



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA HIPERVIRULENCIA EN
CEPAS DE *Klebsiella pneumoniae***

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

B I Ó L O G O

P R E S E N T A:

SEBASTIAN VAZQUEZ ARZATE

DIRECTOR DE TESINA:

DR. ERIC MONROY PÉREZ



PROYECTO FINANCIADO POR LA DGAPA, UNAM, PAPIIT IN225020

LOS REYES IZTACALA, TLALNEPANTLA, ESTADO DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mi madre Maribel Arzate Valdez:

No tengo las palabras exactas para agradecerte por todo el apoyo que me has brindado desde mi nacimiento hasta el día de hoy. Desde que tengo memoria, no recuerdo un momento en donde no hayas estado presente. Siempre te mantuviste a mi lado apoyándome, incluso en mis peores momentos. Se que el amor que me brindas es totalmente sincero. Gracias por amarme de una manera TAN ESPECIAL. Te admiro y amo muchísimo.

A mi padre Efrén Vázquez Cortés:

Gracias por permitirme estudiar una licenciatura y por todos los consejos que me brindaste. Se que tu amor hacia mí es genuino. Todas las veces que te has preocupado por mí sin esperar nada a cambio. Te amo.

A mi hermano Luis Osvaldo Vazquez Arzate:

Por todo el amor y apoyo que me ofreciste. Por compartir tus experiencias conmigo y enseñarme algunas lecciones de la vida. Te amo.

*A mis amigos Taira Melina, María Fernanda, Ariatna Guadalupe,
Diana Laura, Juan Carlos y Egelanelid Gamaliel*

Por demostrarme lo que es una verdadera amistad sin intereses y por su constante apoyo. Los amo.

Agradecimientos

- Al Dr. Eric Monroy Pérez, mi director de tesis, por su entera dedicación y constante apoyo para la realización de este trabajo de investigación, así mismo, por la paciencia y el tiempo invertido en mi formación.

- A la Dra. Gloria Luz Paniagua Contreras, por permitirme formar parte del laboratorio de Análisis Clínicos y por todos los conocimientos compartidos durante mi estancia.

- A mi comité asesor por ayudarme a mejorar el trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	8
1. Historia, evolución y epidemiología de <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	9
2. Factores asociados a la virulencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	12
2.1. Serotipos capsulares.	12
2.2. Genes <i>rmpA</i> y <i>magA</i> .	14
2.3. Lipopolisacárido (LPS).	15
2.4. Fimbrias tipo 1 y tipo 3.	16
2.5. Formación de biopelícula.	18
2.6. Sideróforos.	19
2.7. Complejos clonales (CC) y secuenciotipos (ST)	21
2.8. Plásmidos de virulencia	23
3. Mecanismos de resistencia a los antibióticos.	23
3.1. Resistencia a los antibióticos B-lactámicos.	25
3.1.1. B-lactamasas de espectro extendido (ESBL's).	26
3.1.2. AmpC plasmídicas.	27
3.1.3. Carbapenemasas.	27
3.2. Resistencia a quinolonas.	28
3.3. Resistencia a polimixina y tigeciclina.	29
4. Opciones de tratamiento.	30
CONCLUSIONES	32
LITERATURA CITADA	33

RESUMEN

Klebsiella pneumoniae es una enterobacteria patógena que ocasiona diferentes infecciones en el ser humano. La capacidad que tiene esta bacteria para colonizar diferentes tejidos y órganos dentro del cuerpo humano radica en los múltiples factores de virulencia que posee. En las últimas décadas se ha registrado un aumento de casos clínicos, principalmente en Asia, sobre infecciones nosocomiales y comunitarias causadas por cepas hipervirulentas de *K. pneumoniae* en donde los sitios de infección más comunes son el hígado, el sistema gastrointestinal y pulmones. Estas nuevas cepas están comúnmente asociadas a la expresión del fenotipo hipermucoviscoso, de los genes *rmpA* (regulator of mucoid phenotype A) y *magA* (mucoviscosity-associated gene A) y a los serotipos capsulares K1 y K2. El tratamiento médico para combatir las infecciones por *K. pneumoniae* se ha complicado en los últimos años debido al incremento de cepas multirresistentes a los antibióticos. El objetivo del presente trabajo es describir la importancia de las cepas de *K. pneumoniae* hipervirulentas que ocasionan infecciones en el hombre, relacionadas con la epidemiología, los factores de virulencia y los mecanismos de resistencia a los antibióticos.

INTRODUCCIÓN

Klebsiella pneumoniae es un bacilo Gram negativo que pertenece a la familia Enterobacteriaceae. Esta bacteria está asociada a múltiples enfermedades infecciosas que dañan algunos tejidos y órganos en el cuerpo humano. Además ocupa el segundo lugar como enterobacteria oportunista que provoca infecciones nosocomiales y comunitarias en la población, causando mayores estragos en los individuos inmunocomprometidos. (Al Hasan *et al.*, 2010)

Generalmente se aloja en las superficies mucosas del hospedero, como el sistema respiratorio y el tracto gastrointestinal, siendo este último el reservorio más importante. Hoy en día se puede clasificar a las cepas de *K. pneumoniae* en dos grandes grupos: las cepas clásicas (cKp) y las cepas hipervirulentas (hvKp). (Bagley, 1985; Paczosa y Mecsas, 2016)

Las cepas de *K. pneumoniae* ocasionan numerosas afectaciones que van desde neumonías e infecciones en el tracto urinario (UTI), hasta bacteremias que surgen de las complicaciones que se presentan en los pulmones o vejiga. (Kang *et al.*, 2006; Qureshi *et al.*, 2012) La patogenia de las cepas se debe a la expresión de numerosos factores de virulencia, como son los antígenos capsulares K1 hasta K78, la presencia de proteínas captadoras de hierro denominadas sideróforos (enterobactinas, yersiniabactinas, salmoquelinas y aerobactinas), adhesinas, toxinas, etc. (Paczosa y Mecsas, 2016) El tratamiento de las infecciones por *K. pneumoniae* se complica debido a la selección de cepas resistentes a los diferentes grupos de antibióticos, entre los que se encuentran los genes que codifican para *B*-lactamasas de Espectro Extendido (ESBL's), y los carbapenémicos. (Shon *et al.*, 2013)

En los últimos años se ha incrementado la documentación sobre las cepas hipervirulentas, principalmente en Asia, remarcando las diferencias y los daños que ocasionan en comparación con las cepas clásicas (cKp). De acuerdo con Shon *et al.*, (2013), estas nuevas cepas hipervirulentas generalmente ocasionan infecciones que resultan en abscesos hepáticos piogénicos, abscesos pulmonares, meningitis y endoftalmítis. Varios de los estudios realizados también reportan que estas cepas tienen

la capacidad de expresar el fenotipo hipermucoviscoso, el cual se detecta a través de la presencia de filamentos mucosos que miden 5 o más milímetros en las colonias sembradas en los agares. (Fang *et al.*, 2004; Kawai, 2006; Wiskur *et al.*, 2008).

De igual forma, este nuevo fenotipo está ligado a la producción de una hipercápsula de polisacáridos que se diferencia de la cápsula producida por las cepas clásicas (cKp). La hipercápsula que es codificada por los genes *rmpA* (regulator of mucoid phenotype A) y *rmpA2* (Nassif y Sansonetti, 1986; Cheng *et al.*, 2010) presenta una mayor proporción de los antígenos K1 y K2 (Luo *et al.*, 2014; Struve *et al.*, 2015). Otro factor de virulencia importante que se relaciona con la hipermucoviscosidad es el gen cromosomal *magA* (mucoviscosity-associated gene A), el cual participa, del mismo modo, en la formación de la cápsula siendo específico para las cepas que contienen el antígeno K1 principalmente. (Struve *et al.*, 2005; Fang *et al.*, 2010)

Por lo que, el propósito de este trabajo, es describir la importancia de las cepas de *K. pneumoniae* hipervirulentas que ocasionan infecciones en el hombre, relacionadas con la epidemiología, los factores de virulencia y los mecanismos de resistencia a los antibióticos.

JUSTIFICACIÓN

En los últimos años se ha documentado un incremento de infecciones de pacientes hospitalizados por cepas de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulentas, que debido a la elevada frecuencia de factores de virulencia y de resistencia a los antibióticos ha complicado el tratamiento médico, por lo cual es de suma importancia el realizar una revisión sobre los principales marcadores de virulencia de *K. pneumoniae* que participan durante el desarrollo de las infecciones, además de analizar los principales mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos.

OBJETIVOS

General:

- Describir la importancia clínica de la hipervirulencia en cepas de *Klebsiella pneumoniae*.

Particulares:

- Revisar los factores de virulencia asociados a la hipervirulencia en las cepas de *K. pneumoniae*
- Describir las diferencias moleculares entre las cepas hipervirulentas y las clásicas
- Analizar los mecanismos de resistencia a los antibióticos en las cepas de *K. pneumoniae*

1. Historia, evolución y epidemiología de *Klebsiella pneumoniae*.

En 1882 se describió por primera vez a un bacilo encapsulado causante de la neumonía. Esta observación fue realizada por el patólogo alemán Carl Friedlander. No fue hasta 1886 cuando se le dio el nombre de *Klebsiella pneumoniae* en honor a Edwin Klebs. (Friedlander, 1882; Brisse *et al.*, 2006)

Pertenciente a la familia Enterobacteriaceae, esta especie juega un papel muy importante en las infecciones oportunistas hospitalarias al causar diferentes afectaciones en múltiples partes del cuerpo como son los pulmones, el sistema urinario, el sistema circulatorio y los ojos. (Paczosa y Meczaz, 2016)

Generalmente las neumonías y las infecciones en el sistema urinario (UTI) son las infecciones primarias más comunes provocadas por *K. pneumoniae*. Sin embargo también se pueden presentar bacteremias primarias y secundarias como consecuencia de una infección por cepas resistentes a los antibióticos. (Kang, 2006)

La inmunodeficiencia en las personas es un factor determinante para el riesgo de contraer una infección por *Klebsiella pneumoniae*, ya que se ha observado que algunos factores de riesgo para la adquisición de este organismo son la diabetes, enfermedades crónicas del hígado, trasplante de órganos y diálisis. (Tsay *et al.*, 2002) Otros factores de riesgo que favorecen una infección son la edad, la realización de procedimientos invasivos como los catéteres, el uso de antibióticos, el alcoholismo crónico, entre otros. (Mandell *et al.*, 2007; Song *et al.*, 2011; Yali *et al.*, 2014)

