

Fenotipo hipermucoviscoso de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta: Lo nuevo de un viejo enemigo

(Hypermucosviscous phenotype of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: The new of an old enemy.)

Yasmin Yinec Varela¹✉, Indira Labrador¹, María Araque¹

¹ Laboratorio de Microbiología Molecular. Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Recibido: 29 de Septiembre del 2019.

Aceptado: 01 de Enero del 2020.

Publicado online: 06 de Enero del 2020.

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(19)0803-R

Resumen (español)

El incremento de los aislamientos de la variante emergente de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta (Kphv) la ha convertido en una especie bacteriana de gran interés clínico-epidemiológico, debido a su capacidad de causar infecciones severas y potencialmente mortales en pacientes sanos e inmunocompetentes, se asocia a neumonías, infecciones del tracto urinario, bacteriemias, abscesos hepáticos, endoftalmítis entre otras infecciones. El éxito patogénico de Kphv se debe la presencia de factores de virulencia como sistemas de captación de hierro, vías del metabolismo de la alantoína, porinas, sistemas de expulsión, fimbrias kpc, producción de polisacárido capsular y lipopolisacárido, además de la adquisición de genes que median la resistencia a los antimicrobianos. El fenotipo hipermucoviscoso de Kphv se caracteriza por la presencia de cápsula y lipopolisacárido como elementos de virulencia de gran importancia, los cuales favorecen el incremento de material capsular y la producción de biopelícula permitiéndole al microorganismo evadir de manera efectiva el sistema inmunológico del hospedero susceptible. La correlación del polisacárido capsular con el lipopolisacárido juega un rol fundamental en la virulencia y patogenicidad de Kphv, aunado a estos la convergencia de genes que median la resistencia antimicrobiana hace imperiosamente necesaria la vigilancia, el análisis y desarrollo de blancos terapéuticos a fin de evitar la dispersión de clones hipervirulentos y multirresistentes asociados a altas tasas de morbi-mortalidad.

Palabras clave (español)

Klebsiella pneumoniae hipervirulenta, hipermucoviscoso, factores virulencia

Abstract (english)

The increase in isolates of the emerging, hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* variant (Kphv), has made it a bacterial species of great clinical-epidemiological interest due to its ability to cause severe and life-threatening infections in healthy and immunocompetent patients. It is associated with pneumonia, urinary tract infections, bacteremia, liver abscesses and endophthalmitis, among other infections. The pathogenic success of Kphv is due to the presence of virulence factors such as iron uptake systems, allantoin metabolism pathways, porins, expulsion systems, kpc fimbriae, production of capsular

polysaccharide and lipopolysaccharide, in addition to the acquisition of genes that mediate antimicrobial resistance. The hypermucoviscous Kphv phenotype is characterized by the presence of capsule and lipopolysaccharide as virulence elements of great importance, which favor the increase of capsular material and the production of biofilm, allowing the microorganism to effectively evade the immune system of the susceptible host. The correlation of the capsular polysaccharide with the lipopolysaccharide plays a fundamental role in the virulence and pathogenicity of Kphv. Also, the convergence of genes that mediate antimicrobial resistance makes monitoring, analysis and development of therapeutic targets imperatively necessary to avoid dispersion of hypervirulent and multiresistant clones associated with high morbidity and mortality rates.

Keywords (english)

Hypervirulent Klebsiella pneumoniae, hypermucoviscous, virulence factors.

Introducción

Klebsiella pneumoniae es un bacilo Gram negativo, ubicuo en la naturaleza que puede encontrarse de manera asintomática en el tracto intestinal, piel, nariz y faringe de individuos sanos (1-3). Sin embargo, su comportamiento como patógeno oportunista ha posicionado a esta bacteria como el segundo agente causal de infecciones asociadas a la atención de salud, especialmente cuando está involucrada en patologías que afectan pacientes inmunocomprometidos, ancianos y neonatos (2,4-7).

K. pneumoniae posee un gran genoma accesorio conformado por plásmidos y loci de genes cromosómicos que divide a esta bacteria, además de patógeno oportunista, en cepas multirresistentes e hipervirulentas. De hecho, la amplia resistencia de *K. pneumoniae* a los antibióticos beta-lactámicos se debe a la producción de enzimas cromosomales, las cuales son las responsables de la resistencia natural de este microorganismo a las aminopenicilinas y carboxipenicilinas (8,9). También posee beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas del tipo *K. pneumoniae* Carbapenemasa (KPC) producto de la presencia de elementos genéticos móviles transferibles (10).

La variante hipervirulenta de *K. pneumoniae* (Kphv) posee características fenotípicas y genotípicas particulares, así como múltiples factores de virulencia que favorecen la colonización, invasión y diseminación en el hospedero susceptible y son causantes de infecciones graves como abscesos hepáticos, septicemias y meningitis. (10,11). Es por ello, que diferentes cepas de *K. pneumoniae* pueden colonizar el tracto gastrointestinal, pero el genoma accesorio es el que determinará si una cepa colonizadora permanecerá como saprófita o desarrollará una patología infecciosa (3,12).

