

La personalidad multifacética del género *Klebsiella*: El bueno, el malo y el feo

María Rosete-Enríquez^{1,2}, Verónica Quintero-Hernández^{1,3}, Yolanda Elizabeth Morales-García^{1,2}, Osvaldo Rodríguez-Andrade¹, América Paulina Rivera-Urbalejo^{*1}.

¹Laboratorio de Ecología Molecular Microbiana (LEMM), Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas (CICM), Instituto de Ciencias (IC), Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Puebla, México. Edificio 103 J, Ciudad Universitaria, San Manuel, Puebla, México. C. P. 72570.

²Facultad de Ciencias Biológicas de la BUAP

³CONACYT, LEMM, CICM, IC, BUAP.

*Email autor corresponsal:

america99670@gmail.com

Rosete-Enríquez M., Quintero-Hernández V., Morales-García Y. E., Rodríguez-Andrade O., Rivera-Urbalejo A. P., La personalidad multifacética del género *Klebsiella*: El bueno, el malo y el feo.

Artículo de revisión

Alianzas y Tendencias-BUAP. 2019, 4 (15): 16-35.

Recibido: 14 septiembre 2019.

Aceptado: 24 septiembre 2019.

RESUMEN

La personalidad polifacética del género *Klebsiella* se pone de manifiesto debido a que las especies *Klebsiella variicola*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* pertenecientes a este género, han sido clasificadas de manera tradicional como rizobacterias promotoras del crecimiento vegetal, como patógenos o como patobiontes. De hecho, existen numerosas características genéticas, morfológicas y fisiológicas que se emplean para identificar y clasificar a estas especies con base a sus actividades benéficas o perjudiciales desde el punto de vista humano. Sin embargo, dependiendo del fondo genético y de las condiciones ambientales *K. variicola*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* pueden remodelar sus actividades y comportarse de manera diferente a lo clásicamente descrito. Por lo tanto, el presente trabajo pretende revisar los atributos de clasificación de éstas tres especies del género *Klebsiella*, y al mismo tiempo aportar ejemplos que demuestran que estas mismas especies pueden remodelar sus actividades clásicas conocidas para adaptarse a diferentes condiciones. La presentación de estas evidencias invita a la reflexión sobre aspectos generales sobre la clasificación y sobre la plasticidad del intercambio de información entre el genoma y el ambiente para ajustar el metabolismo de las bacterias.

Palabras clave: bacterias benéficas, clasificación, *Klebsiella*, patobionte, patógeno.

ABSTRACT

The multifaceted personality of genus *Klebsiella* is evident because the species *Klebsiella variicola*, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* belonging to this genus, have been traditionally classified as plant growth promoting rhizobacteria, as pathogens or as pathobionts. In fact, there are numerous genetic, morphological and physiological characteristics that are used to identify and classify these species based on their activities beneficial or damaging from the human point view. However, depending on genetic background and environmental conditions *K. variicola*, *K. pneumoniae* and *K. oxytoca* can remodel their activities and behave differently than classically described. Therefore, the objective of this work is to review the classification attributes of these three species of genus *Klebsiella*, and same time provide examples that demonstrate that these same species can remodel their known classical activities to adapt to different conditions. The presentation of these evidences invites reflection on general aspects about classification and plasticity of exchange of information between the genome and environment to adjust the metabolism of bacteria.

Keywords: beneficial bacteria, classification, *Klebsiella*, pathobiont, pathogen

INTRODUCCIÓN

La clasificación polifásica de las bacterias considera aspectos fenotípicos como la morfología, la bioquímica, la reacción a tinciones, la nutrición y el

crecimiento, así como marcadores quimiotaxonómicos que incluyen perfil de lípidos polares, poliaminas, quinonas y ácidos grasos (1,2). Además, los caracteres genéticos evidenciados por la hibridación ADN-ADN, huellas genéticas, marcadores moleculares y genomas son cruciales para delimitar las especies bacterianas (3–5). El mecanismo de colonización como atributo de clasificación también brinda información sobre los diferentes tipos de bacterias benéficas, patógenas o comensales (6). De esta manera, cada especie bacteriana ha sido estudiada en el contexto de su taxonomía y sistemática para comprender de manera integral su comportamiento, su diversidad y sus relaciones ecológicas y filogenéticas (7). No obstante, cada género bacteriano ha recibido mayor o menor atención en términos de su importancia médica, económica o ecológica. Por ejemplo, uno de los géneros mayormente estudiados y utilizado como modelo bacteriano es el género *Klebsiella*, ya que cuenta con especies clasificadas netamente como bacterias benéficas promotoras del crecimiento vegetal, como patógenas y/o como patobiontes (8). Sin embargo, el uso de aproximaciones polifásicas ha revelado que muchas de las características usadas para la clasificación no son absolutas y que pueden cambiar con las interacciones espacio temporales de las bacterias con su ambiente (6). Por lo tanto, tomando como patrón el estilo de vida tradicionalmente atribuido a tres especies del género *Klebsiella* y haciendo uso de una analogía para asignar a cada especie un adjetivo como “el

bueno, el malo y el feo”, en la presente revisión se expondrán los atributos considerados para la clasificación como rizobacterias promotoras del crecimiento vegetal (el bueno), patógenos (el malo) o patobiontes (el feo). Así como, los ejemplos que evidencian que las bacterias pueden moldear y reajustar sus actividades benéficas, patógenas o comensales dependiendo de las interrelaciones de las especies bacterianas con sus ambientes químicos, físicos y biológicos.

Descripción general del género *Klebsiella*

El género *Klebsiella* fue nombrado en honor del microbiólogo Edwin Klebs por Trevisan en 1885 (9). De manera general, el género *Klebsiella* pertenece a la familia Enterobacteriaceae y se han descrito como bacilos Gram-negativos, anaerobios facultativos, inmóviles y con cápsula de polisacáridos. Su caracterización bioquímica revela que las especies del género *Klebsiella* son catalasa positivas y oxidasa negativas, lisina descarboxilasa (LDC) positivas y ornitina descarboxilasa (ODC) negativas, positivas a la prueba de Voges-Proskauer, son fermentadoras de lactosa y fijadoras de nitrógeno (10,11). Aunado a las características bioquímicas, también se han descrito 77 antígenos capsulares K y ocho antígenos O distintivos de las especies de *Klebsiella* para ser utilizados en la serotipificación sumamente precisa de las especies de este género (12,13). Por lo anteriormente dicho, la clasificación de especies del género *Klebsiella* originalmente se realizó considerando sus atributos

