

10. Ramos JM, Jado I, Padilla S, Masia M, Anda P, Gutierrez F. Human infection with *Rickettsia sibirica mongolitimonae*, Spain, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:267–9.

Jorge Arroyo-Andrés^{a,*}, Daniel Ferreira López^b,
José Antonio Oteo Revuelta^c, Carlos Zarco^a

^a Department of Dermatology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^b Department of Internal Medicine, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^c Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Pedro-CIBIR, Logroño, La Rioja, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: a.a.jorge@hotmail.com (J. Arroyo-Andrés).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.03.006>

0213-005X/ © 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

***Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta ST66 como causa de neumonía necrosante**



ST66 Hypervirulent Klebsiella pneumoniae as a cause of necrotizing pneumonia

Caso

Varón de 41 años sin antecedentes médicos de interés que acudió a urgencias por cuadro febril y disnea basal de 24 h de evolución, junto con expectoración hemoptoica. Durante el mes previo a este episodio había estado en tratamiento con distintos AINE, diazepam (5 mg/24 h por vía oral) y dexametasona (4 mg/12 h por vía oral) debido a lumbociatalgia moderada de curso subagudo. A su llegada, el paciente presentaba eritrodermia generalizada y cianosis acra. Además, presentaba dificultad respiratoria con tiraje toracoabdominal y taquipnea (32 rpm). Dada la situación de gravedad clínica, el paciente fue llevado al área de reanimación. Se inició oxigenoterapia de alto flujo, pero se procedió a intubación por mala oxigenación. Se produjo un rápido deterioro clínico con shock séptico y fracaso multiorgánico con fracaso renal: urea = 73 mg/dL (<40 mg/dL) y creatinina = 2,68 mg/dL (0,6–1,1 mg/dL); leucopenia = $2,18 \times 10^3/\mu\text{L}$ [$3,5\text{--}11 \times 10^3/\mu\text{L}$]; trombocitopenia = $104 \times 10^3/\mu\text{L}$ (150.000–400.000 uL) y alteraciones de la coagulación (tiempo de protrombina = 33% [70–100%]; INR = 2,3 [0,8–1,2]; dímero D: 3.400 ng/mL [<100 ng/mL]). Además, se evidenció una insuficiencia respiratoria global con pO₂ de 61 mm Hg (75–100 mm Hg) y pCO₂ de 61 mm Hg (23–29 mmol/L). Se realizó angio-TC torácica en la que se mostraba neumonía necrosante (fig. 1). Se inició cobertura antibiótica por vía intravenosa de amplio de espectro con meropenem (1 g/8 h), teicoplanina (400 mg/12 h), clindamicina (900 mg/8 h) y caspofungina (70 mg/día).

Se trasladó al paciente a otro centro para oxigenación de membrana extracorpórea dada la mala situación respiratoria. El paciente se estabilizó, pero varios días después se produjo una elevación de bilirrubina (4,8 mg/dL [0,1–2 mg/dL]) y lactato deshidrogenasa (1000 U/L [140–280 U/L]) respecto a analíticas previas. Se realizó ecografía abdominopélvica con hallazgos sugestivos de colecistitis aguda alitiásica, realizándose colecistectomía percutánea guiada por ecografía. Tras retirada del drenaje, el paciente sufrió hemoperitoneo masivo por perforación de arteria mamaria izquierda y epigástrica inferior con embolización efectiva posterior. Finalmente, tras 2 meses hospitalizado fue dado de alta.

Microbiología

Se recogieron muestras de hemocultivo, broncoaspirado y aspirado traqueal. La muestra de aspirado traqueal se utilizó para realizar el panel de neumonía del sistema Filmarray® (BioFire Diagnostics, Salt Lake City, UT, Estados Unidos) con identificación de *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). En ambas muestras res-

piratorias se aisló *K. pneumoniae* de aspecto mucoso con «String test» positivo (>5 mm; ver [material suplementario](#)) y tras estudiar la sensibilidad antibiótica mediante el panel ID/NMIC 503 BD™ Phoenix (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, Estados Unidos) solo presentaba resistencia (intrínseca) a ampicilina (CMI en [material suplementario](#)). Se realizaron pruebas complementarias (fenotípicas) para confirmar la susceptibilidad antibiótica y la ausencia de mecanismo de resistencia (betalactamasas de espectro extendido, AmpC, KPC, metalobetalactamasas u OXA-48). Para ello, se emplearon los kits de «KPC/Metallo-beta-lactamase and OXA-48 Confirm Kit» y «Total ESBL, AmpC and ESBL + AmpC Confirm kit» de ROSCO Diagnostica (ROSCO Diagnostica A/S, Taastrupgaardsvej 30, DK-2630 Taastrup, Dinamarca). Se confirmó que la cepa no presentaba betalactamasas de espectro extendido, AmpC o carbapenemasas ([material suplementario](#)). Una muestra de bilis es enviada para cultivo tras colecistectomía percutánea, pero no hay crecimiento de ningún microorganismo.