Aspectos generales de Kphv

La habilidad de las bacterias para modificar su virulencia y diseminarse en el hospedero es parte de un proceso evolutivo (1,13). De manera que las cepas clásicas de *K. pneumoniae* (cKp), incrementaron su poder virulento gracias a la adquisición de plásmidos de 180-220 Kb que portaban genes codificantes de un gran número de factores de virulencia. En las cepas de Kphv el potencial de patogenidad se encuentra asociado a la expresión de diversos mecanismos de virulencia y combinaciones genéticas que incluyen: sistemas de captación de hierro, vías del metabolismo de alantoína, porinas, sistemas de expulsión, fimbrias kpc, presencia del polisacárido capsular y síntesis del lipopolisacárido (14,15). Por lo tanto, la composición fisicoquímica y estructural de la superficie celular de *K. pneumoniae*, constituye un factor importante en la patogenidad de esta especie, ya que estos componentes son los primeros en interactuar con los factores del sistema inmunitario humoral y celular del hospedero, las matrices extracelulares de los tejidos, así como con las células que esta bacteria infecta (16).

Por otra parte, Kphv exhibe un fenotipo hipermucoviscoso, originado por una abundante producción de material capsular (1,3,14). Esta característica de hipermucoviscosidad se ha relacionado con la adquisición de plásmidos que contienen los genes *rmpA* y *rmpA2* (*del inglés: regulator of the mucoïd phenotype*), los cuales codifican reguladores transcripcionales que activan la biosíntesis capsular del fenotipo mucoide tipo A (1,3,4,7,14).

Factores de virulencia del fenotipo hipermucoviscoso de Kphv

Los principales factores de virulencia relacionados directamente con el fenotipo hipermucoviscoso de Kphv se encuentran mediados por la cápsula y el lipopolisacárido.

Cápsula (CPS). La producción de CPS constituye uno de los factores de virulencia más importantes de *K. pneumoniae*; éste recubre a la bacteria y se encuentra formado por repeticiones de oligosacáridos de 4 a 6 subunidades de azúcares neutros: manosa, ramnosa, galactosa, piruvato y residuos de fucosa, además de ácidos urónicos en distintas combinaciones (17,18), lo que le ofrece mayor robustez a la bacteria favoreciendo el incremento de material capsular y la capacidad de producción de biopelícula (1,3,19).

Fenotípicamente, las cepas de Kphv presentan una apariencia hipermucoviscosa con colonias amplias, brillantes, de bordes indefinidos, de aspecto chicloso que demuestra positividad al "String Test" (prueba del estiramiento mucoide); es decir, que las colonias bacterianas en contacto con el asa bacteriológica producen filamentos mucoviscosos de más de 5 mm (figura 1) (1).

La variabilidad estructural del CPS ha permitido la clasificación de 77 tipos capsulares cuyo grado de virulencia varían de acuerdo al contenido de manosa y/o ramnosa (1-3,18,20-22). Se ha descrito que K1 y K2 son los serotipos capsulares con mayor resistencia a la fagocitosis mediada por neutrófilos, debido a un incremento en la producción CPS, además constituyen el 70% de los aislamientos de Kphv; si bien, los serotipos K5, K16, K20, K54 y K57 también son hipervirulentos, éstos no presentan la formación de una hipercápsula como la desarrollada por K1 y K2 (3,7,17,23-27).

La estructura genética y molecular del CPS involucra un grupo de genes que median la biosíntesis, transporte y ensamblaje de la cápsula en *K. pneumoniae*. Estos genes se encuentran en el loci *cps*,

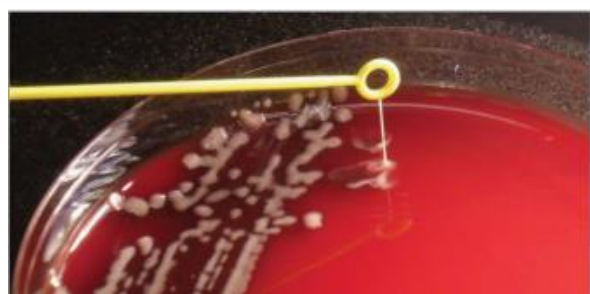


Figura 1. "String Test" (prueba del estiramiento mucoide) positivo (1). Tomado de Shon *et al.*, 2013

sintetizados por el operón *cps* (2,18). Por otra parte, el gen *magA* de localización cromosomal, asociado a hipermucoviscocidad y necesario para la producción de la CPS, codifica una polimerasa capsular específica del serotipo K1 (1,3,11,19).

La cápsula varía en composición entre los diferentes serotipos de Kphv, de manera que, algunas cepas pueden modificar la composición capsular para prevenir la activación del sistema de complemento. Estos cambios han sido reportados en cepas del serotipo capsular K2, las cuales presentan una composición alterada de los carbohidratos capsulares con carencia de manosa o ramnosa, azúcares necesarios para la activación del complemento por la vía lectina (3,17). Las cepas con poco contenido de polisacárido capsular presentan en su superficie altos niveles de C3b, lo que favorece la fagocitosis por células epiteliales del pulmón e inhibe la virulencia relacionada con la resistencia al suero (17,24).