de patogenicidad, las reacciones de pruebas bioquímicas, la epidemiología, serotipificación y la prueba de hibridación ADN-ADN (14–16). Con base en estas características, se consideró que el género *Klebsiella* estaba conformado por cinco especies llamadas *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. terrigena*, *K. ornithinolytica* y *K. planticola*. Además, de tres subespecies pertenecientes a *K. pneumoniae* conocidas como *K. pneumoniae* subespecie (subesp.) *pneumoniae*, *K. pneumoniae* subesp. *ozaenae* y *K. pneumoniae* subesp. *rhinoscleromatis* (17). Posteriormente, el análisis filogenético comparativo de secuencias de los genes ARNr 16S, *rpoB*, *gyrA* y *gyrB*, que sirven como marcadores moleculares, evidenciaron que el género *Klebsiella* es polifilético, por lo tanto, *K. terrigena*, *K. ornithinolytica* y *K. planticola* se reclasificaron a un nuevo género llamado *Raoultella* (18,19). Actualmente, *Klebsiella pneumoniae* (con sus tres subespecies), *Klebsiella oxytoca* (con dos subgrupos) y *Klebsiella variicola*, son las especies que pertenecen al género *Klebsiella* (9). Al igual que diferentes especies de algunos géneros de enterobacterias, las especies de *Klebsiella* son ubicuas ya que se distribuyen ampliamente en agua, suelo, plantas y animales. Además, las cepas de *Klebsiella* han sido identificadas principalmente como patógenos o patobiontes de humanos y mamíferos, así como bacterias benéficas promotoras del crecimiento de plantas (20).

El bueno: *Klebsiella variicola* como rizobacteria promotora del crecimiento vegetal PGPR

Por medio de evidencia polifásica se demostró que diversos aislados de plantas y humanos de *Klebsiella* sp. relacionados con *K. pneumoniae* pertenecen a una especie nueva de este género. La caracterización de 131 aislados obtenidos de humanos (sangre, orina, líquido espinal y secreciones) y plantas (arroz, caña de azúcar y plátano) utilizando pruebas bioquímicas, resistencia/sensibilidad a antibióticos, análisis filogenéticos de seis genes marcadores moleculares, hibridación ADN-ADN, ensayos de fijación de nitrógeno y patrones plasmídicos contribuyeron a describir la nueva especie del género *Klebsiella* nombrada como *K. variicola*. La cepa tipo F2R9^T de *K. variicola*, así como diferentes aislados de esta especie, se caracterizan porque no fermentan adonitol, son fijadores de nitrógeno, son abundantes en plantas y representan menos del 10% de aislados clínicos (21).

Dadas las características de gran relevancia de las cepas de *K. variicola* como su capacidad para colonizar raíces, fijar nitrógeno y para promover el crecimiento de plantas como la caña de azúcar, es evidente su potencialidad para ser utilizada como biofertilizante (22). Por tal razón, el interés por conocer la secuencia del genoma completo de diferentes cepas de *K. variicola*, que son consideradas como rizobacterias promotoras del crecimiento vegetal o cepa de tipo PGPR (por sus

siglas en inglés: *plant growth promoting rhizobacteria*), ha cobrado gran relevancia ya que se podrían conocer detalles del estilo de vida endófito y los mecanismos que utilizan para promover el crecimiento vegetal (6). Por ejemplo, la secuenciación del genoma de la cepa endófito DX120E de *K. variicola* evidenció la presencia de genes que contribuyen para múltiples funciones benéficas para las plantas, entre ellos estarían el operón *nif* (fijación de nitrógeno), el gen de la indol-3-piruvato descarboxilasa (producción de ácido indol acético), los genes que codifican para las enzimas encargadas de la síntesis del sideróforo enterobactina (*entABCDEF*), el gen del exportador de enterobactina (*entS*) y los genes para la síntesis de la pirroquinolina (*pqqBCDEF*), todos ellos requeridos para la promoción del crecimiento vegetal (23). En otro trabajo donde se evaluó en ensayos *in vitro* la promoción del crecimiento vegetal efectuado por seis cepas de *K. variicola* aisladas de plantas, se encontró que todas estas cepas fueron capaces de sintetizar auxinas (ácido-3-indol acético) y giberelinas que potencialmente controlan el crecimiento vegetal, la germinación de semillas, inducen la floración y regulan el crecimiento de los frutos. Sin embargo, estas cepas de *K. variicola* no solubilizan fosfatos ni producen quitinasas o proteasas características propias de otras bacterias tipo PGPR (24).

La poderosa actividad PGPR de *K. variicola* se ha puesto de manifiesto en el registro de 15 patentes desde el año 2013 hasta 2017, sobre todo en China

y Japón (Información recopilada en Patent Inspiration: <https://app.patentinspiration.com>) (Figura 1). Al respecto, la patente CN104351255A anota que la cepa *K. variicola* SH-1 inocua para las personas, ganado y medio ambiente tiene un efecto notable sobre la promoción del crecimiento del tallo de una orquídea (*Dendrobium nobile*) originaria de Asia (25). También, la patente CN103031260A describe que la cepa *K. variicola* Trb33 libera potasio en cantidades relativamente altas y por lo tanto puede ser usada para la preparación de un fertilizante microbiano que mejora la calidad de suelo y del tabaco (26). De manera similar, la patente CN106434471A suscribe la formulación de microorganismos que combina *Klebsiella variicola* con *Bacillus tequilensis*, *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter xiangfangensis* para mejorar sustancialmente las características agronómicas del tabaco (27) (Información recopilada en Espacenet: <https://worldwide.espacenet.com>).

Por otro lado, *K. variicola* es también un modelo de estudio de rizobacterias con potencial PGPR y que resisten condiciones de desecación extrema. Al respecto, Pazos-Rojas y colaboradores (2018), evaluaron la tolerancia a la desecación de 28 cepas de bacterias rizosféricas durante 18 días, encontrando que la cepa *K. variicola* T29A, aislada de caña de azúcar, es tolerante a la desecación y que después de haber sido desecada conserva sus capacidades para colonizar y promover el crecimiento vegetal. Estas evidencias indican que

las cepas de *K. variicola* poseen ambas propiedades de PGPR y tolerancia a la desecación, que potencialmente pueden ser utilizadas para promover el crecimiento en condiciones adversas por la falta de agua (28).

