

## Artículo original

# Enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores en la cavidad bucal de pacientes VIH+

Andreína Fernandes<sup>a,\*</sup>, Carolina Guilarte<sup>a</sup>, Luis Torres<sup>b</sup>, Maira Ávila<sup>a</sup>, Maglynert Montero<sup>a</sup>,  
María Correnti<sup>a</sup>, William Carrasco<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Investigaciones Odontológicas “Raúl Vincentelli”, Facultad de Odontología. <sup>b</sup>Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina. <sup>c</sup>Centro de Atención a Personas con Enfermedades Infectocontagiosas (CAPEI), Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela.

Recibido 12 de julio de 2018; aceptado 27 de diciembre de 2018

**Resumen:** La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es una pandemia asociada con una progresiva disminución de los linfocitos TCD4+, caracterizada por la aparición de infecciones oportunistas. Tanto las enterobacterias, como los bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF) encontrados en la cavidad bucal, representan un riesgo en pacientes VIH+ debido a sus factores de virulencia, aunado a la alta tasa de resistencia bacteriana registrada en estas especies. El objetivo del trabajo fue caracterizar fenotípicamente enterobacterias y BGNNF encontrados en la cavidad bucal de pacientes VIH+. Se recolectaron hisopados bucales de 31 pacientes VIH+, los cuales fueron sembrados en medios de cultivo para el aislamiento y la identificación de los microorganismos y se determinó el perfil de resistencia antimicrobiana. Se aislaron BGNNF y enterobacterias en 63,2% y 36,9%, respectivamente, predominando *K. pneumoniae*, *E. coli* y *E. aerogenes*. Se encontró resistencia a betalactámicos, cefalosporinas y sulfas. La presencia de estos grupos bacterianos podría representar un riesgo para la salud de pacientes VIH+, además de afectar la efectividad de tratamientos antimicrobianos por la resistencia reportada, por lo que no se puede descuidar la vigilancia microbiológica sobre la circulación y diseminación de las mismas.

**Palabras clave:** Virus de Inmunodeficiencia Humana; cavidad bucal; enterobacterias; bacilos gramnegativos no fermentadores; resistencia bacteriana.

## Enterobacteria and non-fermenting gram negative bacilli in the mouth of HIV+ patients

**Abstract:** Human immunodeficiency virus (HIV) infection is a pandemic associated with progressive decrease of TCD4+ lymphocytes, characterized by the presence of opportunistic infections. Both Enterobacteria and Gram-negative non-fermenting bacilli (NFGNB) found in the mouth represent a risk in HIV+ patients due to their virulence factors, together with the high rate of antimicrobial resistance recorded in these species. The aim of this work was to characterize phenotypically Enterobacteria and NFGNB found in the mouth of HIV+ patients. Oral swabs from 31 HIV+ patients were collected and cultured in selective media for bacterial isolation and identification of the antimicrobial resistance profiles. NFGNB and Enterobacteria were isolated in 63.2% and 36.9% respectively, being *K. pneumoniae*, *E. coli* and *E. aerogenes* the predominant species. Resistance to beta-lactams, cephalosporins and sulfas was found. The presence of these bacterial species could represent a risk to these patients health, considering the antimicrobial resistance, for which reasons we should not neglect the microbiological surveillance concerning circulation and dissemination.

**Keywords:** Human Immunodeficiency Virus; mouth; enterobacteria; gram-negative non-fermenting bacilli; bacterial resistance.

\* Correspondencia:  
E-mail: andreinafernandesb@gmail.com

## Introducción

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es una pandemia reconocida por causar una condición de inmunosupresión, cuya principal característica es una progresiva disminución de los linfocitos TCD4+ [1].

Esta circunstancia facilita la aparición de infecciones oportunistas y el desarrollo de procesos neoplásicos, que pueden llevar al paciente a un estado conocido como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y a la muerte [2]. Según cálculos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [3] y ONUSIDA [4], a finales de 2016 había

en el mundo unos 36,7 millones de personas infectadas por el VIH. Para el 2015, según estimaciones de ONUSIDA-Venezuela [4], había 110.000 personas conviviendo con el VIH, con una prevalencia en adultos de entre 15 a 49 años de edad y una tasa de fallecimientos por SIDA de 3.300 casos.

En pacientes inmunocomprometidos, tanto microorganismos habituales, como los oportunistas, pueden causar infecciones severas, las cuales pueden alcanzar el torrente sanguíneo y provocar la aparición de infecciones generalizadas [5]. En el caso particular de los pacientes VIH+, numerosos defectos en su sistema inmunológico son responsables del incremento en la vulnerabilidad a infecciones bacterianas, como fallos en la respuesta humoral, anomalías fagocíticas, asplenia funcional y defectos en las tres vías de activación del complemento [6].