En los serotipos K1 y K2 los genes *rmpA* y *rmpA2* son de localización plasmídica. Estos genes codifican la proteína RmpA, responsable de la expresión de fenotipo hipermucoviscoso y cuya función es activar y regular la transcripción de los genes *cps* ubicados en el cromosoma bacteriano (1,2,3,11). Lin *et al.*, en el 2017, describen la contribución de los genes *cps* localizados en una región conservada del cromosoma de Kphv. Estos investigadores dilucidaron la función de 6 genes conservados (*galF*, *acidPPC*, *wzi*, *wza*, *wzb* y *wzc*) del locus *cps* de una cepa serotipo capsular K20 generando mutantes por complementación (sustitución con genes homólogos) con el serotipo capsular K1. Estas cepas K20/k1 mostraron resultados interesantes, tales como:

- Los mutantes recombinantes con el gen *acidPPC* de K1, restauraron la virulencia en el tipo silvestre K20, evitando la fagocitosis y la muerte por el suero de ratones infectados (17,28).
- Los genes *galF* y *acidPPC* regulados por el promotor P1 no tenían efecto sobre la virulencia. Sin embargo, la delección de los genes *wzi*, *wza*, *wzb* y *wzc* controlados por el promotor P2, afectaron la capacidad de virulencia en las cepas analizadas, haciéndolas susceptibles a la fagocitosis por neutrófilos y al suero. Por lo tanto, estos genes tienen influencia sobre la virulencia, de acuerdo al promotor al que estén asociados o al rol que tengan en la síntesis de la cápsula (17). Por consiguiente, la presencia de una cápsula gruesa en la superficie celular protege a Kphv del sistema inmunológico del hospedero de la siguiente manera (figura 2):
- Evita la opsonización y fagocitosis por macrófagos, neutrófilos y células dendríticas (3,12,29).

- Suprime la respuesta inflamatoria temprana, la cual se encarga de reconocer y activar señales que producen moléculas antimicrobianas mediante la inhibición la expresión de la interleucina 8 (2,3).
- Contribuye con la resistencia contra el sistema de complemento, evitando el acceso de péptidos antimicrobianos en el interior de la bacteria (2,3).
- Inhibe la maduración de las células dendríticas y por consiguiente, la reducción de la producción de citocinas pro-Th1, tales como IL-12 y TNF- α afectando la presentación de antígenos por parte de estas células e inhibiendo la migración de las células asesinas naturales (NK) (2,3).

De este modo la bacteria logra evadir las defensas del hospedero susceptible y se multiplica *in vivo* de manera más eficiente y fácil (2,3).

Lipopolisacárido (LPS). El LPS constituye el principal componente de la membrana celular externa en Kphv, al igual que en el resto de las bacterias Gram negativas comprende tres dominios estructurales:

- Lípido A: se encuentra anclado en la membrana celular externa, es altamente conservado e hidrófobo y está constituido principalmente por un glucofosfolípido que ancla las moléculas de LPS a la membrana externa, a través de interacciones hidrofóbicas con las cadenas de acilo de fosfolípidos que constituyen la capa interna de esta membrana (2,3,30).
- El oligosacárido de núcleo: se encuentra vinculado al lípido A y proporciona el lugar de unión para el polisacárido de cadena larga o antígeno "O" con el lípido A (2,3).
- El polisacárido de cadena larga o antígeno "O": es el componente exterior del LPS, altamente variable y constituye la parte inmunodominante de LPS, por lo tanto es el blanco principal de la respuesta humoral del hospedero (2,3,30,31).

En cKp el lipopolisacárido juega un papel importante en la estabilidad y protección contra el medio externo y su modificación favorece la adaptación y supervivencia de la bacteria al medio ambiente (1,3,7,24,32).

Durante el transporte del lípido A hacia la membrana externa bacteriana, ocurren modificaciones covalentes del mismo que son catalizadas por varias enzimas involucradas en la virulencia (2). Es así como, los cambios del lípido A en cepas de Kphv contribuyen en la resistencia contra los mecanismos de las defensas innatas del hospedero (3,29). Inmunológicamente, las variaciones del lípido A, afecta la capacidad de éste para estimular el receptor tipo Toll 4 (TLR4) presente en varias células del sistema inmunológico, inhibiendo la activación celular, la

producción de citoquinas y la interacción del LPS con el sistema del complemento (24,32).