El malo: *Klebsiella pneumoniae* como patógeno

Uno de los prototipos de patógeno oportunista es *Klebsiella pneumoniae*, quien ha alcanzado niveles muy altos de popularidad por ser el agente causal de diversas infecciones nosocomiales como la neumonía, bacteriemias, abscesos hepáticos e infecciones del tracto urinario en humanos (29). Debido a esto, las cepas de *K. pneumoniae* han sido ampliamente estudiadas y se ha determinado que sus factores de virulencia son la cápsula, el lipopolisacárido, los sideróforos y las fimbrias (30,31). Brevemente, la estrategia utilizada por *K. pneumoniae* consiste en acciones defensivas más que ofensivas actuando como un patógeno silencioso mediante la evasión del sistema inmune (8). Con esta estrategia, la cápsula de polisacáridos (antígeno K) protege de las actividades del sistema inmune evitando la fagocitosis (32), previniendo la respuesta inmune temprana y aboliendo la lisis por complemento o péptidos antimicrobianos (33). El lipopolisacárido salvaguarda de la defensa humoral y las fimbrias son los responsables de la adhesión celular (34). Además, los sideróforos proveen los metales obtenidos de los hospederos para la supervivencia y propagación en el transcurso de la infección (35). Sin embargo, se ha demostrado que

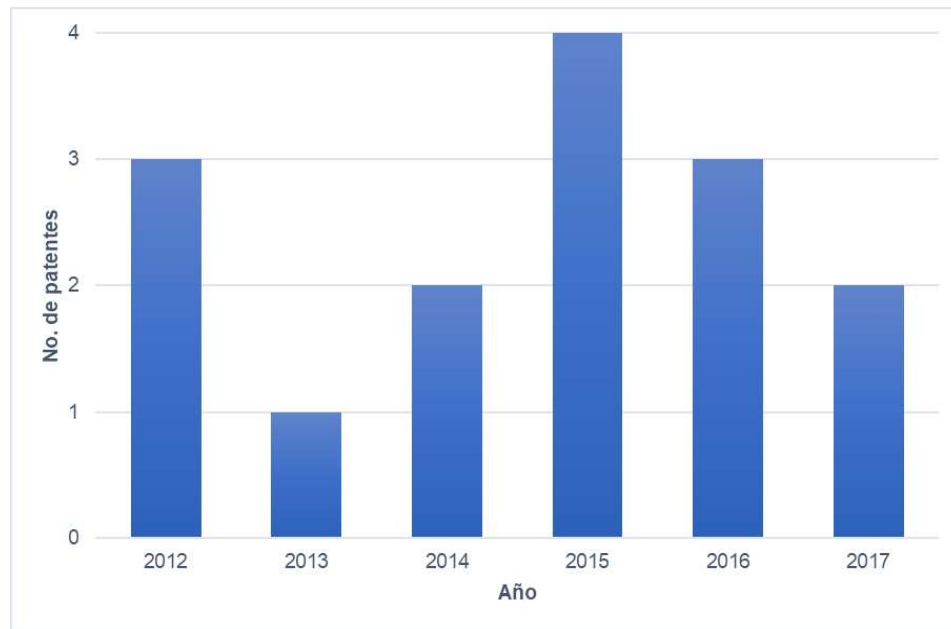


Figura 1. Patentes de *Klebsiella variicola*. Se representa el número de patentes registradas para el periodo de 2012 a 2017. La información fue obtenida de Patent Inspiration (<https://app.patentinspiration.com>)

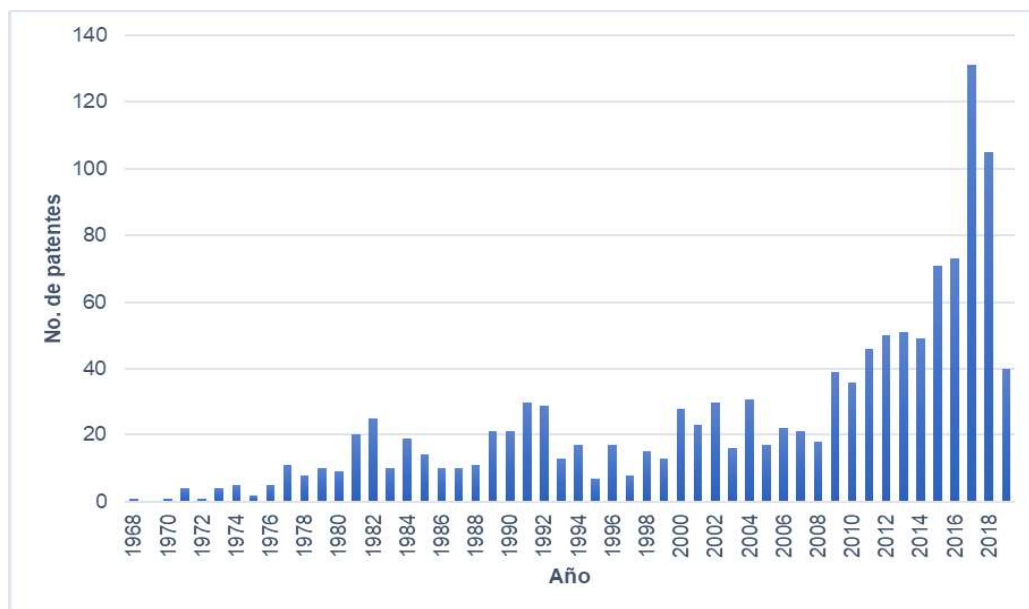


Figura 2. Patentes de *Klebsiella pneumoniae*. Representación gráfica del número de patentes desde el año 1968 hasta 2019. La información fue recopilada de Patent Inspiration (<https://app.patentinspiration.com>)

K. pneumoniae también ejerce acciones ofensivas en contra de las defensas de sus hospederos mediante la atenuación de la inmunidad celular (36). Los mecanismos ofensivos de *K. pneumoniae* incluyen la inducción de respuestas inmunes defectuosas como la maduración de células dendríticas y producción de citoquinas pro-Th1 para obstaculizar la internalización bacteriana (37), manipulación de la maduración del fagosoma vía el eje PI3K-Akt-Rab14 con subsecuente inducción de la apoptosis de los macrófagos hospederos (38) y citotoxicidad mediada por los polisacáridos capsulares (39).

Recientemente, *K. pneumoniae* ha vigorizado su relevancia como patógeno humano ya que se han aislado cepas hipervirulentas y multirresistentes a fármacos las cuales han causado graves problemas de salud a nivel internacional (40–42). Desde la década de los 80' se reportaron cepas aisladas a partir de pacientes asiáticos que presentaban un síndrome de sepsis bacteriana con diseminación metastásica. Este raro padecimiento fue causado por *K. pneumoniae* iniciando como un absceso hepático piógeno con posterior diseminación a pulmones, bazo, ojos, próstata, sistema nervioso central; causando la muerte de los pacientes (43,44). Estas cepas hipervirulentas hvKP difieren de las cepas de *K. pneumoniae* tradicionales cKP en que las primeras presentan un fenotipo hipermucoso, tienen mejor tasa de crecimiento y supervivencia en modelos *in vivo*, son más resistentes a la actividad del complemento y la

acción bactericida por neutrófilos (45). Además, se ha observado que algunas cepas de *K. pneumoniae* son multirresistentes a antibióticos ya que expresan β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas que ofrecen resistencia a cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos (46). La extraordinaria relevancia de *K. pneumoniae* como patógeno también se ve reflejada en el registro de 1,270 patentes en todo el mundo desde el año 1954 hasta 2019, siendo el año 2017 el más prolífico con 131 patentes (Figura 2). Los países líderes en la producción de patentes de *K. pneumoniae* son los Estados Unidos de América (247 patentes), China (196 patentes), Francia (157 patentes) y Japón (113 patentes). Debido a que *K. pneumoniae* es un patógeno oportunista relacionado a padecimientos nosocomiales, las patentes registradas sobre esta bacteria versan fundamentalmente en la producción de anticuerpos y vacunas para la protección en contra de este famoso patógeno (Información recopilada en Patent Inspiration: <https://app.patentinspiration.com>).

