

ACADEMIA DE CIENCIA Y TECNOLOGIA

ESPECIALIZACION EN MICROBIOLOGIA CLÍNICA Y LABORATORIAL

ALUMNO: MIRNA LETICIA GAUTO VERON

PROFESORA: DRA. MARGARETE T. GOTTARDO DE ALMEIDA

AÑO 2023

ACTUALIZACIÓN EN RELACIÓN A CEPAS BLEE DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE Y SUS CARACTERÍSTICAS ADHESIVAS Y VIRULENTAS.

INTRODUCCION

Las infecciones Intrahospitalarias, son un problema de salud mundial, debido a la alta resistencia que poseen ciertas bacterias a los antibióticos, lo que obliga a los sistemas de salud a elaborar estrategias para prevenir y afrontar ese flagelo.(1)

Estos problemas de infección, aumentan los días de internación, aumentan las tasas de mortalidad y afectan el uso de recursos para combatir los patógenos causantes, por lo que existen sobrados motivos para entender y buscar soluciones al problema(2).

Uno de estos patógenos, bien conocido es la *Klebsiella pneumoniae*, que es una bacteria anaeróbica facultativa, Gram negativa, sin producción de esporas con forma de bacilo. En tu taxonomía pertenece al grupo de los coliformes, por lo que habita el intestino de animales y el ser humano(3).

Su virulencia, esta dada por las características de su cápsula, como también su hábitat y el uso de antibióticos de amplio espectro, dentro y fuera de los centros asistenciales, lo que constituye un verdadero reto para la ciencia médica su control y lucha contra el bacilo, cuando este infecta a un paciente.

El objetivo de este trabajo es describir las características principales del bacilo y aspectos relevantes de su virulencia y estrategias de control de los últimos 5 años mediante la búsqueda en bibliotecas de ciencias de la salud como National Center of Biotecnology and Infomatcio y Scielo.

DESARROLLO

Características

Existen 11 especies conocidas del género *Klebsiella*, a saber, *Klebsiella pneumoniae* (subsp. *pneumoniae*, subsp. *ozaenae*, subsp. *rhinoscleromatis*), *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ornithinolytica*, *Klebsiella planticola*, *Klebsiella terrigena*, *Klebsiella variicola* [subsp. *tropicalensis*, *Klebsiella granulomatis*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella africanensis*, *Klebsiella grimontii* y *Klebsiella quasipneumoniae* (subsp. *quasipneumoniae* y subsp. *similipneumoniae*)(4).

Klebsiella pneumoniae esta dentro de las bacterias gramnegativas, sin movilidad y posee cápsula encontrándose en diversos hábitat como suelo, hojas de las plantas, intestinos de mamíferos o aguas residuales(5).

Klebsiella pneumoniae se clasifica además en lo que se conoce como las cepas clásicas y por el otro lado las temidas hipervirulentas en función de su fenotipo y naturaleza de patogenicidad(4).

Cuatro componentes principales se han asociado durante mucho tiempo con la patogénesis de *K. pneumoniae*: antígenos K-capsulares, factores de adherencia, O-lipopolisacárido (LPS) y sideróforos(6).

El el antígeno k o polisacárido capsular fue el primer factor de virulencia conocido para *Klebsiella*. Forma una cápsula hidrofílica gruesa y es responsable brillo característico y apariencia mucoide de las colonias de *K. pneumoniae* en placas de agar. Hasta la fecha, se han caracterizado al menos 78 serotipos de antígeno K llamados K1, K2, etc(6).

Los diversos antígenos K juegan un papel crucial en la protección contra la opsonofagocitosis de los mecanismos de ataque a agentes externos de los animales y el ser humano y contra la muerte por suero específico. Se han realizado estudios en un modelo de ratón que mostraron a los serotipos K1 y K2 como más virulentos que otros; aunque no todos los serotipos han sido probados en modelos animales todavía(7).

Las adherencias se deben frecuentemente a hemaglutininas ubicadas en las fimbrias que sobresalen en su superficie en las células bacterianas y son responsables de la hemaglutinación. Se conocen dos tipos de adherencias fimbriales para *Klebsiella pneumoniae*, fimbrias tipo 1 y tipo 3. Las fimbrias de canal grueso (tipo 1), que son

responsables de la hemaglutinación sensible a la D-manosa (MS-HA) son expresadas por el 80% de todas las cepas de *K. pneumoniae*(3).