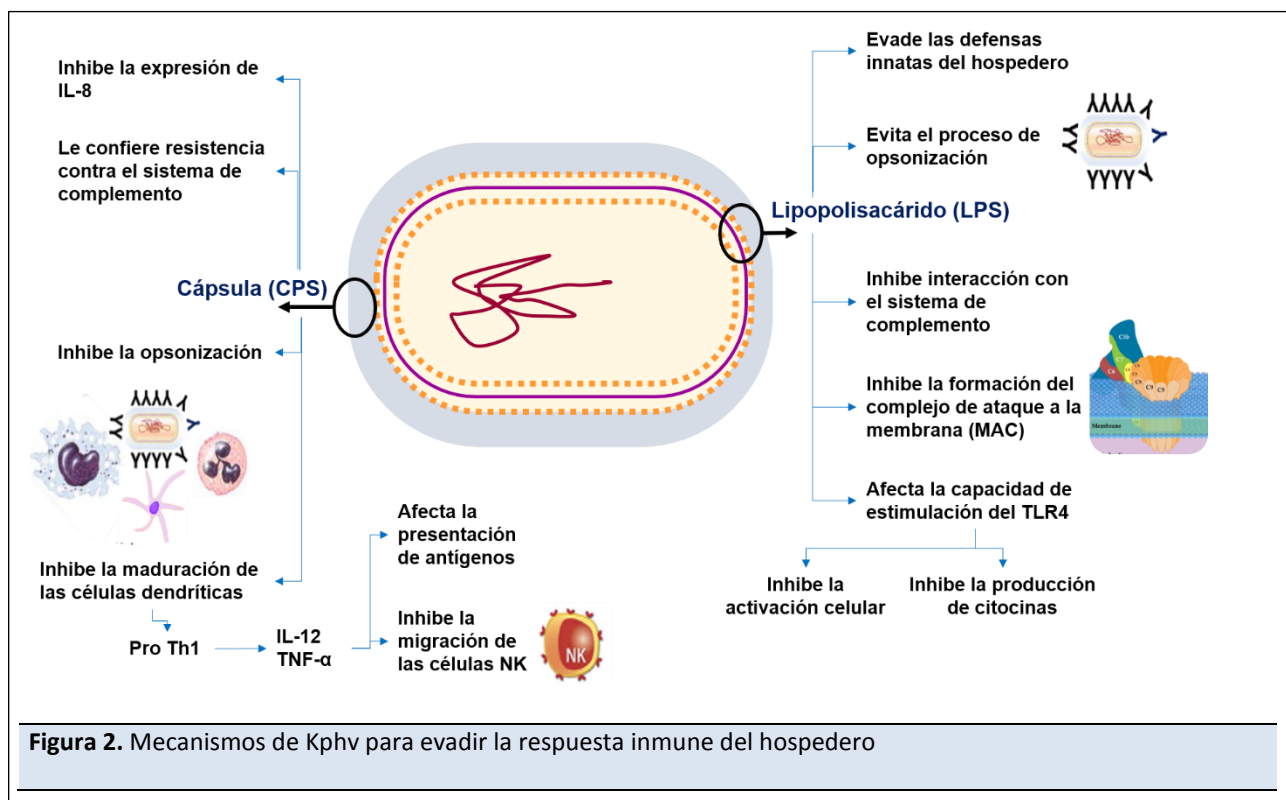
Por otra parte, la estructura del antígeno "O" (unidades repetidas de carbohidratos), le confiere a Kphv un fenotipo antigénico específico que la protege contra los componentes del sistema de complemento en los procesos de opsonización y formación del complejo de ataque a la membrana (1,3). Existen cerca de 9 grupos antigénicos (O1, O2, O2ac, O3, O4, O5, O7, O8 y O12), cuya biosíntesis se encuentra mediada por las enzimas codificadas por un grupo de seis genes que forman el cluster *wb*: *wzm*, *wzt*, *wbbM*, *glf*, *wbbN* y *wbbO*; este cluster tiene una organización genética conservada, con una variabilidad química en los diferentes grupos de antígenos O (1,2,3). Si bien, el LPS es el principal medio de protección contra el sistema de complemento, cKp se caracteriza por activar las tres vías del complemento: la clásica, la alternativa y la vía de la lectina. Sin embargo, la heterogeneidad de las vías que se activan dependen de la longitud del antígeno "O".

Genéticamente la ausencia del gen *uge*, que codifica una UDP-galacturonasa-4-epimerasa, genera como resultado un lipopolisacárido rugoso donde el antígeno "O" tiene cadenas truncadas o ausentes que activan la vía clásica y muestran susceptibilidad al reconocimiento y muerte por las proteínas del sistema de complemento, independientemente de la presencia de cápsula (3). Por el contrario, las cepas con lipopolisacárido liso son más resistentes al sistema del complemento evitando la unión de la proteína C1q, C3b, anticuerpos y la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC) (24).

En Kphv la correlación del LPS con el CPS, juega un papel importante en la virulencia y patogenicidad de este microorganismo, razón por la cual, el conocimiento de las estructuras que emplea esta bacteria para evadir y protegerse del sistema inmunitario del hospedero constituyen las dianas para el desarrollo de opciones terapéuticas novedosas, rápidas y eficientes (3,29,33).