El feo: *Klebsiella oxytoca* como patobionte

Otro miembro del género *Klebsiella* es *Klebsiella oxytoca* (11). Esta especie se caracteriza por ser positiva para la producción indol y de ureasa, fermenta lactosa y L-sorbose, es positiva para la prueba de Voges-Proskauer, realiza descarboxilación de lisina, puede crecer a 10 °C y no puede asimilar histamina (47). Además, es una enterobacteria ubicua en el ambiente y ha sido

aislada de tejidos sanos generando afectaciones clínicas tanto de humanos como en animales (20). Por tal razón, *K. oxytoca* ha sido considerada como comensal de la microbiota entérica del humano, detectándose entre el 8 al 10% en intestinos de humanos saludables (48). Sin embargo, estudios recientes sobre interacciones en las comunidades microbianas intestinales han demostrado que *K. oxytoca* es más bien un patobionte, que puede proliferar y causar enfermedad cuando las comunidades microbianas intestinales benéficas pierden su homeostasis debido a cambios en la dieta, a procesos inflamatorios o por medicación (49).

Al respecto, se ha propuesto que *K. oxytoca* probablemente puede causar la colitis hemorrágica asociada a antibióticos (*antibiotic-associated hemorrhagic colitis* AAHC) cuando la flora intestinal benéfica se encuentra en un estado de desequilibrio llamado disbiosis (50). El estudio detallado del mecanismo de *K. oxytoca* para provocar la AAHC ha revelado la producción y secreción de dos enterotoxinas conocidas como tilivalina (TV) y tilimicina (TM) que tienen actividad citotóxica en modelos *in vitro* e *in vivo* (51). En relación con este tema, Darby y colaboradores encontraron que diversas cepas de *K. oxytoca* aisladas de animales de laboratorio (ratones, ratas, primates y conejillo de indias) producen TV bajo un preciso control ambiental. Las condiciones aerobias y microaerófilas, así como, extractos de soya estimulan la producción de TV que despliega

importante actividad citotóxica en las líneas celulares humanas HeLa y HEP-2 (52). Aunque, estructuralmente la TV y la TM son muy similares por contener una estructura de pirrolobenzodiazepina tienen efectos distintos sobre sus células blanco. La TV se une a los microtúbulos del citoesqueleto estabilizando su estructura y deteniendo el ciclo celular en la fase G₂/M. Mientras que la TM interrumpe la progresión del ciclo celular que se detiene en la fase S, debido a que presenta efectos genotóxicos mediante su unión al ADN. Así mismo, se ha demostrado que la TM provoca rupturas de doble o simple cadena de ADN, conduciendo a una inestabilidad genómica que desencadena la muerte celular por apoptosis en modelos *in vitro* de cultivos de linajes celulares de humanos (53). Además, se ha demostrado que *K. oxytoca* es una de las principales enterobacterias que incrementan considerable su presencia en el intestino de ratones con cáncer y caquexia. En estos modelos murinos se comprobó que el tratamiento con antibióticos agota las bacterias productoras de butirato, cambiando así el metabolismo del huésped, ya que se presenta una reducción de la señalización de PPAR- γ y un cambio metabólico de la β -oxidación a la glucólisis anaeróbica que conlleva a una elevada síntesis de iNOS y reducción el consumo de oxígeno del huésped. De este modo, los antibióticos aumentan la concentración de receptores de electrones respiratorios derivados del huésped, como el nitrato, que puede conducir a la expansión de *K. oxytoca* (54).

Con respecto a la anotación de patentes para *Klebsiella oxytoca* existen 208 patentes entre el año 1984 hasta 2019, siendo el año 2012 el más abundante con 19 patentes (Figura 3). Nuevamente, los Estados Unidos de Norte América llevan la delantera con 61 patentes, seguidos por China y Japón con 45 y 33 registros respectivamente, posteriormente Rusia con 7 patentes y finalmente México, España, Francia, India, Italia y Alemania con un rango de 6 a 3 patentes (Información recopilada en Patent Inspiration: <https://app.patentinspiration.com>).

Cambio de personalidad de las especies del género *Klebsiella*

Las tres especies del género *Klebsiella* referidas en la presente revisión han sido consideradas de manera tradicional como rizobacterias promotoras del crecimiento vegetal, como patógenos oportunistas y como patobiontes. Considerando esta premisa, podríamos hacer uso de una analogía desde un punto de vista antropocéntrico y considerar que *Klebsiella variicola*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* serían “el bueno, el malo y el feo”, respectivamente. No obstante, es ampliamente aceptado que las bacterias pueden moldear su metabolismo y comportamiento para adaptar su estilo de vida a las condiciones imperantes en su medio ambiente. De tal manera, que en ciertas situaciones muy particulares y dependiendo de la información contenida en sus genomas, las bacterias pueden cambiar sus actividades catalogadas como “buenas o malas”

para aprovechar los recursos disponibles y asegurar su supervivencia (55,56). Al respecto, *K. variicola* originalmente descubierta como bacteria benéfica endófito de plantas que promueve el crecimiento vegetal, puede cambiar su comportamiento ya que ha sido aislada de pacientes humanos con infección del torrente sanguíneo por metodologías convencionales que tradicionalmente se usan en los análisis clínicos (21,57,58). Además, la cepa *K. variicola* X39 obtenida del esputo de un paciente con infección pulmonar posee en su genoma 155 factores de virulencia (adhesión, cápsula y sideróforos), también es resistente a antibióticos debido a la presencia de genes que codifican para β -lactamasas y tiene capacidad patogénica *in vitro* en modelos murinos. Sorprendentemente, la cepa *K. variicola* X39 obtenida de un paciente humano puede colonizar raíces, tallos y hojas de plántulas de maíz adaptándose a este ambiente debido a que en su genoma se encuentran genes involucrados en la colonización de plantas, fijación de nitrógeno y defensa contra el estrés oxidativo (genes *bcsABCD*, *nifDHK*, *SOD*, *katG*, *katE*). Estas evidencias han llevado a considerar que la cepa *K. variicola* X39 podría ser una bacteria “que cruza reinos” ya que tiene el equipamiento genético y las herramientas proteicas para comportarse como un patógeno oportunista infectando humanos con una salud comprometida y también actuar como endófito colonizando plantas para promover el crecimiento (59). Sin embargo, mediante un análisis *in silico* de 31 genomas del género *Klebsiella variicola* que se aislaron de plantas,

humanos e insectos, se analizaron 84 proteínas y se determinó que existían 20 proteínas que eran determinantes de virulencia y 27 proteínas que eran determinantes para la asociación con plantas. Estas evidencias apuntan a la potencialidad que tienen las cepas de *K. variicola* para adaptarse fundamentalmente a ambientes rizosféricos y escasamente a ambientes clínicos. Por lo tanto, debido a su repertorio genético *K. variicola* preferentemente sería una bacteria asociada a plantas para promover su crecimiento (24).