En la actualidad se habla sobre dos diferentes tipos de cepas de esta bacteria: las cepas clásicas (cKp) y las cepas hipervirulentas (hvKp). Las cepas clásicas han ganado gran notoriedad debido a los estudios que demuestran la gran prevalencia de la resistencia antimicrobiana, por lo que se ha vuelto un enorme reto el tratamiento que se proporciona. De igual forma, han ayudado a estudiar los determinantes sobre la resistencia a antibióticos. (Boucher *et al.*, 2009; Shon *et al.*, 2013)

En los últimos años se ha incrementado la documentación sobre las cepas hipervirulentas, especialmente en Asia, donde se ha observado que esta nueva variante

tiene la capacidad de crear abscesos hepáticos piogénicos, así como meningitis, endoftalmitis y fascitis. Además se describe que esta nueva variante puede afectar de forma severa tanto a pacientes sin ningún padecimiento crónico como a los pacientes inmunocomprometidos o con enfermedades crónicas. Adicionalmente, se ha observado que la prevalencia de las cepas hipervirulentas se registra en mayor proporción en aquellos individuos jóvenes sin complicaciones médicas. (Paczosa y Meczars, 2016; Russo y Marr, 2019)

Las cepas hipervirulentas comúnmente se caracterizan por la presencia de un nuevo fenotipo hipermucoviscoso en las placas de agar. La hipermucoviscosidad se define como la formación de un hilo viscoso con el asa de siembra mayor a 5 milímetros derivado de aquellas colonias que crecieron en los agares. (Figura 1) Cuando un hilo de esa longitud está presente, se considera una prueba positiva. (Fang *et al.*, 2004) Sin embargo, se ha visto que no todas las cepas hipervirulentas presentan este fenotipo y, de igual forma, se catalogan como hvKp. Además, algunas cepas clásicas también llegan a presentar esta característica. (Catalan-Najera *et al.*, 2017; Russo *et al.*, 2018)



Figura 1. Prueba positiva del fenotipo hipermucoviscoso de *Klebsiella pneumoniae*. (Tomado de Shon *et al.*, 2013)

En 1986, Liu y colaboradores reportaron por primera vez la presencia de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulentas (hvKp) en Taiwán al observar que los pacientes de la comunidad presentaban abscesos hepáticos, endoftalmitis, meningitis, neumonía y abscesos prostáticos. Desde entonces, la documentación sobre esta variante ha ido en aumento tanto en los países orientales como en los occidentales. No obstante, se ha observado que la prevalencia de las cepas hipervirulentas se presenta en mayor grado en Asia. (Lee *et al.*, 2017)

Diferentes estudios demuestran la presencia de hvKp alrededor del mundo. Guo y colaboradores (2017) reportaron que en China el 22.8% de las muestras aisladas de diferentes sitios de infección se debieron a las cepas hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae*. De igual forma, en 2016 Ye y colaboradores demostraron que el 90.9% de los patógenos que causaron abscesos hepáticos piogénicos en China se relacionaron con hvKp.

En Taiwán se han presentado casos clínicos en donde el 88.8% de los aislados de *K. pneumoniae* provenientes de pacientes con abscesos hepáticos presentan el fenotipo hipermucoviscoso y que el 41.5% de las infecciones comunitarias por *Klebsiella pneumoniae* fueron causadas por cepas hipervirulentas. (Lee *et al.*, 2006; Ku *et al.*, 2008) Además, los abscesos de hígado son considerados como una enfermedad endémica en el país. Entre 1996 y 2004, hubo un incremento de aproximadamente el 60% en la incidencia de abscesos hepáticos causados por hvKp en Taiwán. (Tsai *et al.*, 2008)

De acuerdo con Lin y colaboradores, (2012) el rango de colonización de cepas hipervirulentas es de 14.1%, 14.9%, 11.3%, 12%, 11.7% 16.7%, 2.7% y 0% en pacientes sanos provenientes de Malasia, Singapur, Taiwán, Hong Kong, China, Japón, Tailandia y Vietnam respectivamente. Es importante aclarar que el tracto gastrointestinal es el sitio dominante de colonización por las cepas.

Los estudios realizados en los países occidentales y europeos reportan que la prevalencia de las cepas hipervirulentas en esa región no es alta. Se ha observado que en países como España, Brasil, Canadá, Estados Unidos, México y Francia, el fenotipo

hipermucoviscoso se presenta en muy pocas muestras a comparación de aquellas muestras tomadas en los pacientes asiáticos. (Lee *et al.*, 2017)

2. Factores asociados a la virulencia de *Klebsiella pneumoniae*.

Actualmente se han identificado numerosos factores que le confieren a las cepas de *K. pneumoniae* la hipervirulencia. Entre ellos se encuentran los serotipos capsulares, genes de reguladores de producción de cápsula, el lipopolisacárido, y los sideróforos,. Debido a estos factores, la supervivencia de la bacteria dentro de su hospedero es factible a tal grado que puede causar diferentes complicaciones médicas.

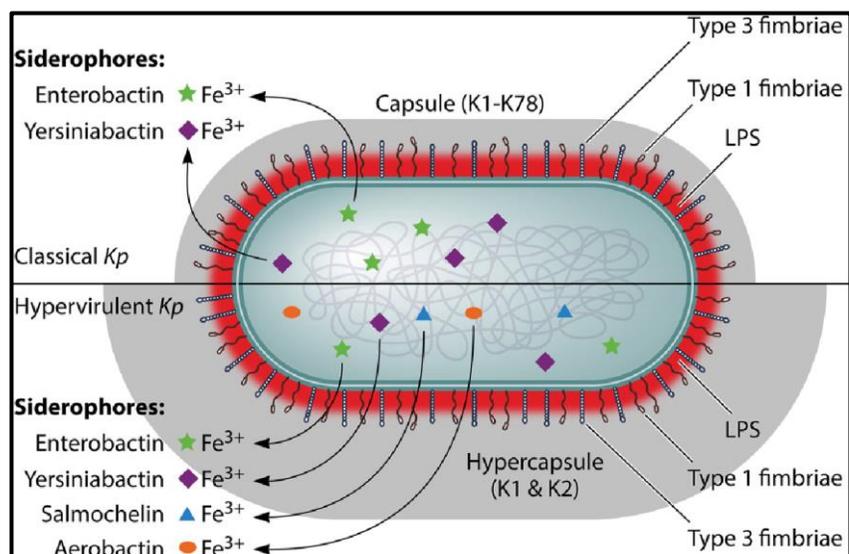


Figura 2. Comparación de cuatro factores de virulencia presentes en cepas clásicas y cepas hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae*. (Tomado de Paczosa y Meccas, 2016)

2.1. Serotipos capsulares.

La cápsula es una matriz de polisacáridos que se forma alrededor de la bacteria. Es uno de los factores de virulencia más estudiados e importantes, ya que le protege de la actividad inmune del hospedero. Se ha observado que aquellas cepas de *K. pneumoniae* que no cuentan con cápsula son drásticamente menos virulentas en algunos estudios realizados en ratones, ya que el índice de mortalidad fue bajo, así

como la propagación de bacterias en los sitios de infección. (Yoshida *et al.*, 2000; Cortes *et al.*, 2002)

Una diferencia notable entre las cepas clásicas y las cepas hipervirulentas radica en que las cepas hvKp producen una hipercápsula de polisacárido mucoviscoso más robusto que el de la cápsula típica. Esta característica contribuye radicalmente en la patogenia de las cepas hipervirulentas. (Paczosa y Meczasa, 2016)

Tanto en las cepas clásicas como en las hipervirulentas se han relacionado con los antígenos de superficie denominados antígenos “K”. Hasta el momento se han descrito 78 antígenos K para *Klebsiella pneumoniae* de los cuales K1 y K2 son los que se presentan en mayor frecuencia. De igual forma, se ha reportado que estos dos serotipos son los más virulentos, por lo tanto se relacionan en gran medida con hvKp. (Mizuta *et al.*, 1983; Yu *et al.*, 2008) No obstante, los serotipos K5, K16, K20, K54, K57 y KN1 también se han relacionado con las cepas hipervirulentas aunque en menor grado, por lo tanto, se puede concluir que los serotipos K1 y K2 no son exclusivos para la hipervirulencia. (Shon *et al.*, 2013)

Una de las razones por las cuales los serotipos K1 y K2 prevalecen en las cepas hipervirulentas es porque las cepas que son clasificadas con estos serotipos, presentan el fenotipo hipermucoviscoso, dificultando la fagocitosis y la muerte intracelular por macrófagos y neutrófilos. (Lee *et al.*, 2014)

Como en todo ser vivo, los genes son los encargados de regular la expresión de ciertos factores. Para la producción de cápsula o hipercápsula, el gen que se estudia es el gen *wzi*, el cual se encarga de codificar a la proteína Wzi (también conocida como la proteína del montaje superficial de la cápsula). (Paczosa y Meczasa, 2016)

Para las cepas hvKp que presentan el fenotipo hipermucoviscoso se ha identificado la expresión de dos genes que, de igual manera, participan en la producción de la hipercápsula. Estos genes son *rmpA* (gen regulador del fenotipo mucoide A), y *magA* (gen A asociado a la mucoviscosidad). (Cheng *et al.*, 2010; Fang *et al.*, 2010)

2.2. Genes *rmpA* y *magA*.

De acuerdo con Cheng y colaboradores (2010), *rmpA* (regulator of mucoid phenotype A) participa en la activación para la producción de la hipercápsula en las cepas hipervirulentas, resultando en la formación del fenotipo hipermucoviscoso y una elevada virulencia por parte de las cepas. Hasta el momento se han reportado tres tipos de genes *rmpA*: dos genes provenientes del plásmido de virulencia (*p-rmpA* y *p-rmpA2*) y un gen cromosomal *c-rmpA*. (Hsu *et al.*, 2011)

Hasta el momento se ha observado que la mayoría de las cepas hipervirulentas expresan por lo menos un gen *rmpA*, por lo cual se ha considerado como un marcador biológico para hvKp. De acuerdo con Hsu y colaboradores (2011), 9 de 48 cepas hvKp poseen los tres genes, 35 de 48 cepas poseen los genes *p-rmpA* y *p-rmpA2* y solo en una cepa presentó *c-rmpA*.