Específicamente, las manifestaciones bucales son frecuentes en estos pacientes y, en conjunto con la disminución en el conteo de linfocitos TCD4+ y el aumento de la carga viral, son indicadores de la progresión de la enfermedad, coadyuvados por otros factores que incluyen consumo de tabaco, mala higiene bucal y xerostomía [7-9]. Muchas de estas lesiones en la mucosa bucal causadas por microorganismos oportunistas están asociadas a especies de *Candida*. Poco se conoce sobre el efecto del resto del microbioma bucal en pacientes inmunocomprometidos, sin embargo podría esperarse que algunas de las infecciones oportunistas sean causadas por *Staphylococcus aureus*, enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF) [10].

La cavidad bucal puede actuar como un reservorio de bacterias gramnegativas con resistencia a drogas antimicrobianas, ofreciendo la posibilidad de una fácil dispersión hacia otros órganos del cuerpo, por lo que las enterobacterias y los BGNNF en la biopelícula dental tienen una gran importancia clínica, debido a la alta tasa de morbimortalidad que presentan en sujetos hospitalizados y a los altos niveles de resistencia antimicrobiana que los caracteriza [11].

Tsang y Samaranayake, reportaron la presencia de enterobacterias en cavidad bucal de pacientes VIH+, como *Enterobacter cloacae* (9,6%), *Escherichia coli* (5,5%), *Klebsiella pneumoniae* (4,1%), algunos BGNNF como *Pseudomonas aeruginosa* (15,1%) y *Acinetobacter* spp. (4,1%) [12]. Back-Brito *et al.*, indicaron la presencia de enterobacterias y *Pseudomonas* en cavidad bucal en 77,7% de los pacientes VIH+ y en 44,4% del grupo control, siendo *E. cloacae* (22,3%) y *Chryseomonas luteola* (8,2%) las más frecuentes; a su vez, identificaron las especies *E. coli* (7,4%), *K. pneumoniae* (5,7%), *Enterobacter aerogenes* (1,6%), *Salmonella* spp. (1,6%) y *P. aeruginosa* (1,6%) [13].

Aun cuando se ha detectado la presencia de enterobacterias en la cavidad bucal de pacientes VIH+, no existe un consenso acerca de su patogenicidad y prevalencia en estos casos. Algunos autores indican que la ubicación geográfica y las costumbres juegan un papel fundamental, debido al

alto número de coliformes presentes en alimentos y agua de países en vías de desarrollo [12]. Es por ello que el objetivo del trabajo fue caracterizar fenotípicamente las cepas de enterobacterias y BGNNF encontrados en la cavidad bucal de pacientes VIH+ y determinar el perfil de resistencia de las enterobacterias.

## Materiales y métodos

**Población y muestra:** Se evaluaron de forma prospectiva pacientes que asistieron a consulta del Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas (CAPEI) “Dra. Elsa La Corte Anselmi”, de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela (FO-UCV), entre enero y marzo de 2017. Se incluyeron 31 pacientes mayores de edad, con diagnóstico confirmado de infección por VIH. A cada uno de los pacientes se le invitó a participar en el estudio, con previa información del diseño y protocolo. Seguidamente, cada uno firmó un consentimiento informado, aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad. Los datos clínicos de los pacientes fueron recolectados de las historias clínicas del centro.

**Criterios de inclusión y exclusión:** Se incluyeron aquellos pacientes atendidos en el CAPEI con diagnóstico conocido de infección por VIH, sin distinción del estadio clínico de la enfermedad, mayores de edad, con registro de la carga viral para VIH y del conteo de linfocitos TCD4+ en la historia clínica. Se excluyeron pacientes con uso de antimicrobianos en los 3 meses previos, embarazadas y pacientes con diagnóstico conocido de diabetes mellitus o xerostomía.

**Toma de la muestra:** Durante la consulta odontológica, a cada paciente se le tomó una muestra de la mucosa bucal para realizar el diagnóstico microbiológico de enterobacterias y BGNNF, siempre realizada por el mismo odontólogo. Con un hisopo estéril se realizó un barrido sobre el carrillo, lengua, paladar blando y duro de cada paciente, independientemente de la presencia o no de alguna lesión. Luego fue colocado en un tubo de ensayo debidamente identificado, el cual contenía caldo nutritivo (BD) como medio de transporte. Dichas muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Microbiología “Dr. Vicente Martínez Escarbassiere”, del Instituto de Investigaciones Odontológicas “Raúl Vincentelli”, de la FO-UCV. Para la caracterización microbiológica de los aislados se utilizaron los controles positivos *E. coli* ATCC 25922, *K. oxytoca* ATCC 700324 y *K. pneumoniae* 144, perteneciente a la colección de la Cátedra de Microbiología, de la Escuela de Bioanálisis, UCV. Las cepas fueron gentilmente donadas por el profesor Luis Torres de la Cátedra de Microbiología, de la Escuela de Bioanálisis, UCV.

**Clasificación de los pacientes:** Los pacientes fueron clasificados en grupos de respondedores y no respondedores al tratamiento antirretroviral (TAR) de la siguiente forma:

- 1) Respondedores virológicos: pacientes con cargas virales

≤50 copias de ARN/mL. No respondedores virológicos: pacientes con cargas virales >50 copias de ARN/mL.