Las cepas recogidas de ambientes clínica producen estas fimbrias con más frecuencia que en los aislados casuales de los distintos hábitat externos. Existen una s fimbrias delgadas, no canalizadas (tipo 3), que causan "hemaglutinación similar a *Klebsiella* resistente a la manosa" que podemos ver en más del 85% de las cepas de *K. Pneumoniae*, codificada por el grupo de genes *mrk*. Estudios previos hallaron que adherencias adicionales desempeñan un papel en la patogénesis, como la adhesina no fimbrial de 29 kDa "CF29K.", y la nueva adhesina fimbrial "KPF-28"(6).

Klebsiella spp.. por ejemplo, se encuentran generalmente en la microbiota del intestino animal y humana. Puede colonizar una amplia gama de hospedadores, incluyendo plantas y mamíferos, como también puede crecer ubicuamente en el agua y el suelo(4).

Una de sus características fundamentales a que se debe su virulencia y patogenicidad es la capacidad de formar una biopelícula en equipos médicos, que luego se convierten en infecciones de el tracto urinario o pulmonar prevalentemente(8).

Esto lo convierte en un patógeno oportunista con la capacidad de colonizar el epitelio de la mucosa del intestino y la nasofaringe y migrar a los tejidos profundos como también el torrente sanguíneo de pacientes con susceptibilidad(5).

Las infecciones por *K. pneumoniae* son de abordaje complicado en la terapéutica, particularmente debido a la alta resistencia endógena a los antibióticos del patógeno, causando infecciones graves como neumonía, meningitis, endoftalmitis, abscesos hepáticos piógenos y bacteriemia.. Por ejemplo, *K. pneumoniae* posee una resistencia natural a la ampicilina, debido a la presencia de β -lactamasa (SHV-1) que codifican genes en su genoma cromosómico(8).

Además, esta relacionada con la aparición de cepas multirresistentes (MDR) contra cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas, carbapenem y aminoglucósidos. La relación existente entre su amplio rango ecológico y su capacidad para de transporte de genes con resistencia a múltiples fármacos hace de *K. pneumoniae* sea sospechosa de la diseminación y transferencia horizontal de genes entre las especies Gram-negativas(8).

Por eso la klebsiella pneumonie es la responsable de la resistencia generalizada a diversos tipos de antibióticos. En útil mencionar que la gravedad de las infecciones

engendradas por *K. pneumoniae* no siempre está relacionada con el perfil de resistencia a antibióticos de las cepas incriminadas, sino que depende más bien del genoma accesorio que condiciona la patogenicidad bacteriana(8).

La asociación entre el fenotipo asociado a entornos médicos o laboratoriales y las variaciones genómicas del ambiente son difíciles de dilucidar debido a un intenso recambio de contenido génico entre las cepas, tanto en el núcleo como en los genomas accesorios(7).

Cepas con betalactamsas de espectro extendido (BLEE) e hipervirulentos.

En 1960 aparece por primera vez indicios claros de la resistencia a la penicilina de *K. pneumoniae*, lo que llevó al descubrimiento de la primera clase de genes de β -lactamasa denominados blaSHV-1 y blaTEM-1 respectivamente. En la década del 80, se aisló claramente el primer gen blaSHV-2 de β -lactamasa de amplio espectro en *K. pneumoniae* obtenido de pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos o UCI en Alemania(9).

Este tipo de gen tiene un amplio espectro de resistencia a los β -lactámicos, donde también incluimos a las cefalosporinas y las monocosaminas y se define como el primer gen BLEE descubierto(9).

No mucho tiempo después, varias investigaciones pudieron confirmar otra variante de ESBL mediada por plásmidos, blaTEM-3, en *K. pneumoniae* en Francia. Claramente la aparición de ESBL en *K. pneumoniae* durante el período de 1990 a 2000, se ha convertido en el principal patógeno transmitido por ESBL en el brote de infección intrahospitalaria(9).