Rol de los sideróforos en la virulencia del fenotipo hipermucoviscoso de Kphv

El hierro constituye una molécula de vital importancia para determinados metabolismos celulares tanto en bacterias como en humanos, en éstos la biodisponibilidad se encuentra mediada y coordinada por un grupo de proteínas séricas que limitan la accesibilidad para los microorganismos. Sin embargo, bacterias patógenas como *K. pneumoniae* poseen genes codificantes de moléculas quelantes de



hierro denominadas sideróforos, las cuales le permiten obtener el hierro a partir del hospedero susceptible (34,35).

Los sideróforos son sintetizados de manera intracelular en *K. pneumoniae* y exportados al exterior de ésta. Una vez fuera, los sideróforos se unen a las moléculas de hierro de bajo peso molecular y los transportan nuevamente al interior de la célula bacteriana, otorgándole al microorganismo las concentraciones micromolares necesarias para su crecimiento, supervivencia y por ende, el éxito patogénico en el desarrollo y progresión de la infección (8,34-36.).

Kphv puede producir cuatro sideróforos: enterobactina, yersiniabactina, salmochelina y aerobactina, cuya afinidad con el hierro es variable (34). La presencia de estas moléculas ha sido observada en cepas cKp y Kphv, ambos patotipos codifican de manera cromosomal enterobactina y a menudo yersiniabactina. Sin embargo, la secreción de salmochelina y aerobactina se encuentran asociadas a elementos móviles transferibles en el patotipo hipervirulento (3,34,37).

El aprovechamiento del hierro durante el proceso infeccioso es necesario para la patogénesis de *K. pneumoniae*. Si bien, la enterobactina constituye el sideróforo principal utilizado por *K. pneumoniae*, éste es inhibido por la Lipocalina-2 (proteína multifuncional

con actividad antimicrobiana que es liberada por diferentes tipos celulares incluyendo los neutrófilos). Esta proteína tiene funciones pro-inflamatorias y su incremento en el hospedero conduce a un aumento significativo del reclutamiento de neutrófilos al lugar de la infección, probablemente mediado por la producción de IL-8 (3,36).

La expresión de otros sideróforos diferentes a la aerobactina favorece la toma de hierro evitando la afectación por la Lipocalina-2, es así como la conformación estructural diferente que posee yersiniabactina permite que *K. pneumoniae* se desarrolle y produzca infecciones como las pulmonares. No obstante, la actividad de la yersiniabactina estará determinada por la concentración sérica de transferrina (3). A pesar de que la salmochelina es una forma de enterobactina c-glucosilada, ésta modificación conformacional evita la unión de Lipocalina-2, impidiendo así la neutralización del sideróforo y la inducción de inflamación dependiente de lipocalina-2, lo que favorece la colonización de Kphv en la nasofaringe, siendo estas las cepas de mayor potencial hipervirulento. (3).

Estudios recientes demuestran que la aerobactina desempeña un papel importante en la gravedad de la infección, invasividad y metástasis de la infección, de manera que en el fenotipo

hipermucoviscoso de Kphv se extienden más allá de la simple adquisición de hierro (36,38).

Importancia clínica de Kphv

La descripción del patotipo hipervirulento de *K. pneumoniae* es conocido en la comunidad médica desde 1986 como causante de infecciones severas y metastásicas que ponían en riesgo la vida de pacientes inmunocompetentes provenientes de la comunidad (35,36). La capacidad de diseminación de Kphv en las superficies mucosas del hospedero, se encuentra mediada por su variabilidad genotípica y diversidad en la expresión de los factores de virulencia (7,8,30). El análisis de variabilidad genética ha permitido determinar la presencia exclusiva del gen *magA* en cepas de Kphv del serotipo K1 y su asociación en infecciones como septicemias, bacteriemias, neumonías, abscesos hepáticos, metástasis oculares e infecciones del sistema nervioso central (22,23,29,39) (tabla 1). En cepas provenientes de infecciones del tracto urinario (ITU) y biliares se ha observado que *magA* se encuentra ausente, pero el gen *rpmA* si está presente (22,23,39). No obstante, la hipermucoviscosidad producto de la asociación entre *magA* y *rmpA* se ha relacionado con cepas causantes de síndromes invasivos (4,22,40). K1 y K2 constituyen los serotipos capsulares más hipervirulentos, siendo K2 el serotipo más frecuente en los aislamientos de pacientes con neumonía, bacteriemias e ITU (19,23). El análisis de la estructura del lipopolisacárido, ha determinado que el antígeno "O" contribuye al incremento de la bacteriemia y adhesión de Kphv a las células uroepiteliales, mientras que el lípido A y el oligosacárido de núcleo favorecen la resistencia a la fagocitosis en macrófagos de los alvéolos pulmonares de modelos murinos, desempeñando de esta manera un papel importante en la evasión de las defensas del hospedero (2).

Las perspectivas actuales orientadas hacia la nuevas dianas terapéuticas se han fundamentado en el análisis y evaluación de terapias con anticuerpos

monoclonales. De hecho, infecciones producidas por *K. pneumoniae* multirresistentes, han sido controladas satisfactoriamente con terapia monoclonal, lo que también podría ser una opción efectiva para combatir las cepas hipervirulentas (41).