2) Respondedores inmunológicos: pacientes con conteos de linfocitos TCD4+ ≥500 cel/mm<sup>3</sup>. No respondedores inmunológicos: pacientes con conteos <500 cel/mm<sup>3</sup>.

3) Grupo combinado de respuesta, que incluye a los pacientes con respuesta completa (carga viral ≤50 copias de ARN/mL y conteo de linfocitos TCD4+ ≥500 cel/mm<sup>3</sup>); el grupo de respuesta viral (disminución de la carga viral, sin aumento en el conteo de los linfocitos TCD4+); el grupo de respuesta paradójica (pacientes con aumento en el conteo de los linfocitos TCD4+ por encima de 500 cel/mm<sup>3</sup>, sin disminución de la carga viral); y finalmente, el grupo de falla terapéutica (pacientes que no muestran disminución de la carga viral, ni aumento del conteo de linfocitos TCD4+) [14].

*Procesamiento de las muestras:* Las muestras en caldo nutritivo fueron sembradas en placas de Petri con agar Mac Conkey (BD), agar Salmonella-Shigella (OXOID) y agar Eosina Azul de Metileno (EMB) (OXOID). Las placas fueron incubadas en estufa a 37 °C, durante 24 h. Los microorganismos fueron seleccionados según el patrón de crecimiento, color y morfología de las colonias.

*Pruebas bioquímicas:* Luego de obtener las colonias sugestivas en los medios de identificación primaria, se procedió a realizar las pruebas bioquímicas específicas para esta familia, las cuales son: producción de oxidasa, fermentación de glucosa y lactosa, producción de hidrógeno sulfurado y de gas, utilización del citrato, movilidad, producción de indol y actividad enzimática ornitina decarboxilasa, decarboxilación y desaminación de la lisina, hidrólisis de la urea, utilización del malonato, reacción del rojo de metilo y producción de acetilmetilcarbinol [15].

*Perfiles de resistencia:* se utilizó la técnica de difusión en disco (Kirby Bäuier) en agar Müeller-Hinton siguiendo las recomendaciones del Instituto de Estándares Clínicos 2017 (CLSI por sus siglas en inglés) [16]. Se utilizaron los siguientes antibióticos: ampicilina (AMP) 10 µg; ampicilina/sulbactam (SAM) 20 µg; amoxicilina/ácido clavulánico (AMC) 30 µg; cefalotina (CF) 30 µg; cefazolina (CZ) 30 µg; cefotaxima (CTX) 30 µg; ceftazidima (CAZ) 30 µg; cefuroxima (CXM) 30 µg; ciprofloxacina (CIP) 5 µg; gentamicina (GEN) 120 µg y trimetoprim/sulfametoxazol (SXT) 25 µg.

*Análisis estadístico:* Se realizaron análisis descriptivos, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión (media, desviación típica) en el caso de variables continuas y análisis de frecuencia y tablas de contingencia en el caso de las variables discretas. Se realizó una prueba Chi cuadrado para evaluar la dependencia de las variables. Las pruebas de hipótesis se realizaron con un nivel de confianza del 95%, por lo tanto, valores menores a p<0,05 indican una relación estadísticamente significativa. Los análisis estadísticos se

realizaron con el programa IBM SPSS Statistics, versión 2.0.

## Resultados

De los 31 pacientes estudiados, el 25,8% (8/31) pertenecía al género femenino y el 74,2% (23/31) al masculino, con un promedio de edad de 48,1±10,8 años (Rango: 25-67) y 48,2±10,6 años (Rango: 26-75), respectivamente, siendo la quinta década de la vida la más afectada en este grupo de pacientes. El promedio general de toda la muestra fue de 49,0±11,3 años (Rango: 25-75). El tiempo promedio del diagnóstico de la infección por VIH fue de 14,4±8,años (Rango: 2-31), observándose que la mayoría de los pacientes tenían más de 16 años diagnosticados (Figura 1).

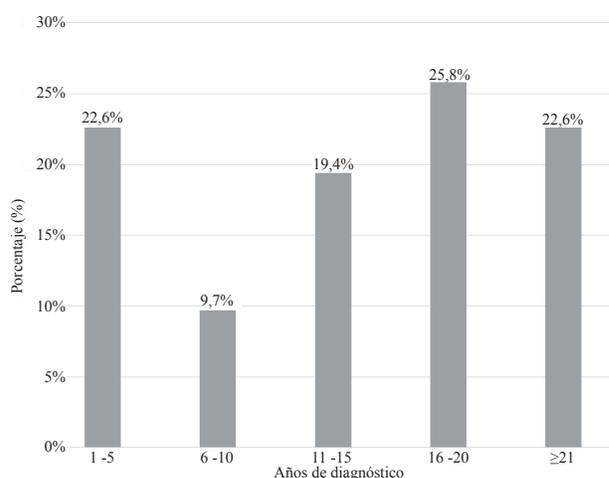


Figura 1. Distribución de los pacientes VIH+ según el tiempo de diagnóstico.