A pesar de que los genes *rmpA* y las cepas hipervirulentas se asocian fuertemente, se ha demostrado que algunos aislados que expresan el gen *rmpA* no exhiben el fenotipo hipermucoviscoso. (Yu *et al.*, 2006) Sin embargo, algunos estudios recientes han dado a conocer que este hecho se debe a una mutación en los genes *rmpA* y *rmpA2* con la ausencia del gen cromosomal. (Yu *et al.*, 2015)

La síntesis de la hipercápsula también se puede observar en la ausencia de los genes *rmpA/rmpA2* gracias a la expresión del gen *magA* (mucoviscosity-associated gene A). Este gen fue descubierto en un estudio realizado por Fang y colaboradores en 2004, en donde buscaban factores necesarios para la producción de la hipercápsula en cepas hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de abscesos hepáticos invasivos. En el estudio se visualizó que *magA* se encontraba en el 98% de las cepas invasivas. Trabajos posteriores determinaron que *magA* se encuentra específicamente en los serotipos K1 y se relaciona con el gen *wzy* (O-antigen polymerase) del operón capsular. Debido a esto, en 2010 el gen fue renombrado como *wzy_K1*. (Fang *et al.*, 2010)

2.3. Lipopolisacárido (LPS).

El lipopolisacárido, también conocido como endotoxina, es una molécula glicolipídica anclada a la membrana externa y se considera como el antígeno de superficie más importante de las bacterias Gram negativas. Es sumamente esencial para la supervivencia del organismo, ya que protege de la acción de los antibióticos y favorece la adhesión a las células del hospedero. Como se muestra en la figura 3, la molécula está compuesta de un antígeno O, un núcleo de oligosacáridos y un lípido A. (Paczosa y Meczias, 2016)

El lípido A es un glucolípido que se involucra en la resistencia a los péptidos antimicrobianos debido a la diversidad de ácidos grasos que presenta. Esta molécula se relaciona en gran medida con la toxicidad y sus variaciones apoyan a las bacterias Gram negativas a evadir la respuesta inmunitaria. (Llobet et al., 2015)

El núcleo de azúcares está formado por dos unidades: un núcleo externo formado por hexosas y un núcleo interno formado por heptosas. Este núcleo facilita el sitio de unión al antígeno O. El antígeno O está formado de unidades de polisacáridos que se repiten y le confieren a la molécula un serotipo específico. (Shon et al., 2013)

A comparación del gran número de antígenos capsulares, solo se han descrito 9 antígenos O: serotipo O1, O2ab, O2ac, O3, O5, O7, O8 y O12. Para *Klebsiella pneumoniae*, el serotipo O1 es el que se presenta en mayor frecuencia y lo conforman unidades de D-galactano I y D-galactano II repetidas. (Hansen et al., 1999)

El gen *uge* (UDP galacturonate 4-epimerase) está fuertemente relacionado en la producción del LPS en *K. pneumoniae*. Se ha observado que si este gen no está presente en las cepas, la patogenia de las mismas disminuye, ya que son menos capaces de causar neumonía e infecciones en el tracto urinario (ITU's). (Regue et al., 2004)

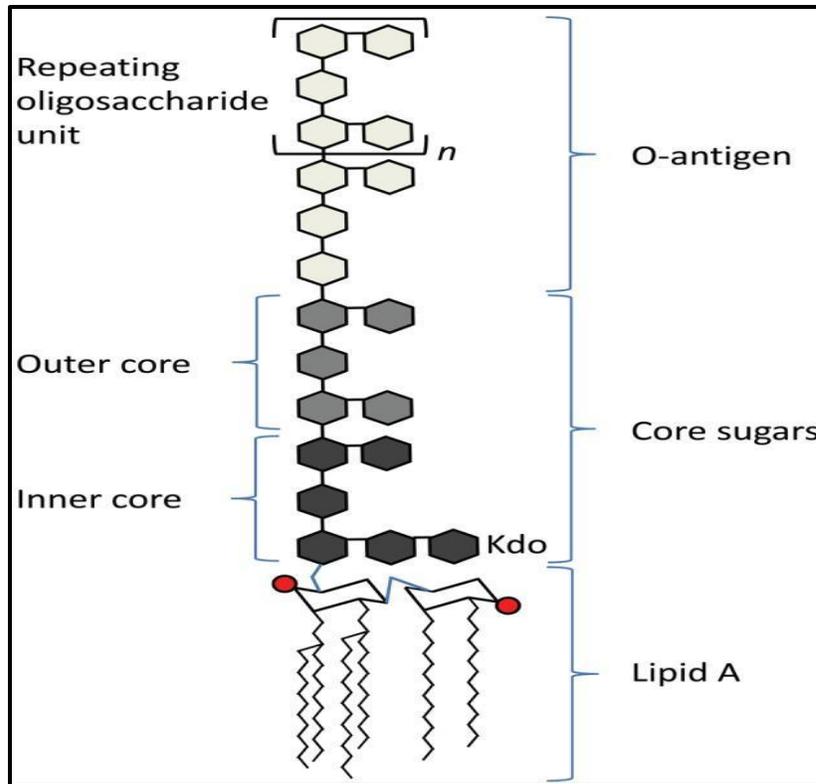


Figura 3. Estructura química del lipopolisacárido. (Tomado de Maeshima y Fernandez, 2013)

2.4. Fimbrias tipo 1 y tipo 3.

Para que las bacterias puedan unirse a las células del hospedero producen gran variedad de adhesinas, lo cual resulta crítico para la infección. *Klebsiella pneumoniae* produce 4 tipos diferentes de estructuras adhesivas: fimbrias tipo 1, fimbrias tipo 3, fimbria KPF-28 y un factor adhesivo conocido como CF29K. Sin embargo, las fimbrias tipo 1 y tipo 3 son las que se encuentran con mayor frecuencia en las cepas de *K. pneumoniae* y, de igual forma, se han caracterizado como factores de virulencia. (Podschn y Ullmann, 1998)

Las fimbrias tipo 1 (Figura 4) son protuberancias finas y filiformes que se encuentran en la superficie de la célula bacteriana y se expresan en el 90% de las cepas de *K. pneumoniae*. Generalmente está relacionada con las infecciones en el tracto urinario pero no con el tracto gastrointestinal ni con infecciones en los pulmones. (Struve *et al.*, 2008)

La fimbria tipo 1 contiene un *cluster* de genes *fim* (fimbrial protein type 1) que es homólogo al *cluster* encontrado en *Escherichia coli*. Este tipo de fimbria está constituida por dos subunidades: subunidad mayor FimA y subunidad menor FimH. El gen *fimA* codifica para la subunidad mayor, mientras el gen *fimH* juega el mismo papel en la subunidad menor que es la encargada de las funciones de adhesión a las células hospederas. (Gerlach *et al.*, 1989) Adicionalmente se ha observado la participación del gen *fimC* para la formación del chaperón, así como la expresión de los genes *fimD* y *fimI*. La expresión de la fimbria tipo 1 está regulada por la presencia del gen exclusivo *fimK* que solo se encuentra en las cepas de *Klebsiella pneumoniae*. (Struve *et al.*, 2008)

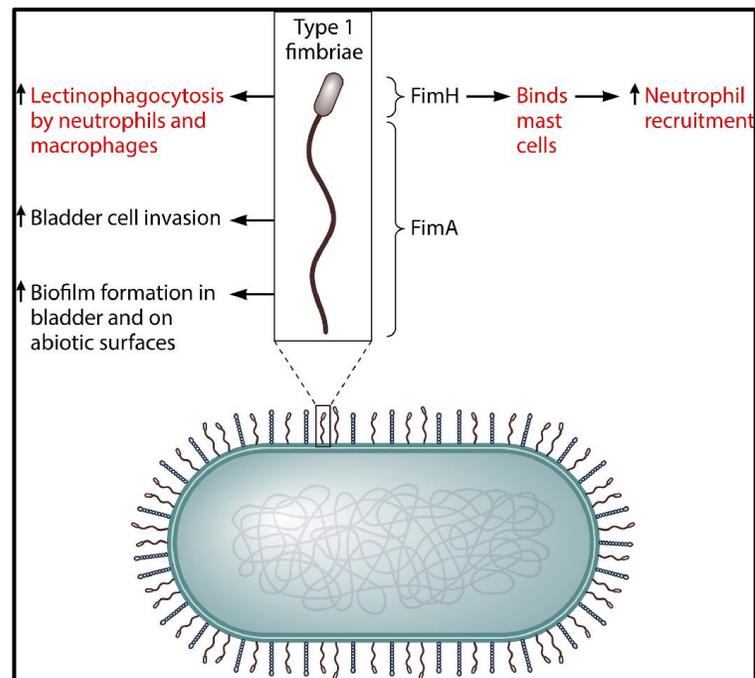


Figura 4. Representación y funciones de la fimbria tipo 1. (Tomado de Paczosa y Mecsas, 2016)

Por otra parte, la fimbria tipo 3 (Figura 5) son filamentos en forma de hélice y estas están codificadas por el grupo de genes *mrk* (fimbrial protein type 3). De igual forma que la fimbria tipo 1, la fimbria tipo 3 está constituida por subunidades: la subunidad mayor MrkA y la subunidad menor MrkD. La subunidad mayor desempeña un papel muy importante en la formación de la biopelícula mediante la expresión del gen *mrkA*. Los genes *mrkB*, *mrkC* y *mrkE* participan en la regulación de la expresión de la fimbria

mientras que *mrkF* mantiene la estabilidad de la fimbria en la superficie celular. (Allen *et al.*, 1991) Así mismo, este tipo de fimbria se expresa en casi todas las cepas de *Klebsiella pneumoniae* y a diferencia del tipo 1 de fimbria, el tipo 3 es insensible a la manosa, por lo tanto no puede unirse a la D-manosa. (Paczosa y Mecsas, 2016)