Debido a la amplia dispersión que ha experimentado este patotipo de *K. pneumoniae*, resulta imperiosamente necesario la realización investigaciones que permitan dilucidar los mecanismos fisiopatogénicos que las variantes hipermucoviscosas de Kphv emplean para protegerse de la respuesta inmunitaria del hospedero, así como la distribución y características genéticas que permitan comprender la interacción entre el microorganismo y hospedero a fin de tomar las medidas necesarias para su control.

Conclusión

La convergencia de los genes de virulencia y la creciente resistencia antimicrobiana en cepas hipervirulentas, ha incrementado la aparición de infecciones invasivas prácticamente intratables. Dicha situación es actualmente preocupante desde el punto de vista clínico-epidemiológico, debido a la dispersión de clones hipervirulentos y multirresistentes que se encuentran asociados a altas tasas de mortalidad en todo el mundo. Por tal motivo, el interés global que suscita las variantes fenotípicas hipermucoviscosas de Kphv, radica principalmente en el contenido genético de este microorganismo y su capacidad eficiente de evadir la respuesta inmunológica del hospedero. En consecuencia, es necesario fortalecer el desarrollo de investigaciones orientadas en el conocimiento de los mecanismos de virulencia para el desarrollo de herramientas diagnósticas que permitan determinar de manera certera cepas hipermucoviscosas de Kphv, así como encontrar alternativas terapéuticas novedosas dirigidas no solo a las clonas multirresistentes, sino también a las variantes hipervirulentas.

Tabla 1. Principales patologías causadas por el fenotipo hipermucoviscoso de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta

Sistema	Patología	Descripción	Epidemiología
Infección ocular	Endoftalmitis	- Afectación bilateral. - Causa de ceguera irreversible.	Prevalente en el sudeste asiático, con una creciente incidencia en otras regiones del mundo (7,43).
Infección del Sistema Nervioso Central	Meningitis	- Altas tasas de shock séptico. - Focos infecciosos extra-meníngeos: ventriculitis, empiema subdural y absceso epidural.	Afecta a la comunidad Asiática sin antecedentes neuroquirúrgicos o traumáticos, con algunos reportes fuera de las costas del pacífico (7,8,48)
Infección musculoesquelética y tejidos blandos	Fascitis necrotizante	- Absceso intramuscular. - Absceso de psoas no tuberculoso. - Pioniositis y osteomielitis.	Frecuente en Taiwán (7,34).
Infección del Tracto Urinario	Infección urinaria	- Afecta riñones y próstata por diseminación hematogena. - Formación de abscesos locales.	Prevalente en el continente asiático (7).
Infección del Tracto respiratorio	Neumonía	- Neumonías asociadas a la comunidad. - Insuficiencia respiratoria, shock séptico, compromiso lobular bilateral. - Empiema, absceso pulmonar y embolia séptica pulmonar	Descripción de brotes intrahospitalarios asociados a ventilación mecánica en China (34) e Irán (49). Prevalente en la comunidad de Taiwán (7,34).
Bacteriemia		- Producto de un proceso infeccioso localizado. - Secuelas como: tromboembolismos sépticos, pulmonares y yugulares internos.	Reportes en Asia (7) y Europa (22).
Absceso hepático piogénico		- Se asocia con complicaciones metastásicas en individuos con función biliar y hepática normal. - Bacteriemia.	Frecuente en Asia, con una comportamiento endémico regiones de Taiwán (7), con difusión en Europa (42-46), América del Norte (7), América latina (47) y el Caribe (48)

Referencias

- Shon A, Bajwa R, Russo T. Hypervirulent (*hypermucoviscous*) *Klebsiella pneumoniae* A new and dangerous breed. Virulence. 2013; 4: 107–18. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Li B, Zhao Y, Liu Ch, Chen Z, Zhou D. Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. Future Microbiol. 2014; 9: 1071-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Paczosa M, Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. Microbiol Mol Biol Rev. 2016; 80: 629–61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Chang L, Bastian I, Warner M. Survey of *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia in two South Australian hospitals and detection of hypermucoviscous phenotype and *magA/rmpA* genotypes in *K. pneumoniae* isolates. J Infection. 2013; 41: 559–63. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Liu Y, Li B, Zhang Y, Zhang W, Shen H, Li H, Cao B. Clinical and Molecular Characteristics of Emerging Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections in Mainland China. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 5379–85. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Ramirez M, Traglia G, Lin D, Tran T, Tolmasky M. Plasmid-Mediated Antibiotic Resistance and Virulence in Gram-negatives: the *Klebsiella pneumoniae* Paradigm. Microbiol Spectr. 2014; 2: 1–15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Rev. 2019; 32: 1-42. [\[PubMed\]](#)
- Lee Ch, Lee J, Park K, Jeon J, Kim Y, Cha C, Jeong B, Lee S. Antimicrobial resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms. Front Cell Infect Microbiol. 2017; 7: 1-13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Lam M, Wyres K, Duchêne S, Wick R, Judd L, Gan Y, Hoh C, Archuleta S, Molton J,