La distribución de los pacientes VIH+, según el género, con base en el consumo de tabaco y alcohol, la preferencia sexual, el uso de TAR y según el grupo de respondedores o no respondedores a la terapia se muestra en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los géneros y el grupo de respuesta virológica (p=0,511; IC: 95%), grupo de respuesta inmunitaria (p=0,772; IC: 95%) y grupo de respuesta combinada (p=0,696; IC: 95%).

Del total de los pacientes, el 70,9% (22/31) presentó una carga viral de VIH por debajo de las 50 copias de ARN/mL, seguido por 19,4% (6/31) con una carga entre 51-400 copias de ARN/mL. El valor promedio del conteo de linfocitos TCD4+ en el grupo de pacientes fue de 600,7±196,9 cel/mm<sup>3</sup> (Rango: 121-1001), distribuyéndose de la siguiente forma: 67,7% (21/31) de los pacientes presentó un conteo ≥500 cel/mm<sup>3</sup>, seguido por 29% (9/31) que presentaron un conteo entre 200 y 499 cel/mm<sup>3</sup>. Solo 3,2% (1/31) registró un conteo <200 cel/mm<sup>3</sup>, al momento de la toma de muestras.

*Aislamientos microbiológicos:* De los 31 hisopados de pacientes con VIH, 14 de ellos presentaron crecimiento microbiano de bacilos gramnegativos a partir de los medios

Tabla 1. Distribución de los pacientes VIH+, según el género, con base a los hábitos tabáquicos y alcohólicos, preferencia sexual y uso de TAR.

	Femenino (%)	Masculino (%)
Consumo de tabaco	25	47,8
Consumo de alcohol	25	43,5
Preferencia sexual		
Heterosexual	100	21,7
Homosexual	0	60,9
Bisexual	0	17,4
En tratamiento antiretroviral	100	95,7
Respuesta virológica		
Respondedores	62,5	77,2
No respondedores	37,5	22,7
Respuesta inmunológica		
Respondedores	62,5	68,2
No respondedores	37,5	31,8
Respondedores totales	50	54,5
Respuesta combinada		
Respondedores virales	12,5	22,7
Respuesta paradójica	12,5	13,6
Fracaso	25	9,1

de identificación primaria, representando 45,2% (14/31) del total. De estos 14 pacientes, se pudieron aislar 19 cepas, a las cuales se les realizaron las pruebas bioquímicas correspondientes para su identificación. De estas 19 cepas, 7 resultaron ser enterobacterias (36,8%). Las 12 cepas restantes se identificaron como BGNNF, representando el 63,2% (12/19) del total. Las especies de enterobacterias identificadas fueron *K. pneumoniae* (57,1%) (4/7), *E. coli* (28,6%) (2/7) y *E. aerogenes* (14,3%) (1/7).

Para evaluar la correlación de las variables, se agruparon en una sola la presencia de enterobacterias con la presencia de BGNNF, considerándose como positividad de crecimiento bacteriano en cavidad bucal de pacientes VIH+. Una vez realizadas las pruebas de independencia de variables, encontramos que no hubo una relación estadísticamente significativa, ni con la carga viral de VIH, ni con el conteo de linfocitos TCD4+. Se aceptó la hipótesis nula que plantea que la presencia de microorganismos en cavidad bucal de pacientes VIH+ es independiente, tanto de la carga viral ( $p=0,276$ ; IC: 95%) (Figura 2), como del conteaje de linfocitos TCD4+ ( $p=0,408$ ; IC: 95%) (Figura 3).

**Perfiles de resistencia en enterobacterias:** En la tabla 2 se pueden observar los perfiles de resistencia encontrados en las enterobacterias aisladas en el estudio. Las cepas de *K. pneumoniae* presentaron dos fenotipos de resistencia, encontrándose que 50% (2/4) de las mismas fueron resistentes a ampicilina y cefalotina, mientras que el otro 50% (2/4) fue resistente a ampicilina, cefalotina y trimetoprim-sulfametoxazol. *E. aerogenes* presentó un perfil único de

Tabla 2. Perfiles de resistencia identificados en enterobacterias aisladas de pacientes VIH+.

	Perfil de resistencia
<i>K. pneumoniae</i>	50% AMP, CF 50% AMP, CF, SXT
<i>E. coli</i>	Sin resistencia identificada
<i>E. aerogenes</i>	100% AMP, SAM, AMC, CF, CZ

AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina/ácido clavulánico; CF: cefalotina; CZ: cefazolina; SAM: ampicilina/sulbactam; SXT: trimetoprim-sulfametoxazol.

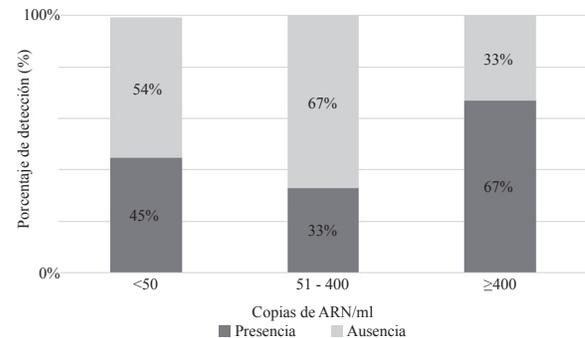


Figura 2.- Distribución de pacientes VIH+ según la carga viral y la detección de microorganismos en cavidad bucal.