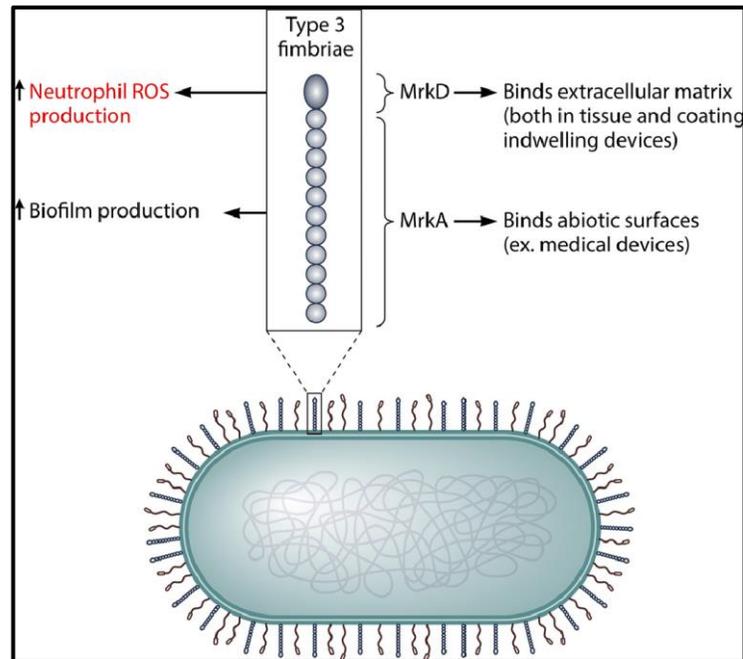


Figura 5. Representación y funciones de las fimbria tipo 3. (Tomado de Paczosa y Mecsas, 2016)

2.5. Formación de biopelícula.

Las bacterias y algunos otros seres microscópicos pueden sobrevivir tanto como individuos y como agregados, ya sea de la misma especie o de diferentes especies a través de la formación de una biopelícula. Esta estructura les confiere un modo de protección para aumentar la supervivencia de los organismos en medios y circunstancias hostiles. Así mismo, se reconoce como una propiedad de virulencia importante. (Fux *et al.*, 2005)

Algunos estudios *in vitro* han establecido que tanto las cepas clásicas como las cepas hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae* producen la biopelícula. En las cepas hvKp se ha detectado que codifican para la glutamina sintetasa, subunidad A de la succinil-CoA sintasa y el antiterminador transcripcional del operón para la captación de glicerol que son contribuyentes de la formación de la biopelícula. (Kong *et al.*, 2012)

Se ha reportado que en la cepa NTUH-K2044 que tiene la particularidad de ser hipervirulenta, la producción de biopelícula es mayor que en aquellas cepas cKp (clásicas) por lo tanto, se hipotetiza que la producción de una biopelícula abundante contribuya con el incremento de la virulencia en *K. pneumoniae*. (Wu *et al.*, 2011)

2.6. Sideróforos.

Klebsiella pneumoniae requiere de ciertos recursos específicos para poder desarrollarse eficazmente en ciertos ambientes. Uno de esos recursos es el hierro. Sin embargo, la disponibilidad de este elemento es limitada dentro del hospedero debido a que existen diferentes respuestas por parte del sistema inmune que se encargan de reducir o eliminar la presencia de hierro en diferentes sitios durante una infección. (Paczosa y Mecsas, 2016)

Una de las estrategias predominantes para poder adquirir hierro en condiciones hostiles es la producción de sideróforos. Es una táctica que se observa tanto en *K. pneumoniae* como en otros patógenos. Los sideróforos son moléculas que poseen una gran afinidad al hierro y puede robar este elemento de las proteínas quelantes del hierro. (Miethke y Marahiel, 2007)

Algunos de los sideróforos que posee *K. pneumoniae* son la enterobactina, yersiniabactina, salmoquelina y aerobactina. La afinidad al hierro de estas moléculas protéicas varía, siendo la enterobactina la más afín y la aerobactina la menos afín. Se ha observado que mientras más sideróforos (proteínas) exprese la bacteria, más patógena se vuelve. (Bachman *et al.*, 2012)

La enterobactina es el sideroforo que más se expresa tanto en las cepas clásicas como en las cepas hipervirulentas y es el principal sistema de captación de hierro en *Klebsiella pneumoniae*. Para la biosíntesis de enterobactina, los genes que codifican para esta molécula se encuentran dentro del cromosoma bacteriano, precisamente en el grupo de genes *ent* (enterobactin siderophore). Por otra parte, el grupo de genes *fep* (ferric enterobactin outer membrane transporter) juega un papel muy importante

codificando las proteínas que regulan el transporte de la molécula de hierro, siendo el gen *fepA* el específico para codificar el receptor de captación. (Hsieh *et al.*, 2008)

Algunos estudios señalan que la enterobactina es sensible a la proteína lipocalina 2, por lo tanto si la lipocalina 2 es secretada por las células del hospedero, inhibe la proliferación de la bacteria mediante la unión de esta proteína al sideróforo, provocando que la captación de hierro no sea posible. (Goetz *et al.*, 2002)

La yersiniabactina es una molécula protéica exclusiva del género bacteriano *Yersinia*. Sin embargo se ha detectado en otros patógenos como *Klebsiella pneumoniae*. Los genes que participan en la síntesis de este sideróforo son los genes *irp* (iron regulatory protein) De igual forma, los genes *ybt* (yersiniabactin siderophore) y *fyu* son necesarios para su secreción. El gen *ybtQ* (Inner membrane ABC-transporter) juega un papel muy importante para la codificación del receptor de captación de hierro. (Lawlor *et al.*, 2007; Paczosa y Mecsas, 2016)

Generalmente, la yersiniabactina se expresa con mayor frecuencia en aquellas muestras provenientes del tracto respiratorio de los pacientes, además de que se menciona que se presenta en la cepas clásicas y las cepas hipervirulentas de *K. pneumoniae*, teniendo una gran prevalencia en aquellas cepas hvKp. (Hsieh *et al.*, 2008) Se ha observado que la proteína transferrina es un inhibidor específico de la yersiniabactina, ya que impide la captación de hierro si se encuentra en proporciones elevadas dentro del plasma sanguíneo. (Bachman *et al.*, 2011)

La salmoquelina y la aerobactina son dos sideróforos (proteínas) que se han encontrado con mayor frecuencia en las cepas hipervirulentas, a comparación de la yersiniabactina y la enterobactina. El gen *iroN* (siderophore salmochelin receptor) induce la expresión del receptor de la salmoquelina, mientras que el receptor para la aerobactina es codificado por el gen *iutA* (ferric aerobactin receptor). (Paczosa y Mecsas, 2016)

Algunos estudios realizados en diferentes sitios de infección, tanto en humanos como en ratones, señalan que la aerobactina es el factor principal en las infecciones

sistemáticas causadas por hvKp, seguido de la salmoquelina y yersiniabactina. Además, se ha reportado que los genes que codifican para esta molécula están relacionados con los genes que codifican para la producción de la hipercápsula (en específico el gen *rpmA*), ya que se encuentran en el mismo plásmido de virulencia. (Nassif y Sansonetti, 1986; Tang *et al.*, 2010)

La producción de sideróforos es sumamente fundamental para la colonización de los sitios de infección causados por *Klebsiella pneumoniae*. Russo y colaboradores (2011) señalan que las cepas hipervirulentas producen cuantitativamente más sideróforos que aquellas cepas clásicas.

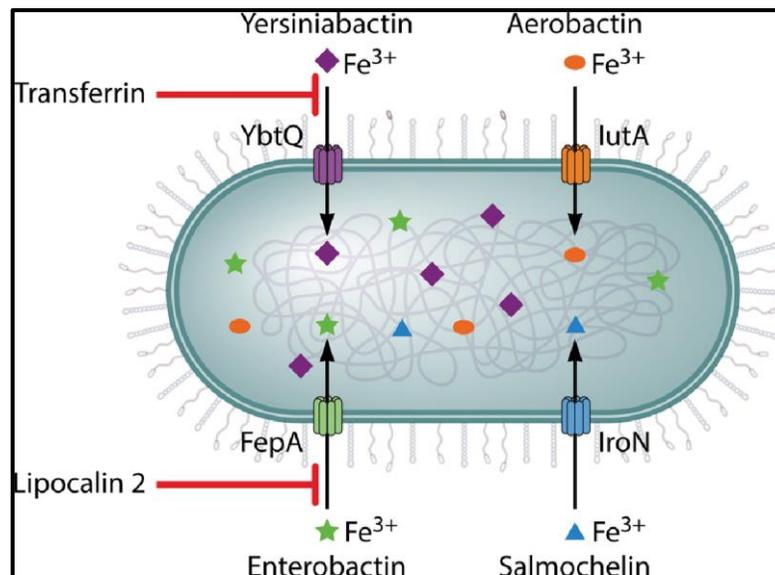


Figura 6. Sideróforos y sus respectivos genes codificantes presentes en las cepas de *Klebsiella pneumoniae*. La transferrina y lipocalina 2 actúan como inhibidores. (Tomado de Paczosa y Mecsas, 2016)

2.7. Complejos clonales (CC) y secuenciotipos (ST)

La epidemiología molecular se basa en el uso de varias herramientas para estudiar la distribución de ciertas enfermedades pandémicas o endémicas. Una herramienta usada frecuentemente en esta índole es la tipificación molecular. Los sistemas de

tipificación molecular nos ayudan a determinar la relación genética entre aislamientos bacterianos, además de diferenciar los aislamientos no emparentados que pertenecen a la misma especie. (Sader et al., 1995)

Una de las técnicas que se utiliza genuinamente para la tipificación molecular es Multilocus Sequence Typing (MLST). Esta herramienta consiste en la detección de variaciones de genes en el ADN, muy conservados denominados “housekeeping” los cuales codifican para proteínas o enzimas muy específicas. (Spratt, 1999)

Los genes analizados mediante MLST generalmente tienden a dar lugar a muchos alelos por cada uno de los locus debido a la variación presentada dentro de las especies bacterianas. Cada secuencia única se le caracteriza con un número de alelo específico y cada cepa se define por la combinación de secuencias específicas de alelos en cada uno de los loci, dando lugar al perfil alélico o secuenciotipo (ST). El análisis permite la clasificación de los secuenciotipos en grupos evolutivos relacionados que reciben el nombre de complejos clonales (CC). (Spratt, 1999)

Algunos estudios reportan que el complejo clonal 23 (CC23) de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta (hvKp) forman un linaje clonal específico donde los aislamientos de hvKp que presentan el serotipo capsular K2 son genéticamente más diversos, dando así como resultado que CC23 tiene un fondo genético que le confiere la hipervirulencia y adecuación a las cepas. (Struve et al., 2015)

Bialek-Davenet y colaboradores (2014) reportan que de todos los secuenciotipos encontrados para *K. pneumoniae*, el ST23 es el que se relaciona en mayor grado con las cepas hipervirulentas que expresan el serotipo capsular K1, además de que ST380, ST86, ST57, ST65 y ST375 se emparejan con aquellas cepas hvKp que tienen el serotipo capsular K2.