10. Wyres K, Wick R, Judd L, Froumine R, Tokolyi A, Gorrie C, Lam M, Duchêne S, Jenney A, Holt K. Distinct evolutionary dynamics of horizontal gene transfer in drug resistant and virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*. PLoS Genet. 2019; 15: 1-25. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Luo Y, Wang Y, Ye L, Yang J. Molecular Epidemiology and Virulence Factors of Pyogenic Liver Abscess Causing *Klebsiella pneumoniae* in China. Clin Microbiol Infect. 2014; 20: 818-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Alcántar M, Girón J. *Klebsiella pneumoniae* and the pyogenic liver abscess: implications and association of the presence of *rpmA* genes and expression of hypermucoviscosity. Virulence. 2015; 6: 407-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World?. Clin Microbiol Rev. 2013; 26: 185-230. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Arena F, De Angelis L, D'Andrea M, Cannatelli A, Fossati L, Di Pilato V, Giani T, Cavallo R, Rossolini G. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with hypermucoviscous phenotype: A case report and literature review. Virulence. 2017; 8: 1900-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Russo T, Olson R, Fang C, Stoesser N, Miller M, MacDonald U, Hutson A, Barker J, La Hoz R, Johnson J, for the Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Investigator Group (HVKPIG). Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2018; 56: 1-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Loraine J, Heinz E, De Sousa Almeida J, Milevskyy O, Voravuthikunchai S, Srimanote P, Kiratisin P, Thomson N, Taylor P. Complement susceptibility in relation to genome sequence of recent *Klebsiella pneumoniae* isolates from Thai hospitals. mSphere. 2018; 3: 1-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Soo K. The contribution of capsule polysaccharide genes to virulence of *Klebsiella pneumoniae*. Virulence. 2017; 8: 485-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Pereira P, Picão R, Vespero E, Pelisson M, Zuleta L, Almeida L, Gerber A, Vasconcelos A, Gales A, Nicolás M. Pyrosequencing-based analysis reveals a novel capsular gene cluster in a KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate identified in Brazil. BMC Microbiol. 2012; 12: 2-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Gu D, Huang Y, Ma J, Zhou H, Fang Y, Cai J, Hu Y, Zhang R. Detection of Colistin Resistance Gene *mcr-1* in Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Isolates from an Infant with Diarrhea in China. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60: 5099-100. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Brisse S, Passet V, Björk A, Babosan A, Kassis N, Struve C, Decré D. *wzi* gene sequencing, a rapid method for determination of capsular type for *Klebsiella* strains. J Clin Microbiol. 2013; 51: 4073-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Struve C, Roe C, Stegger M, Stahlhut S, Hansen D, Engelthaler D, Andersen P, Driebe E, Keim P, Krogfelt K. Mapping the Evolution of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. MBio. 2015; 6: 00630-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Cubero M, Grau I, Tubau F, Pallarés R, Dominguez M, Liñares J, Ardanuy C. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clones causing bacteraemia in adults in a teaching hospital in Barcelona, Spain (2007-2013). Clin Microbiol Infect. 2016; 22: 154-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Amraie H, Shakib P, Rouhi S, Bakhshandeh N, Zamanad B. Prevalence assessment of *magA* gene and antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical specimens in Shahrekord, Iran. Iran J Microbiol. 2014; 6: 311-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Doorduijn D, Rooijackers S, van Schaik W, Bardoel B. Complement resistance mechanisms of *Klebsiella pneumoniae*. Immunobiology. 2016; 221: 1102-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Osman K, Hassan H, Orabi A, Abdelhafez A. Phenotypic, antimicrobial susceptibility profile and virulence factors of *Klebsiella pneumoniae* isolated from buffalo and cow mastitic milk. Pathog Glob Health. 2014; 108: 191-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Tan TY, Cheng Y, Ong M, Ng L. Performance characteristics and clinical predictive value of the string test for detection of hepato-virulent *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood cultures. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014; 78: 127-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Wang L, Shen D, Wu H, Ma Y. Resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* to both intracellular and extracellular killing of neutrophils. PLoS ONE. 2017; 12: 1-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Lin C, Chen F, Huang L, Chang J, Chen J, Tsai Y, Chang F, Lin J, Siu L. Effect in virulence of switching conserved homologous capsular polysaccharide genes from *Klebsiella pneumoniae* serotype K1 into K20. Virulence. 2017; 8: 487-93. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Li W, Sun G, Yu Y, Li N, Chen M, Jin R, Jiao Y, Wu H. Increasing Occurrence of Antimicrobial-Resistant Hypervirulent (Hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* Isolates in China. Clin Infect Dis. 2014; 58: 225-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Caroff M, Novikov A. LPS Structure, Function, and Heterogeneity. In Endotoxin Detection and Control in Pharma, Limulus, and Mammalian Systems, Williams K (Ed.), 2019. ISBN: 978-3-030-17147-6. [\[Google Scholar\]](#)
31. Hsieh P, Lin T, Yang F, Wu M, Pan Y, Wu S, Wang J. Lipopolysaccharide O1 antigen contributes to the virulence in *Klebsiella pneumoniae* causing pyogenic liver abscess. PLoS ONE. 2012; 7: 1-13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Llobet E, Martínez V, Moranta D, Dahlström K, Regueiro V, Tomás A, Cano V, Pérez-G C, Frank C, Fernández-C H, Insua J, Salminen T, Garmendia J, Bengoechea J. Deciphering tissue-induced *Klebsiella pneumoniae* lipid A structure. Proc Natl Acad Sci USA. 2015; 112:E6369-78. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Diago N, Calatayud B, Sun D, Khairallah C, Mann I, Ulacia H, Sheridan B, Shi M, Fries B. Antibody-Based Immunotherapy To Treat and Prevent Infection with Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Clin Vaccine Immunol. 2017; 24: e00456-16. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

34. Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives. J Intern Med. 2019;1-18. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Bailey DC, Alexander E, Rice MR, Structural and functional delineation of aerobactin biosynthesis in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. J Biol Chem. 2018; 293: 7841–7852. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Martin RM, Bachman MA. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2018; 8:1-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Russo TA, Olson R, MacDonald U, Beanan J, Davidson BA. Aerobactin, but not yersiniabactin, salmochelin, or enterobactin, enables the growth/survival of hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* ex vivo and in vivo. Infect Immun. 2015; 83: 3325–33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Liu and Guo. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hypermucoviscous and aerobactin positive) infection over 6 years in the elderly in China: antimicrobial resistance patterns, molecular epidemiology and risk factor. Ann Clin Microbiol Antimicrob (2019) 18:4 2-11. [\[Google Scholar\]](#)
39. Bachman M, Breen P, Deornellas V, Mu Q, Zhao L, Wu W, Cavalcoli J, Mobley H. Genome-Wide Identification of *Klebsiella pneumoniae* Fitness Genes during Lung Infection. mBio. 2015; 6: 1-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
40. Compain F, Babosan A, Brisse S, Genel N, Audo J, Ailloud F, Kassis-C N, , Arlet G, Decré D. Multiplex PCR for Detection of Seven Virulence Factors and K1/K2 Capsular Serotypes of *Klebsiella pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2014; 52: 4377-80. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Babb R, Pirofski L. Help is on the way: Monoclonal antibody therapy for multi-drug resistant bacteria. Virulence. 2017; 8: 1055-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Rossi B, Gasperini ML, Leflon-Guibout V, Gioanni A, de Lastours V, Rossi G, Dokmak S, Ronot M, Roux O, Nicolas-Chanoine MH, Fantin B, Lefort A. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Cryptogenic Liver Abscesses, Paris, France. Emerg Infect Dis. 2018; 24: 221-229. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#).
43. Pichler C, Büchsel M, Rossen JW, Vavra M, Reuter S, Kern WV, Thimme R, Mischnik A. First report of invasive liver abscess syndrome with endophthalmitis caused by a K2 serotype ST2398 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Germany, 2016. New Microbes New Infect. 2017; 17: 77-80. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. Roulston KJ, Bharucha T, Turton JF, Hopkins KL, Mack DJF. A case of NDM-carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* sequence type 23 from the UK. JMM Case Rep. 2018; 5: e005130. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#).
45. Pereira A, Petrucci T, Simões MJ. *Klebsiella pneumoniae* from K1 and Hypervirulent Clone ST23: First Documented Case in Portugal. Acta Med Port. 2017; 30: 496-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Gundestrup S, Struve C, Stahlhut SG, Hansen DS. First Case of Liver Abscess in Scandinavia Due to the International Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Clone ST23. Open Microbiol J. 2014; 8:22-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Coutinho RL, Visconde MF, Descio FJ, Nicoletti AG, Pinto CL, Da Silva A, Rodrigues C, Gales A, Hurtado G. Community-acquired invasive liver abscess syndrome caused by a K1 serotype *Klebsiella pneumoniae* isolate in Brazil: a case report of hypervirulent ST23. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2017; 109: 970-971. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. Melot B, Brisse S, Breurec S, Passet V, Malpote E, Lamaury I, Thierry G, Hoen B. Community-acquired meningitis caused by a CG86 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain: first case report in the Caribbean. BMC Infect Dis. 2016; 16: 1-3, [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Mohammad Ali Tabrizi A, Badmasti F, Shahcheraghi F, Azizi O. Outbreak of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* harbouring blaVIM-2 among mechanically-ventilated drug-poisoning patients with high mortality rate in Iran. J Glob Antimicrob Resist. 2018; 15:93–98. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Varela YY, Labrador I, Araque M Fenotipo hipermucoviscoso de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta: Lo nuevo de un viejo enemigo. *Avan Biomed* 2019; 8: 21-30.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.