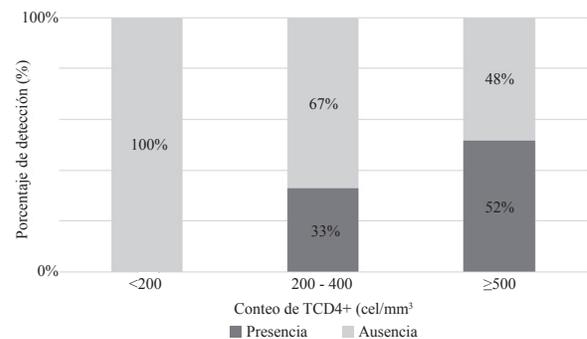


Figura 3. Distribución de pacientes VIH+ según el conteaje de linfocitos TCD4+ y la detección de microorganismos en cavidad bucal.

resistencia a ampicilina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/ácido clavulánico, cefalotina y cefazolina, mientras que ninguna de las cepas de *E. coli* aisladas presentó resistencia a los antibióticos evaluados.

## Discusión

Del total de pacientes VIH+ incluidos en el estudio, se encontró que el género masculino representó la mayor parte de la muestra, concordando con lo reportado en las cifras oficiales del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), para el año 2014, donde indicaron que la enfermedad es más frecuente entre la población masculina, con 76,0% [17], aunque destacan que en la última década se ha incrementado progresivamente el porcentaje en el género femenino. Trabajos realizados tanto a nivel nacional como internacional reportaron que la muestra estuvo constituida mayoritariamente por el género masculino, con una

frecuencia entre 50% y 100% [9,12,18,19].

El promedio de edad de los pacientes seleccionados tuvo un comportamiento diferente a lo reportado en la literatura, viéndose afectadas la quinta y sexta década de la vida principalmente, mientras que otros trabajos realizados a nivel nacional, han informado promedios de edad por debajo este valor, entre 35 años, 33,9 años y 36,9 años; Gallardo *et al.* reportaron un promedio de edad más elevado, de 40,1 años en la población estudiada [8,19-21].

En cuanto a la preferencia sexual, en el grupo de pacientes del género femenino se registró 100% de heterosexuales, mientras que en el grupo del género masculino predominó la tendencia homosexual. Tsang *et al.* [12] y Bravo *et al.* [9], reportaron alrededor de 50% de pacientes VIH+ con preferencias homosexuales. Mientras que Franco *et al.* informaron 46% para heterosexuales no promiscuos [18]. Salas y Campos señalaron que el grupo de mayor riesgo de contraer la infección está constituido por homosexuales. Sin embargo, coincidió con el reporte de ONUSIDA en el año 2006, donde también señaló que los heterosexuales pueden actuar como principales portadores de la infección, pudiendo deberse a la falta de información sobre la epidemia y a la falta de uso de preservativos [4,21].

Con respecto al uso de TAR, solo un paciente indicó no estar recibéndola. Al comparar nuestros resultados con otros trabajos, encontramos que Benito *et al.* en Venezuela [20], y Gallardo *et al.* en Chile [19], reportaron 90,6% y 92,7% de uso de terapia, respectivamente, dentro de su población, mientras que trabajos como los de Bravo *et al.* [8] y Franco *et al.* [18], ambos venezolanos, informaron valores de uso de terapia mucho menores, entre 63% y 64%, respectivamente. Según cifras de la OMS, para mediados de 2016, 18,2 millones de personas con VIH recibían tratamiento TAR, lo que supuso una cobertura mundial del 46% (43-50%) [22].

Al revisar los valores de carga viral de los pacientes VIH+, la mayoría presentó menos de 50 copias ARN/mL y un conteo de linfocitos TCD4+  $\geq 500$  cel/mm<sup>3</sup>, indicando que en general, la población estudiada estaba en buenas condiciones de salud, dentro de los grupos A1 y A2 de la clasificación clínica, relacionándose con el hecho de que la mayoría de los pacientes estaba bajo TAR de gran actividad (HAART por sus siglas en inglés). El requisito esencial para el éxito terapéutico es la supresión de la replicación viral a niveles no detectables, de acuerdo a las técnicas de monitoreo actuales, pues de ello depende la recuperación inmune, que si bien ocurre en la mayoría de los pacientes hasta niveles protectores, puede ser insuficiente o pobre por períodos prolongados, especialmente si se parte de niveles bajos de CD4+ [23].

En los pacientes VIH+ estudiados, predominó el grupo de BGNNE, sobre el grupo de enterobacterias. Ambos grupos bacterianos forman parte de los microorganismos más importantes desde el punto de vista médico, ya que causan diversas enfermedades y poseen betalactamasas que inactivan múltiples antimicrobianos, aumentando la morbimortalidad de los pacientes afectados [24].