Con respecto a *K. pneumoniae* se conoce extensamente su faceta como patógeno siendo “el malo” desde el punto de vista humano, ya que esta especie ha sido considerada como el agente causal de diversas enfermedades y de la aparición de bacterias hipervirulentas (20). Pero en un estudio donde se obtuvieron bacterias rizosféricas de garbanzo (*Cicer arietinum*) con actividad PGPR, se aisló la cepa RS26 que fija nitrógeno, produce amoníaco, solubiliza fosfato y produce ácido indol acético. Interessantemente, la cepa RS26 con este potencial como bacteria tipo PGPR fue identificada por métodos morfológicos, bioquímicos y moleculares como *Klebsiella pneumoniae* y más notable es que esta cepa no es patógena para humanos ya que es incapaz de producir hemolisinas (60). Contribuyendo a la noción de *K. pneumoniae* como promotor del crecimiento vegetal existe también una patente para sedimentar microorganismos útiles de la rizosfera vegetal que promuevan el crecimiento y tengan un

efecto en el control de lesiones. Dicha patente con número JP20011352973A indica que los microorganismos sedimentados establemente pertenecen tanto a la cepa *K. pneumoniae* H12 como a la cepa *Pseudomonas fluorescens* S272 (61). Así mismo, la patente JP2001106608A describe que un adyuvante conteniendo polisacáridos obtenidos de cultivos de microorganismos de *K. pneumoniae* o *K. oxytoca* en combinación con bacterias pertenecientes a la especie *Pseudomonas fluorescens* puede promover el crecimiento vegetal (62). Otra patente bajo el registro CN103980026A, describe el método de preparación de un fertilizante microbiano mixto capaz de promover el crecimiento y desarrollo de raíces de plántulas de arroz. Este fertilizante se basa en la obtención de líquidos fermentados de cepas de *K. pneumoniae*, *Bacillus licheniformis*, subespecies de *Bacillus amyloliquefaciens*, Heyu delftia y *Paenibacillus polymyxa* (63). Finalmente, hay tres registros de patentes (CA2429751A1, US2002142917A1 y US2004116291A1) en los años 2002 y 2004 donde refieren un inoculante biológico que mejora el crecimiento de cereales. Este inoculante contiene las cepas de *Klebsiella pneumoniae* 342 y *Klebsiella pneumoniae* zmvsy, junto con otras cepas bacterianas como *Herbaspirillum seropedicae* 2A, *Pantoea agglomerans* P101, *Pantoea agglomerans* P102, *Herbaspirillum seropedicae* Z152 y *Gluconacetobacter diazotrophicus* PA15 (64–66) (Información recopilada en Espacenet: <https://worldwide.espacenet.com>). Sin embargo, el

análisis *in silico* comparativo de genomas de cepas del género *Klebsiella* indicó que la cepa *K. pneumoniae* 342 esta incorrectamente clasificada y que es una cepa de *Klebsiella variicola* (24). Aunque, la cepa *Klebsiella pneumoniae* zmvsy presente en este inoculante no ha sido reclasificada y por ende se confirma el uso de *K. pneumoniae* como bacteria PGPR. Otra línea de evidencia que coadyuva a reafirmar el cambio de compartimento de *K. pneumoniae* considerada clásicamente como bacteria sin motilidad y sin flagelo, es la reciente identificación y caracterización de una cepa de *K. pneumoniae* denominada como KpBUAP021 que presenta un fenotipo de motilidad parecida a la natación. La cepa KpBUAP021 aislada de pacientes infantiles con sepsis neonatal posee los genes *fliC*, *fliA* y *fliH* necesarios para la construcción de flagelos. Además, anatómicamente un flagelo polar fue visualizado y su actividad en la motilidad fue ratificada en medios conteniendo 0.25 % de agar. La presencia de flagelo en una cepa de *K. pneumoniae* que normalmente es inmóvil implica la adquisición y expresión de un sistema complejo que incrementa la capacidad de colonizar o formar biopelículas que expanden las cualidades de patogenicidad de la cepa KpBUAP021 (67).

Hablando de *K. oxytoca* se ha demostrado su correlación con enfermedades humanas asociadas a la ingesta de antibióticos y su presencia no grata para el humano en la condición de disbiosis, motivo por el cual se le conoce como patobionte y para fines de la analogía utilizada en esta revisión como

“el feo” del género *Klebsiella*. Al igual que *K. variicola* y *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* también presenta actividades diferentes a las que normalmente se le han atribuido. Para ilustrar esta condición existen invenciones que inscriben a las cepas *K. oxytoca* LDSS17 (patente CN108587970) y *K. oxytoca* C1036 (patente KR100800566) como promotoras del crecimiento en condiciones estándar y de sequía específicamente del arbusto codonopsis o de plantas en general, respectivamente (68,69). Así mismo, otra invención se refiere al método de preparación de un fertilizante orgánico específico para tomates que tienen un efecto protector en varias enfermedades de este vegetal (patente CN108409453). La formulación incluye a *K. oxytoca* además de *Bacillus subtilis*, *Xanthomonas arboricola*, *Pseudomonas*, *Azospirillum lipoferum*, *Alcaligenes faecalis*, *Bacillus thuringiensis* y bacterias fotosintéticas (70). Con respecto a biofertilizantes la invención patentada para potenciar la producción agrícola (patente US2019077720) especifica un consorcio de microorganismos promotores del crecimiento de plantas que incluyen a *K. oxytoca* colaborando con *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas denitrificans*, *Pseudomonas resinovorans*, *Pseudomonas brassicacearum*, *Pseudomonas fluorescens* y *Shimwellia blattae* (71). Además, *K. oxytoca* ha sido vislumbrada como una especie con un extraordinario potencial biotecnológico ya que hay patentes muy diversas que la utilizan en protocolos de biorremediación en la eliminación de aceite bajo diversos rangos de