Se envió la cepa aislada en la muestra del aspirado traqueal al «Centro Nacional de Microbiología» (Instituto de Salud Carlos III). Se realizó secuenciación genómica completa, que confirmó la ausencia de mecanismos de resistencia mediante su caracterización genotípica. Además, se pudo conocer que la cepa pertenecía al serotipo capsular K2 y MLST 66 (tipificación multilocus de secuencias que permite una caracterización taxonómica, útil en epidemiología molecular para filiación de brotes). La cepa poseía otros genes de virulencia característicos como *rpmA*, localizados en plásmidos (regulador del fenotipo mucoide A, responsable de la hiper mucoviscosidad de la cepa), *luc2* (aerobactina, sideróforo), *clb1* (colibactina, endotoxina) y *ybt12* (yersinabactina, sideróforo). Además, se encontró también que poseía un elemento conjugado integrado denominado ICEKp10, que se comporta como elemento genético móvil que porta el locus *clb* y se asocia con algunos linajes del sideróforo yersinabactina, entre los que se encuentra *ybt12*. Mediante el análisis llevado a cabo con PlasmidID se detecta un plásmido de unos 160.000 bp que pertenece al grupo de incompatibilidad IncFIB¹ (con un porcentaje de similitud y cobertura superiores al 99%, con respecto al plásmido LR792629.1). Los siguientes factores de virulencia *rpmA* (regulador de la síntesis de polisacárido capsular asociado al fenotipo mucoide) e *luc2* (aerobactina).

Discusión

Klebsiella pneumoniae hipervirulenta (hvKp) presenta mayor virulencia que las cepas clásicas de *K. pneumoniae* (cKp). Se describió por primera vez a mediados de 1980 en Asia, donde actualmente se considera una enfermedad endémica².

En hvKp, la hiperproducción de polisacárido capsular (CPS) es el factor de virulencia más importante, que les confiere esa propiedad de hiper mucoviscosidad. Su variabilidad ha permitido clasificar las cepas de *K. pneumoniae* en más de 77 serotipos capsulares distin-

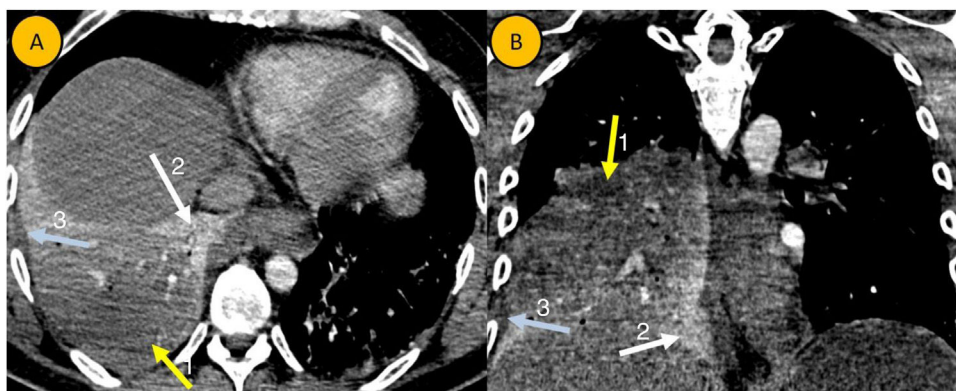


Figura 1. Cortes axial (A) y coronal (B) de una angio-TC de arterias pulmonares con contraste yodado intravenoso. Se aprecia una extensa consolidación pulmonar en LID, que presenta captación heterogénea de contraste. Predomina un componente más hipodenso con escaso realce (flecha amarilla, número 1), identificándose otras zonas normocaptantes de mayor densidad (flecha blanca, número 2). Mínima cantidad de derrame pleural derecho (flecha azul, número 3). Los hallazgos son compatibles con neumonía necrosante asociada a mínimo derrame pleural.