2.8. Plásmidos de virulencia

Los plásmidos son moléculas pequeñas de ADN extracromosómico que se encuentran dentro de la célula bacteriana y se replican independientemente del cromosoma. Estas moléculas se pueden transmitir entre las diferentes comunidades bacterianas mediante diferentes mecanismos y en la mayoría de los casos, contienen genes que se relacionan con la supervivencia y adecuación de los organismos. (Pierce, 2016)

El análisis en la secuencias de las cepas hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae* ha identificado la presencia del plásmido de virulencia pLVKP, el cual contiene 219,385 pares de bases. Se ha visto que la pérdida de este plásmido conlleva a una expresión virulenta menor a aquellas cepas que lo cargan. (Nassif y Sansonetti, 1986; Tang *et al.*, 2010) Además se ha observado que este plásmido transporta algunos genes que codifican para la expresión de los factores de virulencia antes descritos: gen *iuc* para la biosíntesis de la aerobactina, genes *rpmA* y *rmpA2* reguladores de la producción de cápsula y del fenotipo hipermucoviscoso y el transportador metabólico *peg344k*, el cual se encuentra en la mayoría de las cepas hipervirulentas pero su función aún es desconocida. (Russo y Marr, 2019)

Estudios recientes han visualizado que algunas cepas clásicas han adquirido un plásmido parecido al plásmido pLVKP, el cual es identificado como pVir-CR-hvKP4. La presencia de este plásmido en las cepas determinó una hipervirulencia marcada. A diferencia de pLVKP, el plásmido pVir-CR-hvKP4 contiene una delección de 41,231 pares de bases, por lo tanto es un poco más pequeño. Esta delección contiene los genes *iro* y *rmpA*, sin embargo, los genes *iuc* y *rmpA2* aún siguen presentes. (Russo y Marr, 2019)

3. Mecanismos de resistencia a los antibióticos.

La resistencia bacteriana a los antibióticos se divide en dos tipos: resistencia intrínseca y resistencia adquirida. La resistencia intrínseca se refiere a la selección bacteriana para

algún antimicrobiano, en particular aquel microorganismo que ha estado interactuando a lo largo del tiempo con este agente. Por otra parte, la resistencia adquirida ocurre cuando la bacteria se selecciona como resistente a algún antibiótico mediante la transferencia de genes específicos en elementos genéticos móviles como los plásmidos, transposones o integrones (Blair *et al.*, 2014)

En las bacterias, la transferencia de material genético ocurre de dos formas muy específicas: transferencia vertical y transferencia horizontal. La transferencia vertical se observa cuando una generación de bacterias presenta un individuo con una mutación que le permite a la bacteria la capacidad de resistencia antimicrobiana. Cuando este individuo se reproduzca heredará este gen a sus descendientes. Por otra parte, la transferencia horizontal se presenta mediante tres mecanismos: conjugación, transformación y transducción. (Figura 7) (Chávez-Jacobo, 2020)

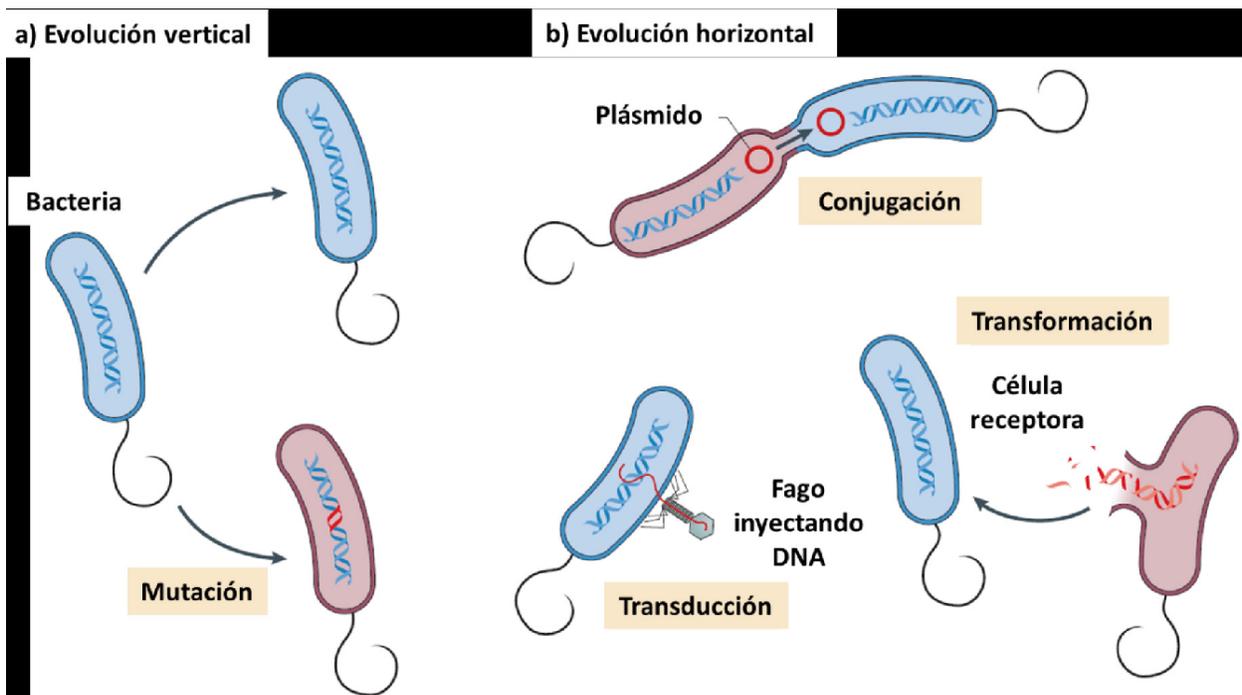


Figura 7. Mecanismos de transferencia de material genético en bacterias. La transducción es el proceso mediante el cual un bacteriófago introduce material genético al interior de una célula bacteriana y éste se incorpora a su genoma. La conjugación ocurre mediante el contacto directo entre dos células bacterianas, una donadora y la otra receptora y media la transferencia de plásmidos conjugativos y movilizables así como de elementos integrativos. La transformación ocurre cuando el material genético se libera mediante

la lisis de la célula donadora y la célula receptora lo incorpora a su genoma. Todos estos procesos median la adquisición de genes que confieren resistencia. Las células azules son receptoras, mientras que las rojas son donadoras. (Tomado de Chávez-Jacobo, 2020)

Klebsiella pneumoniae es un miembro perteneciente a la familia de las enterobacterias que forma parte del grupo de patógenos conocidos como E-ESKAPE (acrónimo para *Escherichia coli*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*). Este grupo de bacterias se caracteriza por ser el responsable de la mayoría de las hospitalizaciones causadas por infecciones, asimismo, su tratamiento antimicrobiano resulta muy complicado debido a los diferentes mecanismos de resistencia que presenta. (Rice, 2008)

En los últimos años se ha evidenciado la resistencia a una amplia gama de antibióticos a nivel mundial en las cepas clásicas y en las cepas hipervirulentas de *K. pneumoniae*, evidenciando que las cepas que generan gran variedad de mecanismos de resistencia a los antibióticos son las cepas cKp, entre los cuales la producción de B-lactamasas de Espectro Extendido (ESBL) y la expresión de carbapenemasas son los más registrados. (Paczosa y Meccas, 2016)

3.1. Resistencia a los antibióticos B-lactámicos.

Los antibióticos B-lactámicos son un grupo de antibióticos que contienen un anillo betalactámico en su estructura. Dentro de este grupo se encuentran las penicilinas, las cefalosporinas, los carbapenémicos, los monobactámicos y los inhibidores de las betalactamasas. La función de estos medicamentos se centra en la inhibición de la pared celular bacteriana. (Suárez y Gudiol, 2009)

Existen 4 mecanismos que describen como se lleva a cabo la resistencia a este tipo de antibióticos: modificación de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP's), modificación de la permeabilidad de la membrana externa, la producción de B-lactamasas y la expresión de bombas de expulsión activa. (Nordman *et al.*, 2012)

Algunos autores señalan que el mecanismo que se presenta con mayor frecuencia dentro de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* es la expresión de B-lactamasas. La función de estas enzimas se centra en la hidrólisis del anillo betalactámico que presentan los antibióticos, inactivando su función antimicrobiana. (Nordman et al., 2012)

De acuerdo con Ambler (1980) existen 4 clases de betalactamasas: A, B, C y D. La clase A o penicilinasas se pueden subdividir en B-lactamasas de espectro limitado como la familia de B-lactamasas TEM (Temoneira enzyme) y SHV-1 (Sulfhydryl reagent variable 1), B-lactamasas de espectro extendido (ESBL's) como SHV-2 (Sulfhydryl reagent variable 2), CTX-M-15 (Cefotaximase), y serin carbapenemasas como KPC-1 (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), IMI-1 (Imipenem-hydrolyzing B-lactamase), entre otras. Las B-lactamasas de clase B o también conocidas como metalo-B-lactamasas representan aquellas enzimas que poseen moléculas de zinc para mediar el sitio activo. La clase C o cefalosporinasas generalmente está regulada cromosómicamente, aunque existen enzimas de esta misma clase que están mediadas por plásmidos como las AmpC (serin-betalactamasas grupo C). Por último, la clase D hace referencia a las enzimas tipo OXA debido a que hidrolizan oxacilinas.