La patogenicidad de la familia *Enterobacteriaceae* está asociada con diversos factores de virulencia que les permiten superar la inmunidad innata del hospedero, además de mantener el daño tisular y la invasión. Dichos factores de virulencia incluyen la presencia de cápsulas y la viscosidad aumentada, lipopolisacáridos, adhesinas, sistemas de incorporación de hierro, resistencia a la actividad bactericida del suero y la formación de biopelículas. Las diferencias que se pueden observar a nivel clínico están relacionadas con la calidad y cantidad de los factores de virulencia expresados por la bacteria [25]. Por su parte, los BGNNE son agentes causantes de infección en pacientes inmunosuprimidos, que se aíslan con una frecuencia importante, hasta en 37% de los aislamientos en niños seropositivos para VIH, predominando *P. aeruginosa*, bacteria que se ha encontrado ocasionando otitis externa maligna, además de infecciones de partes blandas, representadas por úlceras de decúbito [26].

En un estudio en Hong Kong [12], describieron la presencia de enterobacterias entre 9,4% y 26,3%, con un promedio de 16,4%, siendo las especies más comunes *E. cloacae* (9,6%), *E. coli* (5,5%) y *K. pneumoniae* (4,1%), además de reportar la presencia de *P. aeruginosa* en 15,1%; sin embargo, esta diferencia en el porcentaje de recuperación podría deberse a que el diseño experimental incluía la recolección de la muestra a través de enjuagues bucales con solución buffer fosfato (PBS por sus siglas en inglés) y no una recolección directa con hisopo. Hegde *et al.* reportaron la identificación de *K. pneumoniae* y *Acinetobacter* spp. en pacientes VIH+, representando el 16% de sus aislados, respectivamente; además, señalaron que la colonización de esta especie en el grupo de pacientes fue mucho mayor, en comparación con el grupo control [6]. Back-Brito *et al.* encontraron un alto porcentaje de pacientes VIH+ con presencia de especies de la familia *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonadaceae*, alcanzando 77,7%, indicando que bacterias como *E. coli* pueden causar infecciones oportunistas a nivel gastrointestinal y urinario así como endocarditis, mientras que *K. pneumoniae* causa infecciones asociadas con neumonía por aspiración [13].

La presencia de enterobacterias en la cavidad bucal puede ser considerada como un reservorio de microorganismos patógenos y comprometer severamente la vida de individuos inmunosuprimidos [27]. Silverman indicó que dentro de las enterobacterias, *K. pneumoniae* y *E. coli* son las especies más frecuentemente encontradas en cavidad bucal de pacientes VIH+, reportando que han asociado la presencia de estos microorganismos con la aparición de alteraciones de la mucosa como presencia de eritema, úlceras e irritación [28]. Aunque esta asociación no necesariamente implica que las enterobacterias son agentes causales de úlceras bucales, probablemente actúen como colonizadores secundarios que debiliten el sistema inmune del hospedero [12]. Es importante resaltar que existen discrepancias en la prevalencia de estos microorganismos en la cavidad bucal de pacientes procedentes de países desarrollados y países en vías de desarrollo, sugiriendo que estas variaciones pueden

deberse a la cantidad de coliformes presentes en el agua potable y en la mayoría de los alimentos [13].

En cuanto a la correlación de las variables presencia de microorganismos en cavidad bucal de pacientes VIH+, la carga viral de VIH y el conteo de linfocitos TCD4+, no hubo una relación estadísticamente significativa. A pesar que el conteo de CD4+ es un buen indicador de la progresión de la enfermedad, Tsang *et al.* no encontraron relación con la presencia de microorganismos en boca de pacientes VIH+ [12]. Otros autores refieren bajo conteo de enterobacterias y *Pseudomonas* en el grupo de pacientes con linfocitos TCD4+ <200 cel/mm<sup>3</sup>, mientras que la carga viral se distribuyó uniformemente entre los subgrupos evaluados [13].

Hegde *et al.* indicaron que en la cavidad bucal de pacientes VIH+ con conteos de CD4+ <50 cel/mm<sup>3</sup> se encontró una alta frecuencia de *Micrococcus* spp., *Acinetobacter* y *Klebsiella* spp. Una vez que el conteo de CD4+ mejoraba hasta 51-100 cel/mm<sup>3</sup>, aparecía una gran cantidad de colonias de *Streptococcus viridans*, hasta en 37,5% de los pacientes. Por otra parte, colonias de *Micrococcus* spp. se han aislado hasta alcanzar conteos mayores de 300 cel/mm<sup>3</sup>; y a este nivel, la microbiota bucal fue comparable a la encontrada en el grupo control [6].

Las enterobacterias, especialmente las productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), se han convertido en un problema grave de salud pública; con frecuencia expresan también resistencia a otros grupos de antimicrobianos incluidos los aminoglucósidos y quinolonas, aumentando la morbimortalidad de los pacientes, los costos y la estadía intrahospitalaria [24]. Por muchos años la problemática de la resistencia en las enterobacterias se restringía a muy pocos antibióticos, situación que permitía contar con diversas opciones terapéuticas. Sin embargo, en la actualidad existe menos opciones de tratamiento lo cual se encuentra directamente relacionado con los crecientes perfiles de resistencia registrados a nivel mundial [29].