tos. Los serotipos capsulares más frecuentes son K1 y K2 (en torno al 70% de estas cepas)³. El plásmido regulador de fenotipo mucosoide A (*rmpA*) permite amplificar la síntesis de polisacáridos. La hiperproducción de polisacárido capsular confiere mayor resistencia a la acción bactericida del suero⁴. La producción de sideróforos (como enterobactina o yersiniabactina) permite la adquisición de hierro, así como reducir la producción de especies reactivas de oxígeno, aumentando la supervivencia bacteriana⁵. Por otra parte, la endotoxina colibactina parece inducir la fragmentación del ADN y podría tener un papel importante en el desarrollo de cáncer colorrectal. La inactivación de los genes responsables de su síntesis (*clbA* y *clbP*, pertenecientes a un islote genómico llamado *pks*) podría reducir la capacidad de las bacterias para colonizar el intestino, translocar a la sangre y producir enfermedad invasiva⁶.

Las cepas hvKp tienen gran capacidad para producir enfermedad invasiva. El síndrome de absceso hepático secundario a *K. pneumoniae* es una de las entidades más características⁷. Si bien el serotipo K1 es el más frecuentemente asociado al síndrome de absceso hepático secundario a *K. pneumoniae*, y que más fácilmente se asocia a endoftalmítis o complicaciones del SNC, cualquier serotipo hipervirulento puede ser causante de cuadros invasivos como neumonía complicada, bacteriemia o abscesos en distintas localizaciones^{8,9}.

Desde su caracterización, cepas de *K. pneumoniae* del sublinaje ST66 y serotipo capsular K2 no habían sido aisladas salvo en un estudio genómico de más de 400 cepas provenientes de humanos y animales realizado en Australia¹⁰. En los últimos años, se han podido aislar cepas de este grupo clonal como causa de neumonía o faringoamigdalitis, siendo un hecho anecdótico aún¹¹.

La diabetes mellitus, portar catéteres o sondas y enfermedad digestiva previa muestran un alto poder de asociación con infecciones por hvKp¹². En nuestro caso, el paciente se encontraba en un estado transitorio de inmunosupresión debido a la toma de corticoides durante el mes previo al episodio.

En cuanto al tratamiento, el control del foco mediante drenaje de los abscesos puede evitar consecuencias fatales (incluida su diseminación). La mayoría de las cepas hipervirulentas han presentado un fenotipo sensible a todos los antibióticos hasta el momento, pero cada vez es mayor la incidencia de cepas hipervirulentas con fenotipos multiresistentes. Por ejemplo, Zhang et al. informaron de un aumento de cepas con serotipos hipervirulentos como K47 o K64 y ST11 resistentes a carbapenemes¹³.

Se encuentran en desarrollo estrategias terapéuticas complementarias al tratamiento antimicrobiano, capaces de reducir el impacto clínico que estos serotipos producen en la presentación antigénica, tales como los anticuerpos monoclonales, vacunas o el uso de bacteriófagos. Se han identificado posibles dianas ter-

apéuticas que podrían ser atacadas por anticuerpos monoclonales como el antígeno-O del lipopolisacárido o la cápsula, que parece ejercer una acción protectora en el caso de sepsis o infección pulmonar murina, así como disminuir su diseminación¹⁴. También se ha estudiado la eficacia de posibles vacunas, que reducirían significativamente la colonización intestinal y la carga bacteriana¹⁵. Sin embargo, la falta de modelos experimentales animales que imiten las comorbilidades y susceptibilidades de los pacientes humanos hace que sea difícil recoger evidencia científica apropiada acerca de estos nuevos enfoques de tratamiento. Por otra parte, los bacteriófagos son virus que reconocen la superficie de la célula bacteriana con alta especificidad, inyectan su ADN o ARN, y se multiplican dentro de la bacteria, para finalmente romper la célula y liberar su progenie, que infectará en nuevas células bacterianas¹⁶. Su combinación con antibióticos para el tratamiento de cepas multiresistentes en casos complejos podría tener utilidad en un futuro cercano cuando las opciones terapéuticas sean limitadas, pero igual que en el caso de las vacunas y anticuerpos monoclonales, el estrecho espectro de actividad podría obligar al uso de cocktail, cuya farmacocinética y seguridad están todavía por estudiar.