3.1.1. B-lactamasas de espectro extendido (ESBL's).

Todas las cepas de *Klebsiella pneumoniae* (incluyendo las cepas hipervirulentas) presentan en mayor frecuencia las B-lactamasas de clase A, volviendo difícil el tratamiento médico. Dentro de este grupo, la producción de B-lactamasas de espectro extendido es un factor de alto riesgo, ya que este tipo de enzimas hidrolizan a una amplia gama de antibióticos como las penicilinas, cefalosporinas, algunos monobactámicos y oximino-betalactámicos, sin embargo, siguen siendo ineficaces contra carbapenémicos. (Wang et al., 2019)

Dentro de este tipo de enzimas, las más prevalentes en las cepas de *K. pneumoniae* son las de la familia CTX-M (cefotaximasas) Este tipo de enzimas

tienen una amplia propagación por todo el mundo y se han convertido en el grupo más común de enzimas tanto en países orientales como en los países occidentales. (Lee *et al.*, 2017)

3.1.2. AmpC plasmídicas.

Las enzimas AmpC son serin-betalactamasas que pertenecen al grupo C dentro de la clasificación de Ambler. Generalmente hidrolizan cefalosporinas de segunda y tercera generación. De igual forma, no son inhibidas por los inhibidores clásicos de las betalactamasas como el ácido clavulánico. (Jacoby, 2009)

Este tipo de enzimas puede ser de naturaleza cromosómica o plasmídica dependiendo del organismo. En *Klebsiella pneumoniae* se ha observado la participación de AmpC plasmídicas principalmente para mediar la resistencia a antibióticos. (Jacoby, 2009)

3.1.3. Carbapenemasas.

Las carbapenemasas son enzimas que hidrolizan a los carbapenémicos como imipenem, ertapenem y meropenem. KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) fue la primer carbapenemasa registrada en las cepas de *Klebsiella pneumoniae*, posteriormente se han descrito más de estas proteínas como MBL (Metallo Beta-lactamase), NDM-1 (New Delhi Metallo Beta-lactamase), IMP (active on imipenem) y VIM (Verona Integron-encoded Metallo Beta-lactamase) (Pitout *et al.*, 2015)

Estas proteínas pueden clasificarse dentro de las clases A, B y D de B-lactamasas de acuerdo con la clasificación de Ambler. Las carbapenemasas de clase A tienen el centro activo con serina, por lo tanto son serin-betalactamasas al igual que las AmpC plasmídicas, mientras que las que pertenecen a la clase B requieren zinc

como cofactor. Por último, dentro de la clase D podemos encontrar a las enzimas OXA. (Queenan y Bush., 2007)

Al igual que con las betalactamasas de espectro extendido (ESBL's), la producción de carbapenemasas se presentan tanto en las cepas clásicas de *K. pneumoniae*, como en las cepas hipervirulentas, provocando también que el tratamiento sea muy complicado. Asimismo, se ha detectado que hay cepas que a menudo expresan la producción de diferentes tipos de enzimas en una misma cepa. (Russo y Marr, 2019)

Es importante mencionar que la susceptibilidad de las cepas hipervirulentas a los antibióticos carbapenémicos se debe a múltiples factores como la presencia de genes de resistencia como bla_{KPC}, así como la combinación de la presencia de ESBL's y mutaciones en las proteínas de membrana como las porinas (Yu *et al.*, 2018)

3.2. Resistencia a quinolonas.

Las quinolonas son antibióticos los cuales tienen como agente activo al ácido nalidíxico. El mecanismo de acción de estos medicamentos radica en la inhibición de dos enzimas bacterianas que participan en el proceso de replicación de ADN. Estas enzimas son la ADN topoisomerasa II, también conocida como ADN girasa, y la ADN topoisomerasa IV. (Drlica *et al.*, 2009)

La resistencia a quinolonas en *Klebsiella pneumoniae* está dada por mecanismos de resistencia transferible mediante elementos genéticos móviles como los plásmidos. Entre estos mecanismos se encuentran la expresión de proteínas *qnr* (quinolone resistance protein), los sistemas de expulsión y la modificación enzimática. (Chávez-Jacobo *et al.*, 2015)

El modo de acción de las proteínas *qnr* se centra en la unión de estos complejos proteicos con las topoisomerasas, evitando así la acción del antibiótico. Estas

proteínas generalmente se componen de un motivo recurrente de cinco aminoácidos en tándem: [Ser, Thr, Ala o Val] [Asp o Asn] [Leu o Phe] [Ser, Thr o Arg] [Gly]. (Chávez-Jacobo *et al.*, 2015)

El foco de atención de la modificación enzimática radica en la enzima aminoglucósido acetil transferasa. Esta enzima es capaz de inactivar a los antibióticos aminoglucósidos y a las quinolonas mediante acetilación del antibiótico, produciendo la resistencia. (Chávez-Jacobo *et al.*, 2015)

Los plásmidos pHPA y pOLA52 participan en el mecanismo de sistemas de expulsión. La proteína de membrana QepA (fluoroquinolone efflux MFS transporter) es codificada por el plásmido pHPA y su mecanismo de acción radica en la expulsión de quinolonas hidrofílicas que se ubican en el citoplasma. Por otra parte, el plásmido pOLA52 confiere resistencia al codificar dos proteínas: OqxA (multidrug efflux RND transporter periplasmic adaptor subunit OqxA) y OqxB (multidrug efflux RND transporter periplasmic adaptor subunit OqxB). La proteína OqxA es una proteína de membrana interna y OqxB se encuentra en el periplasma. Ambas proteínas se encargan de expulsar el antibiótico. (Chávez-Jacobo *et al.*, 2015)

3.3. Resistencia a polimixina y tigeciclina.

En las cepas hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae* se ha detectado la resistencia a la polimixina y tigeciclina. Algunos estudios señalan que el gen de resistencia *mcr-1* (phosphoethanolamine lipid A transferase) es el factor que les confiere la capacidad de supervivencia contra la polimixina B y polimixina E a las cepas hvKp. (Lu *et al.*, 2018).

La vía Phop (transcriptional protein) -PhoQ (Sensor histidine protein kinase/phosphatase) es otro de los mecanismos que participa en la resistencia hacia la polimixina en las cepas hipervirulentas. Esta vía se activa mediante la sobreexpresión del operón *arn* (4-amino-4-deoxy-L-arabinose). Este operón, a su

vez, se activa por la adición de grupos catiónicos a los restos de fosfato del lípido A. (Cannatelli *et al.*, 2014)

La resistencia hacia tigeciclina ha sido reportada mediante la transferencia del plásmido de virulencia de una cepa clásica de *K. pneumoniae* hacia una cepa hipervirulenta. En este mecanismo participan el gen *acrR* (DNA-binding transcriptional repressor) y el regulador *ramA* (transcriptional regulator). (Huang *et al.*, 2018)

4. Opciones de tratamiento.

Actualmente, las opciones de tratamiento para las cepas de *Klebsiella pneumoniae* se han vuelto muy importantes debido a la alta resistencia que presentan las cepas clásicas generalmente. Sin embargo, el verdadero trabajo se centra en la diferenciación de las cepas clásicas e hipervirulentas por parte de los laboratorios. (Russo y Marr, 2019)

Generalmente, las cepas hipervirulentas (hvKp) presentan los elementos antes mencionados en este trabajo, lo cual facilita su identificación molecular. Asimismo, se ha visto que este tipo de cepas no presentan una amplia resistencia a antibióticos como la que se ha descrito para las cepas clásicas. Sin embargo, es importante mencionar que independientemente del tipo de cepa, los mecanismos de resistencia a los antibióticos dificultan el tratamiento, ya que el uso de antibióticos representa la primera línea de defensa contra las infecciones causadas por *K. pneumoniae*. (Shon *et al.*, 2013)

En las infecciones causadas por hvKp, se ha observado que presentan una alta susceptibilidad a los antibióticos a excepción de la ampicilina, sin embargo, el tratamiento se complica en aquellas cepas productoras de carbapenemasas. En algunas pruebas in vitro se ha demostrado que la tigeciclina y colistina, así como la ceftazidima-avibactam son efectivos contra las cepas productoras de carbapenemasas. Sin embargo, se debe considerar el estado del paciente para poder suministrar de forma activa el medicamento. (Yu *et al.*, 2018)

De acuerdo con Russo y Marr (2019), si se llegan a presentar múltiples sitios de infección por las cepas hipervirulentas en un mismo individuo, el tratamiento se vuelve aún más complejo debido a la escasa penetración de los antibióticos. Las flouoroquinolonas y fosfomicina son buen tratamiento para infecciones prostáticas, mientras que para infecciones oculares se ha observado que la cefazolina, la ceftazidima y los aminoglucósidos son efectivos para tratar ese tipo de infecciones.

Otra opción que se ha estudiado para manejar las infecciones por hvKp es la inmunización pasiva utilizando anticuerpos monoclonales (MAbs). En este método es importante la estructura de la superficie de los organismos. Para las cepas hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae* se utiliza MAbs contra el serotipo capsular K1 y contra el antígeno O del LPS (Lipopolisacarido). (Diago-Navarro *et al.*, 2017)

Por otra parte, se ha reportado que la terapia con fagos puede ser otra de las herramientas para combatir a las cepas hipervirulentas de *K. pneumoniae*. Lin y colaboradores (2014) identificaron un bacteriófago que es capaz de identificar solamente el serotipo capsular K1. Este bacteriófago mostró actividad bactericida contra la cepa hvKp NTUH-K2044 en un estudio realizado en ratones.

CONCLUSIONES

Es evidente que, actualmente la caracterización de cepas de *Klebsiella pneumoniae* es un reto para el personal de salud. Se ha descrito que las cepas clásicas tienen sus diferencias específicas con las cepas hipervirulentas. Las cepas hipervirulentas han tenido una relevancia considerable debido a las diferentes afectaciones que provocan, no solo en los pacientes inmunocomprometidos o con enfermedades crónicas, sino también en aquellos pacientes jóvenes sin ninguna complicación médica. De igual forma, se debe considerar el por qué, las *Klebsiellas* hipervirulentas se presentan en mayor grado dentro de los países orientales e indagar sobre si existe algún factor, ya sea genético o sociocultural, que permita evidenciar el motivo de la prevalencia en los países asiáticos.

El conocimiento que se tiene hasta el momento sobre el gran reservorio genético de este patógeno nos facilita el estudio y comprensión de su virulencia. Como se describió anteriormente, las cepas hipervirulentas generalmente presentan ciertos factores de virulencia como son los genes *rmpA* (regulator of mucoid phenotype A) y el gen cromosomal *magA* (mucoviscosity-associated gene A), los cuales pueden ser considerados como marcadores específicos para hvKp. Sin embargo, con algunos estudios se ha evidenciado que a pesar de presentar estos genes, las cepas son caracterizadas como clásicas debido a otros factores como la resistencia antimicrobiana o los sitios de infección, o bien, a la presencia de otros genes. Es necesario comprender la dinámica de los factores de virulencia para poder caracterizar de forma correcta a este organismo. Para ello se requiere de más estudios en esta área.