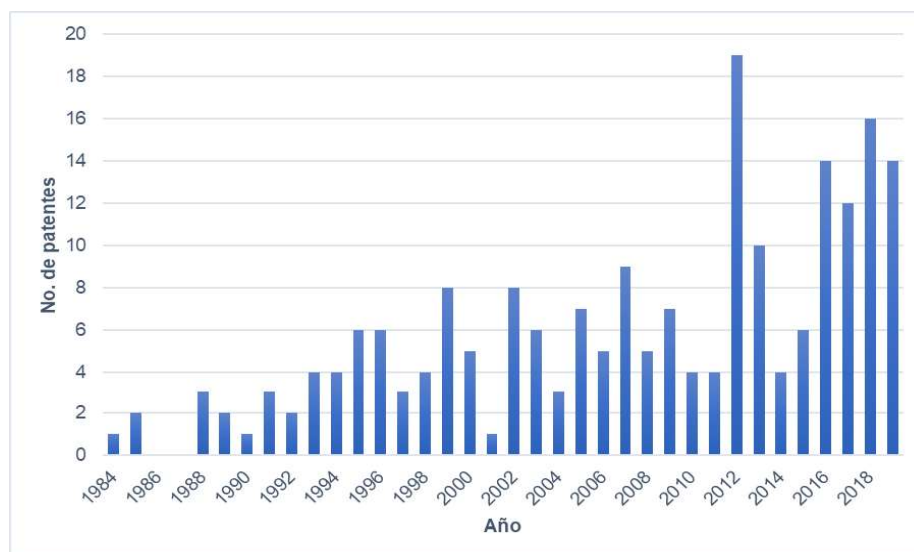


Figura 3. Patentes de *Klebsiella oxytoca*. Gráfico de 208 patentes inscritas durante el periodo del año 1984 hasta 2019. La información fue obtenida de Patent Inspiration (<https://app.patentinspiration.com>).

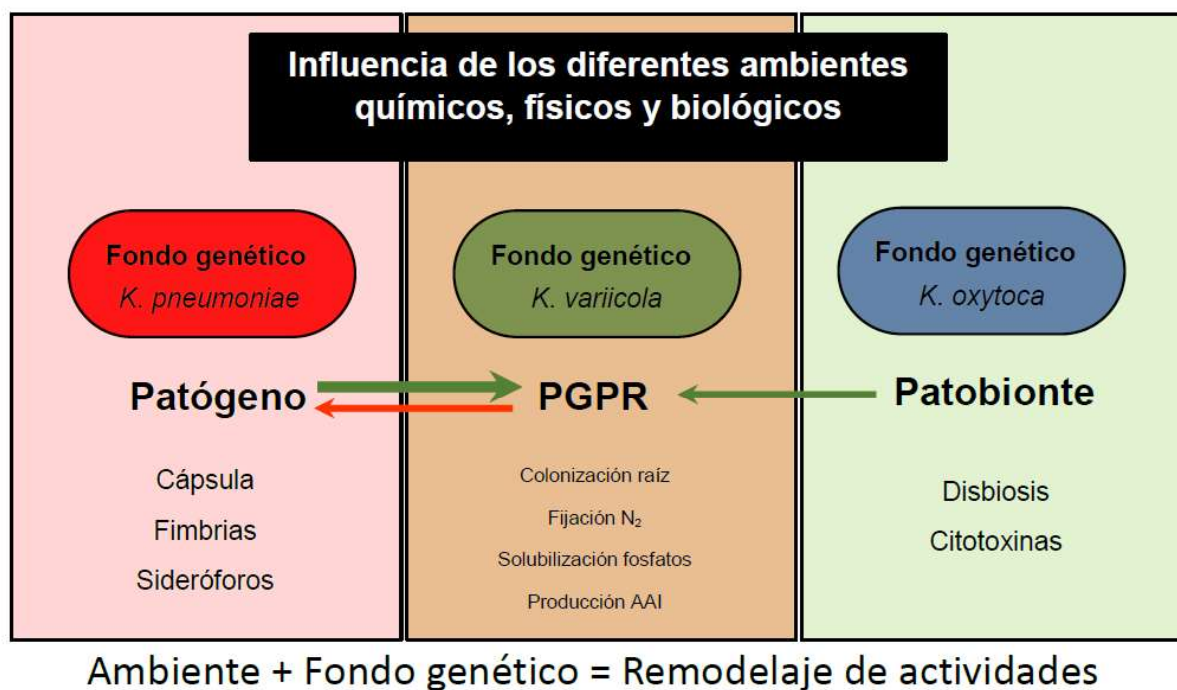


Figura 4. Cambios de personalidad de tres especies del género *Klebsiella*.

temperatura, de pH, de acidez/alcalinidad y de salinidad (patente CN105779340) (72), hasta el asombroso empleo de la cepa *K. oxytoca* Z6 en la producción de bioelectricidad mediante la degradación de materias orgánicas y la transmisión de electrones a un aceptor extracelular bajo condiciones anaerobias (patente CN103215201) (73). Por lo tanto, estas evidencias indican que numerosas cepas de *K. variicola*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* pueden tener diversos comportamientos o una personalidad polifacética dependiendo de los límites de su fondo genético y de las condiciones ambientales (Figura 4).

CONCLUSIONES

En virtud de la necesidad de conocer y entender de manera consensuada la vasta diversidad biológica sobre el planeta tierra, los científicos han propuesto múltiples formas para identificar, ordenar y catalogar a los organismos (74). La labor de agrupar a los seres vivos fundamentalmente se ha basado en la búsqueda de diversos atributos ya sea morfológicos, fisiológicos, moleculares o conductuales que permitan el manejo más apropiado a diferentes niveles de clasificación. Como ejemplo, una forma de clasificación de los microorganismos se basa en las actividades benéficas o patogénicas que presentan sobre el humano o especies de interés para el mismo (75). Considerando estos atributos, las especies del género *Klebsiella* han sido catalogadas como rizobacterias promotoras del crecimiento (*Klebsiella variicola*), patógenos oportunistas (*Klebsiella*

pneumoniae) y patobiontes (*Klebsiella oxytoca*). Si bien, estas tres especies fundamentalmente han sido aisladas y caracterizadas cumpliendo sus actividades clásicas, también se han identificado diversas cepas tanto de *K. variicola*, como de *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* que en situaciones muy especiales pueden cambiar su comportamiento y adaptarse a otro estilo de vida. Al respecto, se sabe que esta capacidad no es una condición especial ya que de manera natural las bacterias están dotadas de una vasta diversidad de sistemas de transducción de señales de uno, dos y/o multicomponentes que se encargan de censar las condiciones bióticas y abióticas para adaptar su fisiología asegurando su mantenimiento, supervivencia y reproducción. Por lo consiguiente, las bacterias reiteradamente monitorean sus entornos externos e internos para adquirir, procesar, almacenar y usar la información mediante refinados dispositivos de transducción de señales que controlan sus actividades en pro de su estilo de vida endófito o patógeno (76,77). Finalmente, todo este conocimiento ayudará a ampliar nuestras perspectivas para visualizar a las bacterias más allá de las fronteras de los beneficios o perjuicios que estos organismos nos representan. Así mismo, servirá para reflexionar sobre las interacciones del flujo de información entre el genoma y el ambiente para ajustar el metabolismo, permitiendo a los organismos sobrevivir y reproducirse en sus ambientes favorables o muy a menudo hostiles.