Podemos ver que en algunos países como Irak y España, el 40% de las klebsiella pneumonie aisladas en los centros hospitalarios corresponden a las cepas blee. La cepa *K. pneumoniae*, que contiene las principales β -lactamasas blaTEM y blaSHV, tiene una alta incidencia y prevalece en muchos países. A inicios del siglo XX, debido a la disponibilidad de plásmidos y transposones que codifican BLEE tipo blaCTX-M, se han modificado los tipos de BLEE en *K. pneumoniae* causados por brotes iatrogénicos (9).

Algunos estudios han encontrado que una variante ramA puede activar la resistencia a β -lactámicos, do a esto se deduce que ramA en *K. pneumoniae* es un causante principal en la mejora de la resistencia adquirida a β -lactamas mediada por β -lactamasas(9).

La producción de bombas de eflujo, es lo que se ha encontrado en varios tipos de análisis como precursor de esta capacidad de resistencia. Otro tipo de gen BLEE se transfiere

a *K. pneumoniae* horizontalmente mediante genes (HGT), BLEE tipo blaOXA incluidas y en menor medida genes como blaGES y blaSFO, o blaPER, blaTLA y blaVEB y blaKLUC-5 (9).

Además, han surgido genes de β -lactamasa que son tolerantes a los inhibidores y codifican enzimas que son parcialmente inhibidas por tazobactam y ácido clavulánico. En los 30 años transcurridos desde su aparición, las *K. pneumoniae* que producen BLEE se han incrementado a nivel mundial(9).

En Colombia se evaluó orina de perros de la vía pública en un total de 371 muestras de orina al laboratorio para cultivo y antibiograma durante marzo de 2018 y marzo de 2019. De 190 muestras se identificaron *E. coli* donde 6,6% (11/165) fueron positivas para la BLEE y *K. pneumoniae*. Donde 44% (11/25) fueron positivas para la BLEE mediante doble prueba de disco.(10)

En una revisión en archivos del National Center of Biotechnology and Information de secuencias multilocus tipificación (MLST) o el análisis de la secuencia del genoma completo de *K. pneumoniae* BSI se encontró solo nueve estudios que reportaron información de secuencias multilocus tipificación para India, Nepal, Vietnam, Tailandia, Laos, Camboya y/o Hong Kong, por lo que la falta de estudios en esos ámbitos en la región, también produce escasa información para aplicar sistema de identificación y prevención (11).

Dos tercios de los genomas fueron atribuidos a la India, donde un estudio adicional de India describió una detección de Enterobacteriaceae aisladas en un cuadro de sepsis neonatal, incluidas 12 cepas *K.*; cinco de ST231 y ST347; dos de ST29, ST147, ST1224 y ST2558; y uno de ST11, ST43 y ST101. Además de esta variante también se aislaron genes de carbapenemasas para 21 de las cepas de CP e incluyeron 11 blaNDM-1,8 similares a blaOXA-48, uno de cada uno de blaNDM-7 y blaKPC. En Nepal se describió dos brotes de sepsis neonatal, se inició con una infección por ST15 portador de blaNDM-1 y blaCTX-M-15, y le siguió otro por ST1559 portador de blaCTX-M-15 sin carbapenemasas (11).

El resultado de esta investigación describió aislamientos de BSI de *K. pneumoniae* de Hong Kong que produjeron enzimas DHA que presentó una resistencia para cefalosporinas de 3ra generación. Entre los aislamientos genotipados había cuatro ST11 y uno de ST17, ST23 y ST39(11).

Está claro a partir de estos informes que varias secuencias multilocus con tipificación bien conocidos asociados a CP/BLEE distribuidos globalmente están presentes en el sur/sureste de Asia, p. STs 14, 15, 17, 29, 101, 147 y 231, estos hallazgos están solidamente

apoyados en aislamientos de *K. pneumoniae* de una gama más amplia de tipos de muestras clínicas (11).

Como bien dijimos sigue existiendo una clara falta de estudios sistemáticos con los que comprender completamente la forma en la que funciona el mecanismo BLEE y los genotipos de población más amplios de *K. pneumoniae* que causan BSI en estas regiones. (11)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha alertado sobre que *K. pneumoniae* con BLEE ha alcanzado una tasa de prevalencia del 50 % en numerosas partes del mundo y una tasa de resistencia del 30 % en la comunidad, lo que indica la ubicuidad de la resistencia, como también se vió en el estudio en Colombia en el análisis de orina de perros(9)(10).