Respecto a lo citado anteriormente, destaca la elevada resistencia a quinolonas que se observa en los aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* en pacientes con infecciones nosocomiales, alcanzando hasta 40% de resistencia en aislados venezolanos. El segundo problema es la diseminación masiva de enterobacterias productoras de BLEE, enzimas capaces de hidrolizar a todos los betalactámicos, excepto a las cefamicinas y los carbapenems, cuyos genes se encuentran en plásmidos conjugativos que portan resistencia para aminoglucósidos, tetraciclinas, cotrimoxazol y quinolonas. Finalmente, el alto consumo de carbapenems para el tratamiento pacientes con infecciones ocasionadas por microorganismos productores de BLEE ha generado la selección de enterobacterias resistentes [29].

De las enterobacterias aisladas en este estudio, se encontró que de las cepas de *K. pneumoniae* el 50% presentó resistencia a AMP y CF; el otro 50% presentó resistencia a AMP, CF y SXT, observándose resistencia a aminopenicilinas, cefalosporinas de primera generación y a las sulfas, comparable con la resistencia encontrada en

las muestras del grupo control, donde todas las cepas de *K. pneumoniae* presentaron resistencia a AMP, CF y SXT, indicando la presencia de betalactamasas. La cepa de *E. aerogenes* aislada del grupo de VIH+ presentó resistencia a AMP, SAM, AMC, CF y CZ, indicando la presencia de una betalactamasa AmpC de tipo inducible, codificada de manera cromosomal en este grupo de microorganismos. También se ha evaluado el perfil de resistencia a los aislados bucales, reportando que no hubo diferencias respecto al grupo control, mostrando sensibilidad a la mayoría de los antibióticos probados; sin embargo, se ha observado un incremento a la resistencia de *K. pneumoniae* y *Enterobacter* spp. a cefalosporinas de tercera generación en 20,6% y 31,1%, respectivamente [6].

Aunque el papel que juegan las enterobacterias y los BGNNF en la cavidad bucal aún no está complementado establecido, algunos autores han sugerido que la presencia de estas bacterias en pacientes VIH+ no sólo podrían afectar la efectividad del tratamiento de patologías bucales, debido a su alta tasa de resistencia a los antimicrobianos [11], sino que también podrían tener importancia como foco de infecciones oportunistas, debido a la condición de inmunosupresión por la infección viral presente, tal como señalan varios autores quienes indican que en estos pacientes se incrementa el riesgo de padecer una neumonía bacteriana entre 10 y 30 veces [30]. El aislamiento de estas bacterias con patrones de resistencia incrementados a antibióticos de uso común, debe ser tema de estudios más profundos en nuestra población y con un mayor número de muestras.

## Conclusiones

Se identificaron cepas de enterobacterias y BGNNF en cavidad bucal de pacientes VIH+, siendo las especies más frecuentes *K. pneumoniae*, *E. coli* y *E. aerogenes*, reportándose resistencia a betalactámicos, cefalosporinas y sulfas. La presencia de estas especies en cavidad bucal pudiera estar asociada a infecciones oportunistas en estos pacientes inmunosuprimidos, por lo que sugerimos establecer protocolos de vigilancia microbiológica sobre la circulación y diseminación de las cepas encontradas en este estudio.

## Referencias

1. Grando L, Yurgel L, Machado D, Nachman S, Ferguson F, Berentsen B, *et al.* The association between oral manifestations and the socioeconomic and cultural characteristics of HIV-infected children in Brazil and in the United States of America. *Rev Panam Salud Publica*. 2003; 14:112-8.
2. Ceballos A, Gaitán L, Ceballos L, Lezama D. Oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing highly active antiretroviral treatment including protease inhibitors: A new face of oral AIDS? *AIDS Patient Care STDS*. 2000; 12:627-35.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Disponible

