barr Virus Infection: The Expanded Spectrum. *Advances in Pediatric Infectious Diseases* 1: 75-90, 1986.
10. Welliver C.R. Allergy and the Syndrome of Chronic Epstein-Barr Virus Infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 78: 278-280, 1986.
11. Paradise, P.A., Bluestone C.D., Bechman R.Z. et al. Efficacy of Tonsillectomy for recurrent Throat Infection in Severely Affected Children. *N. Engl. J. Med.* 310: 674-683, 1984.
12. Kaplan. E. The Group A Streptococcal Upper Respiratory Tract Carrier State: An Enigma. *The Journal of Pediatrics* 97: 337-345, 1980.
13. Stillerman M., Bernstein S.H. Streptococcal Pharyngitis *Am. J. dis Child.* 101: 476-489, 1961.
14. Denny F.W. Current Problems in Managing Streptococcal Pharyngitis. *J. Ped.* 3: 797-804, 1987.
15. Kim K.S., E.L. Association of Penicillin Tolerance with Failure to Eradicate Group A Streptococci from Patients with Pharyngitis. *J. Ped.* 107: 681-4, 1985.
16. Pérez de G.M.A. Trujillo S.H., Mejía de R.G.I., Cefradine vs Lincomicina en el tratamiento de las amigdalofaringitis agudas por *Estreptococo b hemolítico del grupo A*. *Medicina U.P.B.* 7:119-121, 1988.
17. Brook I. The Role of B-Lactamase-producing Bacteria in the Persistence of Streptococcal Tonsillar Infection. *Rev. Infect. Dis.* 6: 601-7, 1984.
18. Brook I. Role of Betalactamase-producing Bacteria in the Failure of Penicillin to Eradicate Group A Streptococci. *Pediatr. Infect. Dis.* 4: 491-5, 1985.
19. Brook I. Role of Anaerobic-beta lactamase-producing Bacteria in Upper Respiratory Tract Infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 6: 310-6, 1987.
20. Quie P.G., Pierce H.C. Wannamaker L.W. Influence of Penicillinase Producing Staphylococci in the Eradication of Group A Streptococci from the Upper Respiratory Tract by Penicillin Treatment. *Pediatrics.* 37: 467-76, 1966.
21. Benjamin J.L., Perriello V.A. Jr. Pharyngitis due to Group C Hemolytic Streptococci in Children. *J. Pediatr.* 89: 254-6, 1976.
22. Montoya F. Amigdalofaringitis por *Estreptococos* diferentes al *S. Pyogenes* (grupo A). *Temas Microbiológicos*, Año IV, No. 3, 1983.
23. Slade H.D. Group A and other Streptococci in the Biologic and Clinical Basis of Infections Disease. Edít. Youmans, Paterson, Sommers-Third Edition W.B. Saunders Co. Philadelphia 1980 Pág. 185. 2a. edición.