AGRADECIMIENTOS

Dra. América Paulina Rivera-Urbalejo participa en el programa de Posdoctorados de PRODEP-SEP y María Rosete-Enríquez es estudiante del programa de maestría del Instituto de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas CICM perteneciente al Instituto de Ciencias de la BUAP, por lo que agradecemos a dichas instituciones. Especiales agradecimientos al Dr. Jesús Muñoz-Rojas por su invaluable asesoría en la construcción de la presente revisión.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Rossello-Mora R, Amann R. The species concept for prokaryotes. *FEMS Microbiol Rev.* 2001; 25: 39-67.
2. Rosselló-Mora R. Updating prokaryotic taxonomy. *J Bacteriol* . 2005; 187(18):6255–7.
3. Krieg NR, Holt JG. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. 9th. Ed. Vol. 1. Baltimore: The Williams & Wilkins Co.; 1984.
4. Vandamme P, Pot B, Gillis M, de Vos P, Kersters K, Swings J. Polyphasic taxonomy, a consensus approach to bacterial systematics. *Microbiol Rev.* 1996; 60(2):407–438.
5. Brenner D, Staley J, Krieg N. Classification of procaryotic organisms and the concept of bacterial speciation. In: D. R. Boone, R. W. Castenholz and GMG, editor. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. 2th. ed. New York, N.Y.: Springer Verlag; 2000. p. 27–38.
6. Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection, and disease. *Infect Immun.* 2000; 68(12):6511–8.
7. Prakash O, Verma M, Sharma P, Kumar M, Kumari K, Singh A, et al. Polyphasic approach of bacterial classification - An overview of recent advances. *Indian J Microbiol.* 2007;47(2):98–108.
8. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the offense with a strong defense. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016; 80(3):629-661.
9. Martínez J, Martínez L, Rosenblueth M, Silva J, Martínez-Romero E. How are gene sequence analyses modifying bacterial taxonomy?: The case of *Klebsiella*. *Int Microbiol.* 2004; 7:261–8.
10. Edwards PR, Ewing WH. *Identification of Enterobacteriaceae*. 4th ed. Minneapolis, Minn.: Burgess Publishing Co.; 1986.
11. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. 9th ed. New York, N.Y.: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
12. Ørskov I, Fife-Asbury MA. New *Klebsiella* Capsular Antigen, K82, and the deletion of five of those previously assigned. *Int J Syst Evol Microbiol.* 1977; 27(4):386–7.
13. Follador R, Heinz E, Wyres KL, Ellington MJ, Kowarik M, Holt KE, et al. The diversity of *Klebsiella pneumoniae* surface polysaccharides. *Microb genomics.* 2016; 2(8): e000073–

- e000073. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2834886>
- 8
14. Cowan ST, Steel KJ, Shaw C, Duguid JP. A Classification of the *Klebsiella* Group. Microbiology. 1960; 23(3):601–12.
15. Bascomb S, Lapage SP, Willcox WR, Curtis MA. Numerical Classification of the Tribe Klebsielleae. Microbiology. 1971; 66(3):279–95.
16. Ørskov I, Ørskov F. 4 Serotyping of *Klebsiella*. In: Bergan TBT-M in M, editor. Academic Press; 1984. p. 143–64.
17. Wayne LG, Brenner DJ, Colwell R, Grimont P, Krichevsky M, Moore LH, et al. Report of the Ad Hoc Committee on Reconciliation of Approaches to Bacterial Systematics. Vol. 37, International Journal of Systematic Bacteriology. 1987.
18. Dauga C. Evolution of the *gyrB* gene and the molecular phylogeny of Enterobacteriaceae: a model molecule for molecular systematic studies. Int J Syst Evol Microbiol. 2002; 52(2):531–47.
19. Drancourt M, Bollet C, Carta A, Rousselier P. Phylogenetic analyses of *Klebsiella* species delineate *Klebsiella* and *Raoultella* gen. nov., with description of *Raoultella ornithinolytica* comb. nov., *Raoultella terrigena* comb. nov. and *Raoultella planticola* comb. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2001; 51(3):925–32.
20. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods and pathogenicity factors. Clinical microbiology reviews. 1998. 11(4):589–603.
21. Rosenblueth M, Martinez L, Silva J, Martínez-Romero E. *Klebsiella variicola*, a novel species with clinical and plant-associated isolates. Vol. 27, System Appl Microbiol. 2004; 27: 27-35.
22. Wei C-Y, Lin L, Luo L-J, Xing Y-X, Hu C-J, Yang L-T, et al. Endophytic nitrogen-fixing *Klebsiella variicola* strain DX120E promotes sugarcane growth. Biol Fertil Soils. 2014; 50(4):657–66.
23. Lin L, Wei C, Chen M, Wang H, Li Y, Li Y, et al. Complete genome sequence of endophytic nitrogen-fixing *Klebsiella variicola* strain DX120E. Stand Genomic Sci. 2015; 10(22):2-7.
24. Martínez-Romero E, Rodríguez-Medina N, Beltrán-Rojel M, Toribio-Jiménez J, Garza-Ramos U. *Klebsiella variicola* and *Klebsiella quasipneumoniae* with capacity to adapt to clinical and plant settings. Salud Pública Mex. 2018; 60(1):29–40.
25. Zhao M, Wen G, Xu S, Li M. Application of *Klebsiella variicola* SH-1 strain [Internet]. China; CN104351255A, 2015. Disponible en: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=8&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20150218&CC=CN&NR=104351255A&KC=A
26. Zhang Z, Shen G, Zu B, Li Q, Gao L, Zhang Y, et al. *Klebsiella variicola* with potassium release function, and culture method and application thereof [Internet]. China;