LUGARES DE HOSPEDAJE MÁS FRECUENTES ASOCIADOS A PATOGENIA

Klebsiella, así como *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia* poseen genomas relativamente grandes que permiten la flexibilidad metabólica, la diversidad bioquímica y el éxito en la colonización de huéspedes en ambientes controlados y naturales. *K. pneumoniae* es el patógeno humano más común de este género y ampliamente reconocido como un patógeno oportunista responsable de un gran número de infecciones nosocomiales(12).

En mamíferos, *K. pneumoniae* es una especie común en el intestino. Se puede aislar fácilmente de las superficies mucosas humanas, las manos contaminadas con heces, los contenedores de agua contaminados con líquidos residuales e incluso las superficies de los hospitales(5).

A pesar de su ubicuidad en el medio ambiente, el reservorio que conduce a la infección humana con *K. pneumoniae* es a menudo el propio intestino del paciente. Muchas fuentes ambientales diferentes pueden ser responsables de la colonización gastrointestinal inicial por *K. pneumoniae*, incluyendo el suelo, la vegetación o las superficies contaminadas con heces y el agua(13).

La *K. pneumoniae* de origen intrahospitalario puede transmitirse y adquirirse de fuentes propias de cada institución o de paciente a paciente, y aunque esto puede suceder con cepas hipervirulentas, la susceptibilidad antimicrobiana tradicional y la adquisición comunitaria de hvKp no sugieren que el hospital sea la fuente de hvKp antes del transporte intestinal, por lo que se puede ver en estudios en Latinoamérica (10,14).

La fuente ambiental de hvKp que precede a la colonización intestinal no está clara, pero una vez en el intestino, la propagación comunitaria de persona a persona a través de la ruta fecal-oral en áreas endémicas de hvKp es un posible mecanismo de transporte en la comunidad(15).

La hipervirulencia de la klebsiella pneumonie esta probablemente atribuida a un miembro del microbioma intestinal, por lo que se presume que esta diseminación ocurre en comunidades y hospitales(16).

En los Estados Unidos existe un Proyecto Microbioma Humano, donde K. pneumoniae se identificó en aproximadamente el 4% de las heces y el 10% de las muestras de fosas nasales de voluntarios. En otros tipos de estudios se han encontrado K. pneumoniae en las heces del 10% o 35% de los individuos(17).

Cuando consideramos a los pacientes que están internados en los hospitales o centros de atención especializada, las tasas de colonización intestinal por K. pneumoniae son más altas y se han reportado entre 19 y 38%. Los estudios de colonización intestinal en áreas donde el hvKp es endémico proporcionan más información sobre el transporte gastrointestinal de hvKp(12).

El análisis de 43 pacientes con abscesos hepáticos hvKp en Taiwán encontró una fuerte asociación entre la colonización gastrointestinal y el absceso hepático e identificó el transporte de aislados de hvKp en individuos sanos también. Otros estudios identificaron el porte de hvKp en el 5% de los adultos coreanos sanos y en el 6% de casi mil adultos asiáticos encuestados(12)

También hay evidencia que sugiere que la colonización intestinal por hvKp precede directamente a la infección en el mismo individuo. Estos datos están en línea con otros estudios que generalmente concluyen que las infecciones por K. pneumoniae provienen de la colonización intestinal inicial(12).

Por ejemplo, aproximadamente la mitad de las infecciones por K. pneumoniae en la UCI fueron causadas por la propia cepa gastrointestinal del paciente. Además, utilizando modelos de ratón, se han identificado los genes hvKp necesarios para la diseminación gastrointestinal y la colonización(8).

Esto sugiere que hvKp puede usar determinantes de virulencia particulares para acceder al hígado. En resumen, hvKp coloniza hábilmente el tracto gastrointestinal que contribuye a la propagación de persona a persona de hvKp y probablemente a la diseminación desde el intestino a otros órganos durante la enfermedad(18).