La creciente incidencia de cepas hvKp representa una grave amenaza para la salud mundial. Es imperativo que se apliquen estrategias desde el punto de vista preventivo, diagnóstico y terapéutico para evitar la diseminación del plásmido de virulencia en la población de cKp, ya que podría tener consecuencias devastadoras.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.eimc.2022.03.001](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.03.001).

Bibliografía

1. María Pérez-Vázquez M, Sola Campoy PJ, Ortega A, Bautista V, Monzón S, Ruiz-Carrascoso G, et al., Spanish NDM Study Group. Emergence of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Spain: Phylogeny, resistome, virulence and plasmids encoding blaNDM-like genes as determined by WGS. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:3489–96, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkz366>.
2. Liu YC, Cheng DL, Lin CL. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis. *Arch Intern Med.* 1986;146:1913–6, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1986.00360220057011>.
3. Li B, Zhao Y, Liu C, Chen Z, Zhou D. Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. *Future Microbiol.* 2014;9:1071–81, <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.14.48>.
4. Li G, Sun S, Zhao ZY, Sun Y. The pathogenicity of *rmpA* or aerobactin-positive *Klebsiella pneumoniae* in infected mice. *J Int Med Res.* 2019;47:4344–52, <http://dx.doi.org/10.1177/0300060519863544>.

5. Paauw A, Leverstein-van Hall MA, van Kessel KPM, Verhoef J, Fluit AC. Yersini-abactin reduces the respiratory oxidative stress response of innate immune cells. *PLoS One*. 2009;4:e8240. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0008240>.
6. Lu MC, Chen YT, Chiang MK, Wang YC, Hsiao PY, Huang YJ, et al. Colibactin contributes to the hypervirulence of *pks*⁺ K1 CC23 *Klebsiella pneumoniae* in mouse meningitis infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;31:103. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2017.00103>.
7. Chang SC, Fang CT, Hsueh PR, Chen YC, Luh KT. *Klebsiella pneumoniae* isolates causing liver abscess in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;37:279–84. [http://dx.doi.org/10.1016/s0732-8893\(00\)00157-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0732-8893(00)00157-7).
8. Fang CT, Lai SY, Yi WC, Hsueh PR, Liu KL, Chang SC. *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: An emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. *Clin Infect Dis*. 2007 Aug 1;45:284–93. <http://dx.doi.org/10.1086/519262>.
9. Lee HC, Chuang YC, Yu WL, Lee NY, Chang CM, Ko NY, et al. Clinical implications of hypermucoviscosity phenotype in *Klebsiella pneumoniae* isolates: Association with invasive syndrome in patients with community-acquired bacteraemia. *J Intern Med*. 2006;259:606–14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01641.x>.
10. Holt KE, Wertheim H, Zadoks RN, Baker S, Whitehouse CA, Dance D, et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jul 7;112:E3574–81. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1501049112>.
11. Rodrigues C, d'Humières C, Papin G, Passet V, Ruppé E, Brisse S. Community-acquired infection caused by the uncommon hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST66-K2 lineage. *Microb Genom*. 2020;6. <http://dx.doi.org/10.1099/mgen.0.000419>.
12. Tsay R, Siu LK, Fung C, Chang F. 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*. 2002;162:1021–7. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.162.9.1021>.
13. Zhang Y, Jin L, Ouyang P, Wang Q, Wang R, Wang J, et al. China Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Network. Evolution of hypervirulence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China: A multicentre, molecular epidemiological analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:327–36. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkz446>.
14. Babb R, Pirofski LA. Help is on the way: Monoclonal antibody therapy for multi-drug resistant bacteria. *Virulence*. 2017;8:1055–8. <http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2017.1306620>.
15. Feldman MF, Mayer Bridwell AE, Scott NE, Vinogradov E, McKee SR, Chavez SM, et al. A promising bioconjugate vaccine against hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116:18655–63. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1907833116>.
16. Eskenazi A, Lood C, Wubolts J, Hites M, Balarjishvili N, Leshkasheli L, et al. Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Commun*. 2022;13:302. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-27656-z> (2022).

Domingo Fernández Vecilla ^{a,b,*},

Miren Josebe Unzaga Barañano ^{a,b}, Martín Sáenz Aguirre ^{a,b}
y María Pérez Vázquez ^c

^a Hospital Universitario de Basurto, Bilbao (Vizcaya), España

^b Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo (Vizcaya), España

^c Laboratorio de Referencia e Investigación en Resistencia a Antibióticos, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: domingofvec@gmail.com (D. Fernández Vecilla).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.03.001>

0213-005X/ © 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.