- en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>. Acceso febrero 2018.
4. ONUSIDA. Disponible en: <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/venezuela>. Acceso febrero 2018.
  5. Soares A, Aquino A, Carvalho C, Nonaka C, Almeida D, Pinto L. Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.12% chlorhexidine gluconate. *Braz Dent J*. 2011; 22:312-6.
  6. Hegde M, Kumar A, Bhat G, Sreedharan S. Oral microflora: A comparative study in HIV and normal patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 66:126-32.
  7. Satyakiran G, Bavle R, Alexander G, Rao S, Venugopal R, Hosthor S. A relationship between CD4 count and oral manifestations of human immunodeficiency virus-infected patients on highly active antiretroviral therapy in urban population. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016; 20:419-26.
  8. Coogan M, Greenspan J, Challacombe S. Oral lesions in infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Organ*. 2005; 83:700-6.
  9. Bravo I, Correnti M, Escalona L, Perrone M, Brito A, Tovar V *et al*. Prevalencia de lesiones bucales en pacientes VIH +, relación con conteo de células CD4+ y carga viral en una población venezolana. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11:33-9.
  10. Arirachakaran P, Poovorawan Y, Dahlén G. Highly-active antiretroviral therapy and oral opportunistic microorganisms in HIV-positive individuals of Thailand. *J Invest Clin Dent*. 2016; 7:158-67.
  11. Silva S, Ribeiro M, Gomes F, Chaves H, Silva A, Zanin I, *et al*. Occurrence and antimicrobial susceptibility of enteric rods and pseudomonads isolated from the dental prostheses biofilm. *J Appl Oral Sci*. 2016; 24:462-71.
  12. Tsang C, Samaranyake L. Oral yeasts and coliforms in HIV-infected individuals in Hong Kong. *Mycoses*. 2000; 43:303-8.
  13. Back-Brito G, El Ackhar V, Querido S, dos Santos S, Jorge A, Reis A de S, *et al*. *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonadaceae* oral isolates from Brazilian HIV-positive patients. Correlation with CD4 cell counts and viral load. *Arch Oral Biol*. 2011; 56:1041-6.
  14. Gaitán-Cepeda L, Martínez-González M, Ceballos-Salobreña A. Oral candidosis as a clinical marker of immune failure in patients with HIV/AIDS on HAART. *AIDS Patient Care STDS*. 2005; 19:70-7.
  15. Koneman E, Allen S, Dowell V, Sommers H. *Diagnóstico microbiológico*. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1983.
  16. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 27th ed. Supplement M100. Wayne PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
  17. Informe Nacional de Avances en la Implementación de la Declaración de Compromisos sobre VIH/SIDA (2001) y la Declaración Política sobre VIH/SIDA (2011). Caracas: Ministerio del Poder Popular para la Salud; 2014. Disponible en: [http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/VEN\\_narrative\\_report\\_2014.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/VEN_narrative_report_2014.pdf). Acceso marzo 2018.
  18. Franco C, Ferrer H, Sánchez L, Oletta J. Infecciones oportunistas en individuos VIH + hospitalizados. Hospital Vargas de Caracas. 2005- 2006. *CIMEL*. 2008; 13:39-44.
  19. Gallardo R, Castillo K, Alegría P, Blackburn E. Manifestaciones orales en pacientes VIH/SIDA del Hospital Base de Valdivia en Chile. *CES Odontol*. 2016; 29:12-9.
  20. Benito M, Benito M, Bernardoni C, Arteaga M, Sotolongo M, Benito M *et al*. Manifestaciones bucales en pacientes VIH positivos y su relación con valores de linfocitos CD4. *Acta Odon Ven*. 2007; 45:2-7.
  21. Salas H, Campos J. Estimación y proyección del VIH/SIDA en Venezuela. Caracas: II Encuentro Nacional de Demógrafos y Estudiosos de la Población; 2004. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/327285558\\_Estimacion\\_y\\_proyeccion\\_del\\_VIHSIDA\\_en\\_Venezuela](https://www.researchgate.net/publication/327285558_Estimacion_y_proyeccion_del_VIHSIDA_en_Venezuela). Acceso abril 2018.
  22. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre el VIH/SIDA. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/hiv/es/>. Acceso marzo 2018.
  23. Avendaño, L. Retrovirus. En Avendaño L, Ferrés M, Spencer E, editores. *Virología Clínica*. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2012. p. 241-56.
  24. Morales G, Bolaños C, Larrazábal T. Enterobacterias aisladas en un centro hospitalario de la ciudad de Valledupar y frecuencia de betalactamasas de espectro extendido y betalactamasas inducibles. *Biociencias*. 2011; 6:33-40.
  25. Pereira R, Dias V, Ferreira-Machado A, Resende J, Bastos A, Bastos L, *et al*. Physiological and molecular characteristics of carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter aerogenes*. *J Infect Dev Ctries*. 2016; 10:592-9.
  26. Marcano M, Andrade R, Landaeta J, Montes J. Infecciones bacterianas asociadas a infección VIH/SIDA. *Vitae*. 2003; 17. Disponible en: <http://caibco.ucev.ve/caibco/vitae/VitaeDiecisiete/Articulos/Infectologia/ArchivosPDF/InfecBactVIHSIDA.pdf>. Acceso septiembre 2017.
  27. Pereira C, Toledo B, Santos C, Borges A, Back-Brito G, Kaminagakura E, *et al*. Opportunistic microorganisms in individuals with lesions of denture stomatitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 76:419-24.
  28. Silverman S. AIDS update: oral findings, diagnosis, and precautions. *JADA*. 1987; 115:559-63.
  29. Torres L. Multirresistencia. Abordaje del paciente crítico. En: Munive A, editor. *Microbiología aplicada al paciente crítico*. Bogotá: Distribuna Editorial; 2013. p. 73-102.
  30. García T, Salazar D, Castillo F, Rodríguez W, Reyes T.

Caracterización fenotípica de enterobacterias aisladas en pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia

Humana/SIDA. Rev Cubana Med Trop. 2013; 65: 66-77.