BIBLIOGRAFIA

1. Xiong L, Sheng G, Fan ZM, Yang H, Hwang FJ, Zhu BW. Environmental Design Strategies to Decrease the Risk of Nosocomial Infection in Medical Buildings Using a Hybrid MCDM Model. *J Healthc Eng.* 2021;2021:5534607.
2. Zhou J, Chen S. Knowledge, Attitudes, and Practices of NICU Doctors and Nurses Toward Prevention and Control of Nosocomial Infection With Multidrug Resistant Organism. *Front Pediatr.* 2022;10(April).
3. Gonzalez-Ferrer S, Peñalosa HF, Budnick JA, Bain WG, Nordstrom HR, Lee JS, et al. Finding order in the chaos: Outstanding questions in *Klebsiella pneumoniae* Pathogenesis. *Infect Immun.* 2021;89(4):1–17.
4. Patro LPP, Rathinavelan T. Targeting the Sugary Armor of *Klebsiella* Species. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9(November).
5. Joseph L, Mercieca T, Forestier C, Balestrino D, Miquel S. From *klebsiella pneumoniae* colonization to dissemination: An overview of studies implementing murine models. *Microorganisms.* 2021;9(6).
6. Wareth G, Neubauer H. The Animal-foods-environment interface of *Klebsiella pneumoniae* in Germany: an observational study on pathogenicity, resistance development and the current situation. *Vet Res [Internet].* 2021;52(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13567-020-00875-w>
7. Bengoechea JA, Sa Pessoa J. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: Living to counteract host defences. *FEMS Microbiol Rev.* 2019;43(2):123–44.
8. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(17):1–17.
9. Sawatwong P, Sapchookul P, Whistler T, Gregory CJ, Sangwichian O, Makprasert S, et al. High burden of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *klebsiella pneumoniae* bacteremia in older adults: A seven-year study in two rural Thai Provinces. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(4):943–51.
10. Ochoa AM, García MI, Cienfuegos AV, Vásquez-Jaramillo L. Isolation of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended spectrum β -lactamases from dog urine of the Metropolitan Area of the Aburrá Valley Antioquia-Colombia. *Rev la Fac Med Vet y Zootec.* 2022;69(3):245–58.
11. Wyres KL, Nguyen TNT, Lam MMC, Judd LM, Van Vinh Chau N, Dance DAB, et al. Genomic surveillance for hypervirulence and multi-drug resistance in invasive *Klebsiella pneumoniae* from South and Southeast Asia. *Genome Med.* 2020;12(1):1–16.

12. Thomson K, Eskola K, Eklund M, Suominen K, Määttä M, Junnila J, et al. Characterisation of and risk factors for extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E) in an equine hospital with a special reference to an outbreak caused by *Klebsiella pneumoniae* ST307:CTX-M-1. *Acta Vet Scand* [Internet]. 2022;64(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13028-022-00621-6>
13. Siriphap A, Kittit T, Khuekankaew A, Boonlao C, Thephinlap C, Thepmalee C, et al. High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates: A 5-year retrospective study at a Tertiary Hospital in Northern Thailand. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12(August):4–11.
14. Gutiérrez-Durán OA, Hoyos-Pulgarín JA. Riesgo de infección en pacientes oncológicos colonizados por bacterias productoras de p-lactamasas de espectro extendido y enterobacterias productoras de carbapenemasas. *Rev Chil infectología*. 2022;39(1):20–8.
15. Al-Sheboul SA, Al-Madi GS, Brown B, Hayajneh WA. Prevalence of Extended-Spectrum β -Lactamases in Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Jordanian Hospitals. *J Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2023;13(2):180–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s44197-023-00096-2>
16. Kurittu P, Khakipoor B, Aarnio M, Nykäsenoja S, Brouwer M, Myllyniemi AL, et al. Plasmid-Borne and Chromosomal ESBL/AmpC Genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Global Food Products. *Front Microbiol*. 2021;12(February):1–19.
17. Wang N, Zhang W, Zhang Z. Long Term Characteristics of Clinical Distribution and Resistance Trends of Carbapenem-Resistant and Extended-Spectrum β -Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Infections: 2014–2022 [Response to Letter]. *Infect Drug Resist*. 2023;16(March):1599–600.
18. Ferreira RL, Da Silva BCM, Rezende GS, Nakamura-Silva R, Pitondo-Silva A, Campanini EB, et al. High prevalence of multidrug-resistant *klebsiella pneumoniae* harboring several virulence and β -lactamase encoding genes in a brazilian intensive care unit. *Front Microbiol*. 2019;10(JAN).