La resistencia a los antibióticos es un tema muy preocupante en las cepas de *K. pneumoniae*. Los múltiples mecanismos de resistencia que presenta esta enterobacteria vuelven aún más difícil el tratamiento para combatir a este patógeno dentro de los hospitales. Para ello es importante informar a la población sobre el consumo de antibióticos sin prescripción médica. De igual forma, las terapias con fagos y la inmunización pasiva con anticuerpos pueden ser una alternativa considerable para las generaciones futuras. Para ello se requiere la evaluación detallada de estas herramientas en seres humanos.

LITERATURA CITADA

1. Al-Hasan, M.N., Lahr, B.D., Eckel-Passow, J.E. y Baddour, L.M. (2010). Epidemiology and outcome of *Klebsiella* species bloodstream infection: a population-based study. *Mayo Clinic. Pro.* 85: 139-144.
2. Allen, B.L., Gerlach, G.F. y Clegg, S. (1991). Nucleotide sequence and functions of *mrk* determinants necessary for expression of type 3 fimbriae in *Klebsiella pneumoniae*. *J Bacteriol.* 173:916–920.
3. Ambler, R.P. (1980). The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 289(1036): 321-331.
4. Bachman, M.A., Lenio, S., Schmidt, L., Oyler, J.E. y Weiser, J.N. (2012). Interaction of lipocalin 2, transferrin, and siderophores determines the replicative niche of *Klebsiella pneumoniae* during pneumonia. *mBio.* 3:e00224 –11.
5. Bagley, S.T. (1985). Habitat association of *Klebsiella* species. *Infect. Control.* 6(2): 52-58.
6. Bialek-Davenet, S., Criscuolo, A., Ailloud, F., Passet, V., Jones, L., Delannoy-Vieillard, A. S.(2014). Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups. *Emerg. Infect. Dis.* 20, 1812–1820.
7. Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O. y Piddock, L. J. V. (2014). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.*, 13(1), 42-51.
8. Boucher, H.W., Talbot, G.H., Bradley, J.S., Edwards, J.E., Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B y Bartlett J. (2009). Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 48:1–12
9. Brisse, S., Grimont, F. y Grimont, P. A. D. (2006). The genus *Klebsiella*. In *The Prokaryotes: A Handbook on the Biology of Bacteria*, 3rd edn, vol. 6, pp. 159–196.

Edited by M. Dworkin, S. Falkow, E. Rosenberg, K.-H. Schleifer & E. Stackebrandt.
New York: Springer.

10. Cannatelli, A., Giani, T., D'Andrea, M.M., Di Pilato, V., Arena, F., Conte, V., Tryfinopoulou, K., Vatopoulos, A. y Rossolini, G.M. (2014). MgrB inactivation is a common mechanism of colistin resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* of clinical origin. *Antimicrob Agents Chemother.* 58:5696–5703.
11. Catalan-Najera, J.C., Garza-Ramos, U. y Barrios-Camacho, H. (2017). Hypervirulence and hypermucoviscosity: two different but complementary *Klebsiella* spp. phenotypes? *Virulence.* 8:1111–1123.
12. Chávez-Jacobo, V. M., Ramírez-Díaz, M. I., Silva-Sánchez, Jesús y Cervantes, C. (2015). Resistencia Bacteriana a Quinolonas: Determinantes Codificados en Plásmidos. *Rev educ bioquím.* 34(1), 4-9.
13. Chávez-Jacobo, V. M. (2020). La batalla contra las superbacterias: no hay antimicrobianos, no hay ESKAPE. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas.* 23: 1-11.
14. Cheng, H.Y., Chen, Y.S., Wu, C.Y., Chang, H.Y., Lai, Y.C. y Peng, H.L. (2010). *RmpA* regulation of capsular polysaccharide biosynthesis in *Klebsiella pneumoniae* CG43. *J Bacteriol.* 192(12): 3144–3158.
15. Cortes, G., Borrell, N., De Astorza, B., Gomez, C., Sauleda, J. y Alberti, S. (2002). Molecular analysis of the contribution of the capsular polysaccharide and the lipopolysaccharide O side chain to the virulence of *Klebsiella pneumoniae* in a murine model of pneumonia. *Infect Immun.* 70:2583–2590.
16. Diago-Navarro, E., Calatayud-Baselga, I., Sun, D., Khairallah, C., Mann, I., Ulacia-Hernando, A., Sheridan, B., Shi, M. y Fries, B.C. (2017). Antibody-based immunotherapy to treat and prevent infection with hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Vaccine Immunol.* 24:e00456-16.

17. Drlica, K., Hiasa, H., Kerns, R., Malik, M., Mustaev, A. y Zhao, X. (2009) Quinolones: actions and resistance updated. *Curr Top Med.* 9:981-998.
18. Fang, C.T., Chuang, Y.P., Shun, C.T., Chang, S.C. y Wang, J. T. (2004). A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications. *J Exp Med.* 199(5): 697–705.
19. Fang, C-T., Lai, S-Y., Yi, W-C., Hsueh, P-R. y Liu, K-L. (2010). The function of *wzy_K1 (magA)*, the serotype K1 polymerase gene in *Klebsiella pneumoniae cps* gene cluster. *J Infect Dis.* 201(8): 1268–1269.
20. Fertas-Aissani, R., Messai, Y., Alouache, S. y Bakour, R. (2013). Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different clinical specimens. *Pathol Biol.* 61(5): 209-16.
21. Friedlander, C. (1882). Ueber die Schizomyceten bei der acuten fibrosen Pneumonie. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 87:319 –324.
22. Fux, C.A., Costerton, J.W., Stewart, P.S. y Stoodley, P. (2015). Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol.* 13:34-40.
23. Goetz, D.H., Holmes, M.A., Borregaard, N., Bluhm, M.E., Raymond, K.N. y Strong, R.K. (2002). The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell.* 10:1033–1043.
24. Guo, Y., Wang, S., Zhan, L., Jin, Y., Duan, J., Hao, Z., Lv, J., Qi, X., Chen, L., Kreiswirth, B. N., Wang, L. y Yu, F. (2017). Microbiological and clinical characteristics of hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* isolates associated with invasive infections in China. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 7:24.
25. Hansen, D.S., Mestre, F., Alberti, S., Hernandez-Alles, S., Alvarez, D., Domenech-Sanchez A, Gil J, Merino S, Tomas JM, Benedi VJ. 1999. *Klebsiella pneumoniae* lipopolysaccharide O typing: revision of prototype strains and O-group distribution among clinical isolates from different sources and countries. *J Clin Microbiol.* 37:56–62.

26. Hsieh, P.F., Lin, T.L., Lee, C.Z., Tsai, S.F. y Wang, J.T. (2008). Serum-induced iron-acquisition systems and *TonB* contribute to virulence in *Klebsiella pneumoniae* causing primary pyogenic liver abscess. *J Infect Dis.* 197:1717–1727.
27. Hsu, C.R., Lin, T.L., Chen, Y.C., Chou, H.C. y Wang, J. T. (2011). The role of *Klebsiella pneumoniae rmpA* in capsular polysaccharide synthesis and virulence revisited. *Microbiology.* 157: 3446–3457.
28. Huang, Y.H., Chou, S.H., Liang, S.W., Ni, C.E., Lin, Y.T., Huang, Y.W. y Yang, T.C. (2018). Emergence of an XDR and carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain in Taiwan. *J Antimicrob Chemother.* 73:2039–2046.
29. Jacoby, G. (2009). AmpC β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 22: 161-82.
30. Kang, S-I., Kim, S-H., Bang, J-W., Kim, H-B., Kim, N-J., Kim, E-C., Oh, M-D. y Choe, K-W. (2006). Community-acquired versus nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: clinical features, treatment outcomes, and clinical implication of antimicrobial resistance. *J Korean Med Sci.* 21(5): 816–822.
31. Kawai, T. (2006). Hypermucoviscosity: an extremely sticky phenotype of *Klebsiella pneumoniae* associated with emerging destructive tissue abscess syndrome. *Clin Infect Dis.* 42(10):1359–1361.
32. Kong, Q., Beanan, J.M., Olson, R., Macdonald, U., Shon, A.S., Metzger, D.J., Pomakov, A.O. y Russo, T.A. (2012). Biofilm formed by a hypervirulent (hypermucoviscous) variant of *Klebsiella pneumoniae* does not enhance serum resistance or survival in an in vivo abscess model. *Virulence.* 3(3): 309-18.
33. Ku, Y. H., Chuang, Y. C. y Yu, W. L. (2008). Clinical spectrum and molecular characteristics of *Klebsiella pneumoniae* causing community-acquired extrahepatic abscess. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 41: 311–317.
34. Lawlor, M.S., O'Connor, C. y Miller, V.L. (2007). Yersiniabactin is a virulence factor for *Klebsiella pneumoniae* during pulmonary infection. *Infect Immun.* 75:1463–1472.

35. Lee, C., Lee, J.H., Park, K.S., Jeon, J.H., Kim, Y.B., Cha, C.-J., Jeong, B.C. y Lee, S.H. (2017). Antimicrobial Resistance of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Hypervirulence-Associated Determinants, and Resistance Mechanisms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 7: 01-13
36. Lee, C.H., Chang, C.C., Liu, J.W., Chen, R.F. y Yang, K.D. (2014). Sialic acid involved in hypermucoviscosity phenotype of *Klebsiella pneumoniae* and associated with resistance to neutrophil phagocytosis. *Virulence*. 5, 673–679.
37. Lee, H. C., Chuang, Y. C., Yu, W. L., Lee, N. Y., Chang, C. M., Ko, N. Y., Wang, L.R. y Ko, W.C. (2006). Clinical implications of hypermucoviscosity phenotype in *Klebsiella pneumoniae* isolates: association with invasive syndrome in patients with community-acquired bacteraemia. *J. Intern. Med.* 259(6): 606–614.
38. Li, W., Sun, G., Yu, Y., Li, N., Chen, M., Jin, R., Jiao, Y. y Wu, H. (2014). Increasing occurrence of antimicrobial-resistant hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* isolates in China. *Clin Infect Dis*. 58(2): 225-232
39. Lin, T.L., Hsieh, P.F., Huang, Y.T., Lee, W.C., Tsai, Y.T., Su, P.A., Pan, Y.J., Hsu, C.R., Wu, M.C. y Wang, J.T. (2014). Isolation of a bacteriophage and its depolymerase specific for K1 capsule of *Klebsiella pneumoniae*: implication in typing and treatment. *J Infect Dis*. 210:1734 –1744.
40. Lin, Y.T., Siu, L.K., Lin, J.C., Chen, T.L., Tseng, C.P., Yeh, K.M., Chang, F.Y. y Fung, C.P. (2012). Seroepidemiology of *Klebsiella pneumoniae* colonizing the intestinal tract of healthy Chinese and overseas Chinese adults in Asian countries. *BMC Microbiol*. 12:13.
41. Liu, Y., Liu, C., Zheng, W., Zhang, X., Yu, J., Gao, Q., Hou, Y. y Huang, X. (2008). PCR detection of *Klebsiella pneumoniae* in infant formula based on 16S–23S internal transcribed spacer. *Int J Food Microbiol*. 125: 230–235.
42. Liu, Y.C., Cheng, D.L. y Lin, C.L. (1986). *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis. *Arch Intern Med*. 146:1913–1916

43. Llobet, E., Martínez-Moliner, V., Moranta, D., Dahlström, K.M., Regueiro, V., Tomás, A., Cano, V., Pérez-Gutiérrez, C., Frank, C.G., Fernández-Carrasco, H., Insua, J.L., Salminen, T.A., Garmendia, J. y Bengoechea, J.A. (2015). Deciphering tissue-induced *Klebsiella pneumoniae* lipid A structure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 112(46):E6369-E6378.
44. Lu, Y., Feng, Y., McNally, A. y Zong, Z. (2018). The occurrence of colistin resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in China. *Front Microbiol*. 9:2568.
45. Luo, Y., Wang, Y., Ye, L. y Yang, J. (2014). Molecular epidemiology and virulence factors of pyogenic liver abscess causing *Klebsiella pneumoniae* in China. *Clin Microbiol Infect* 20(11): O818–O824.
46. Maeshima, N. y Fernandez, R.C. (2013). Recognition of lipid A variants by the TLR4-MD-2 receptor complex. *Front Cell Infect Microbiol*. 3: 3-
47. Miethke, M. y Marahiel, M.A. (2007). Siderophore-based iron acquisition and pathogen control. *Microbiol Mol Biol Rev*. 71:413–451.
48. Mizuta, K., Ohta, M., Mori, M., Hasegawa, T., Nakashima, I. y Kato, N. (1983). Virulence for mice of *Klebsiella* strains belonging to the O1 group: relationship to their capsular (K) types. *Infect Immun*. 40:56–61.
49. Nassif, X. y Sansonetti, P.J. (1986). Correlation of the virulence of *Klebsiella pneumoniae* K1 and K2 with the presence of a plasmid encoding aerobactin. *Infect Immun*. 54(3): 603– 608.
50. Ooka, T., Terajima, J., Kusumoto, M., Iguchi, A., Kurokawa, K., Ogura, Y., Asadulghani, M., Nakayama, K., Murase, K., Ohnishi, M., Iyoda, S., Watanabe, H. y Hayashi, T. (2009). Development of a multiplex PCR-based rapid typing method for enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 strains. *J Clin Microbiol* 47(9): 2888-2894.
51. Paczosa, M.K. y Meccas J. (2016). *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiol Mol Biol Rev*. 80(3): 629-661.

52. Pierce, B. (2016). *Genética: un enfoque conceptual*. (5ta ed.). México. Medica Panamericana. 766 p.p.
53. Pitout, J.D., Nordmann, P. y Poirel, L. (2015). Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother*. 59:5873–5884.
54. Podschun, R. y Ullmann, U. (1998). *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*. (4):589-603.
55. Queenan, A.M. y Bush, K. (2007). Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 20(3):440-458, table of contents.
56. Qureshi, Z.A., Paterson, D.L., Potoski, B.A., Kilayo, M.C., Sandovsky, G., Sordillo, E., Polsky, B., Adams-Haduch, J.M. y Doi, Y. (2012). Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 56(4): 2108–2113.
57. Regue, M., Hita, B., Pique, N., Izquierdo, L., Merino, S., Fresno, S., Benedi, V.J. y Tomas, J.M. (2004). A gene, *uge*, is essential for *Klebsiella pneumoniae* virulence. *Infect Immun*. 72:54–61.
58. Rice, L. B. (2008). Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. *J. Infect. Dis.*, 197(8), 1079-1081.
59. Russo, T.A. y Marr, C.M. (2019). Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical microbiology reviews*. 32(3): 01-19
60. Russo, T.A., Olson, R., Fang, C.T., Stoesser, N., Miller, M., MacDonald, U., Hutson, A., Barker, J.H., La Hoz, R.M. y Johnson, J.R. (2018). Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 56:e00776-18.

61. Sader, H.S., Hollis, R.J. y Pfaller, M.A. (1995). The Use of Molecular Techniques in the Epidemiology and Control of Infectious Diseases. *Clinic. Lab. Med.* 15(2): 407-431.
62. Shon, A. S., Bajwa, R.P. y Russo, T.A. (2013). Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence.* 4(2): 107-118.
63. Spratt, B.G. (1999). Multilocus sequence typing: molecular typing of bacterial pathogens in an era of rapid DNA sequencing and the internet. *Curr Opin Microbiol.* 2:312-316.
64. Struve, C., Bojer, M. y Krogfelt, K.A. (2008). Characterization of *Klebsiella pneumoniae* type 1 fimbriae by detection of phase variation during colonization and infection and impact on virulence. *Infect Immun.* 76:4055–4065.
65. Struve, C., Bojer, M., Nielsen, E.M., Hansen, D.S. y Krogfelt, K.A. (2005). Investigation of the putative virulence gene *magA* in a worldwide collection of 495 *Klebsiella* isolates: *magA* is restricted to the gene cluster of *Klebsiella pneumoniae* capsule serotype K1. *J Med Microbiol.* 54(11): 1111–1113.
66. Struve, C., Roe, C.C., Stegger, M., Stahlhut, S.G., Hansen, D.S., Engelthaler, D.M., Andersen, P.S., Driebe, E.M., Keim, P. y Krogfelt, K.A. (2015). Mapping the evolution of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *mBio.* 6(4): e00630–15.
67. Suárez, C. y Gudiol, F. (2009). Antibióticos Betalactámicos. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* 27(2): 116-129.
68. Tan, T.Y., Ong, M., Cheng, Y. y Ng, L.S.Y. (2019). Hypermucoviscosity, *rmpA*, and aerobactin are associated with community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremic isolates causing liver abscess in Singapore. *J Microbiol Immunol Infect.* 52(1): 30-34.
69. Tang, H.L., Chiang, M.K., Liou, W.J., Chen, Y.T., Peng, H.L., Chiou, C.S., Liu, K.S., Lu, M.C., Tung, K.C. y Lai, Y.C. (2010). Correlation between *Klebsiella*

pneumoniae carrying pLVPK-derived loci and abscess formation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 29:689–698.

70. Tsai, F. C., Huang, Y. T., Chang, L. Y. y Wang, J. T. (2008). Pyogenic liver abscess as endemic disease, Taiwan. *Emerging Infect. Dis.* 14: 1592–1600.
71. Tsay, R.W., Siu, L.K., Fung, C.P. y Chang, F.Y. (2002). Characteristics of bacteremia between community-acquired and nosocomial *Klebsiella pneumoniae* infection: risk factor for mortality and the impact of capsular serotypes as a herald for community-acquired infection. *Arch Intern Med* 162(9):1021–1027
72. Wang, Y., Zhang, Q., Jin, Y., Jin X., Yu, J. y Wang, K. (2019). Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in China. *Braz J Microbiol.* 50(3): 669-675.
73. Wiskur, B.J., Hunt, J.J. y Callegan, M.C. (2008). Hypermucoviscosity as a virulence factor in experimental *Klebsiella pneumoniae* endophthalmitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49(11):4931–4938.
74. Wu, M.C., Lin, T.L., Hsieh, P.F., Yang, H.C. y Wang, J.T. (2011). Isolation of genes involved in biofilm formation of a *Klebsiella pneumoniae* strain causing pyogenic liver abscess. *PLoS One.* 6:e23500
75. Yali, G., Jing, C., Chunjiang, L., Cheng, Z., Xiaoqiang, L. y Yizhi, P. (2014). Comparison of pathogens and antibiotic resistance of burn patients in the burn ICU or in the common burn ward. *Burns.* 40(3):402-407
76. Ye, M., Tu, J., Jiang, J., Bi, Y., You, W., Zhang, Y., Ren, J., Zhu, T., Cao, Z., Yu, Z., Shao, C., Shen, Z., Ding, B., Yuan, J., Zhao, X., Guo, Q., Xu, X., Huang, J. y Wang, M. (2016). Clinical and genomic analysis of liver abscess-causing *Klebsiella pneumoniae* identifies new liver abscess-associated virulence genes. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 6:165.

77. Yeh, K.M., Lin, J.C., Yin, F.Y., Fung, C.P., Hung, H.C., Siu, L.K. y Chang, F.Y. (2010). Revisiting the importance of virulence determinant *magA* and its surrounding genes in *Klebsiella pneumoniae* causing pyogenic liver abscesses: exact role in serotype K1 capsule formation. *J Infect Dis.* 201(8): 1259-1267.
78. Yoshida, K., Matsumoto, T., Tateda, K., Uchida, K., Tsujimoto, S. y Yamaguchi, K. (2000). Role of bacterial capsule in local and systemic inflammatory responses of mice during pulmonary infection with *Klebsiella pneumoniae*. *J Med Microbiol.* 49:1003–1010.
79. Yu, F., Lv, J., Niu, S., Du, H., Tang, Y.W., Bonomo, R.A., Kreiswirth, B.N. y Chen, L. (2018). In vitro activity of ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e01031-18.
80. Yu, W.L., Ko, W.C., Cheng, K.C., Lee, C.C., Lai, C.C. y Chuang, Y.C. (2008). Comparison of prevalence of virulence factors for *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses between isolates with capsular K1/K2 and non-K1/K2 serotypes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 62:1–6.
81. Yu, W.L., Ko, W.C., Cheng, K.C., Lee, H.C., Ke, D.S., Lee, C.C., Fung, C.P. y Chuang, Y.C. (2006). Association between *rmpA* and *magA* genes and clinical syndromes caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Clin. Infect. Dis.* 42: 1351–1358.
82. Yu, W.L., Lee, M.F., Chang, M.C. y Chuang, Y.C. (2015). Intrapersonal mutation of *rmpA* and *rmpA2*: a reason for negative hypermucoviscosity phenotype and low virulence of *rmpA*-positive *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 3: 137–141.