- CN103031260A, 2013. Disponible en:
https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=11&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20130410&CC=CN&NR=103031260A&KC=A
27. Wu X, Gan B, Z. H, Xie L, Peng W, Tan H, et al. Microbial composition for promoting tobacco growth and use [Internet]. China; CN106434471A. Disponible en:
https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20170222&CC=CN&NR=106434471A&KC=A
28. Pazos-Rojas LA, Rodríguez-Andrade O, Muñoz-Arenas LC, Morales-García Y, Corral Lugo A, Quintero-Hernández V, et al. Desiccation-tolerant rhizobacteria maintain their plant growth promoting capability after experiencing extreme water stress. *SF J Appl Microbiol*. 2018; 1:1-13.
29. Broberg CA, Palacios M, Miller VL. *Klebsiella*: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. *F1000Prime Rep*. 2014; 64(6):1-12.
30. Alcántar-Curiel MD, Blackburn D, Saldaña Z, Gayosso-Vázquez C, Iovine NM, De la Cruz MA, et al. Multi-functional analysis of *Klebsiella pneumoniae* fimbrial types in adherence and biofilm formation. *Virulence*. 2013; 4(2):129–38.
31. Khaertynov KS, Anokhin VA, Rizvanov AA, Davidyuk YN, Semyanova DR, Lubin SA, et al. Virulence factors and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from neonates with sepsis. *Front Med*. 2018; 5:225.
32. March C, Cano V, Moranta D, Llobet E, Pérez-Gutiérrez C, Tomás JM, et al. Role of bacterial surface structures on the interaction of *Klebsiella pneumoniae* with phagocytes. *PLoS One* [Internet]. 2013; 8(2): e56847. Disponible en:
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056847>
33. Alvarez D, Merino S, Tomás JM, Benedí VJ, Albertí S. Capsular polysaccharide is a major complement resistance factor in lipopolysaccharide O side chain-deficient *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *Infect Immun*. 2000; 68(2):953–5.
34. Llobet E, Martínez-Moliner V, Moranta D, Dahlström KM, Regueiro V, Tomás A, et al. Deciphering tissue-induced *Klebsiella pneumoniae* lipid A structure. *Proc Natl Acad Sci*. 2015; 112(46):369–78.
35. Holden VI, Breen P, Houle S, Dozois CM, Bachman MA. *Klebsiella pneumoniae* siderophores induce inflammation, bacterial dissemination, and HIF-1 α stabilization during pneumonia. *MBio* [Internet]. 2016; 7(5):e01397-16. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27624128>
36. Bengoechea JA, Sa Pessoa J. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiol Rev*. 2018; 43(2):123–44.
37. Evrard B, Balestrino D, Dosgilbert A, Bouya-Gachancard J-LJ, Charbonnel N, Forestier C, et

- al. Roles of capsule and lipopolysaccharide O antigen in interactions of human monocyte-derived dendritic cells and *Klebsiella pneumoniae*. Infect Immun. 2010; 78(1):210–9.
38. Cano V, March C, Insua JL, Aguiló N, Llobet E, Moranta D, et al. *Klebsiella pneumoniae* survives within macrophages by avoiding delivery to lysosomes. Cell Microbiol. 2015; 17(11):1537–60.
39. Cano V, Moranta D, Llobet-Brossa E, Bengoechea JA, Garmendia J. *Klebsiella pneumoniae* triggers a cytotoxic effect on airway epithelial cells. BMC Microbiol [Internet]. 2009; 9:156. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19650888>
40. Keynan Y, Rubinstein E. The changing face of *Klebsiella pneumoniae* infections in the community. Int J Antimicrob Agents. 2007; 30(5):385–9.
41. McCabe R, Lambert L, Frazee B. Invasive *Klebsiella pneumoniae* infections, California, USA. Emerg Infect Dis. 2010; 16(9):1490–1.
42. Shon AS, Bajwa RPS, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. Virulence. 2013; 4(2):107–18.
43. Liu Y-C, Cheng D-L, Lin C-L. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis. JAMA Intern Med. 1986; 146(10):1913–6.
44. Siu LK, Yeh K-M, Lin J-C, Fung C-P, Chang F-Y. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. Lancet Infect Dis. 2012; 12(11):881–7.
45. Pomakova DK, Hsiao C-B, Beanan JM, Olson R, MacDonald U, Keynan Y, et al. Clinical and phenotypic differences between classic and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: an emerging and under-recognized pathogenic variant. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31(6):981–9.
46. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. BMJ [Internet]. 2016; 352:6420. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/352/bmj.h6420.abstract>
47. Alves MS, Dias RC, de Castro AC, Riley LW, Moreira BM. Identification of clinical isolates of indole-positive and indole-negative *Klebsiella* spp. J Clin Microbiol. 2006; 44(10):3640–6.
48. Herzog KAT, Schneditz G, Leitner E, Feierl G, Hoffmann KM, Zollner-Schwetz I, et al. Genotypes of *Klebsiella oxytoca* isolates from patients with nosocomial pneumonia are distinct from those of isolates from patients with antibiotic-associated hemorrhagic colitis. J Clin Microbiol. 2014; 52(5):1607–16.
49. Hajishengallis G, Lamont RJ. Dancing with the Stars: How choreographed bacterial interactions dictate nososymbiocity and give rise to keystone pathogens, accessory pathogens, and pathobionts. Trends Microbiol. 2016; 24(6):477–89.
50. Högenauer C, Langner C, Beubler E, Lippe

- IT, Schicho R, Gorkiewicz G, et al. *Klebsiella oxytoca* as a Causative Organism of Antibiotic-Associated Hemorrhagic Colitis. N Engl J Med. 2006; 355(23):2418–26.
51. Schneditz G, Rentner J, Roier S, Pletz J, Herzog KAT, Bücker R, et al. Enterotoxicity of a nonribosomal peptide causes antibiotic-associated colitis. Proc Natl Acad Sci. 2014; 111(36):13181–6.
52. Darby A, Lertpiriyapong K, Sarkar U, Seneviratne U, Park DS, Gamazon ER, et al. Cytotoxic and pathogenic properties of *Klebsiella oxytoca* isolated from laboratory animals. PLoS One [Internet]. 2014; 9(7): e100542–e100542. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2505796>
53. Unterhauser K, Pörtl L, Schneditz G, Kienesberger S, Glabonjat RA, Kitsera M, et al. *Klebsiella oxytoca* enterotoxins tilimycin and tilivalline have distinct host DNA-damaging and microtubule-stabilizing activities. Proc Natl Acad Sci. 2019; 116(9):3774–83.
54. Pötgens SA, Brossel H, Sboarina M, Catry E, Cani PD, Neyrinck AM, et al. *Klebsiella oxytoca* expands in cancer cachexia and acts as a gut pathobiont contributing to intestinal dysfunction. Sci Rep [Internet]. 2018; 8(1):12321. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30569-5>
55. Roszak DB, Colwell RR. Survival strategies of bacteria in the natural environment. Microbiol Rev. 1987; 51(3):365–79.
56. Shapiro JA. Thinking about bacterial populations as multicellular organisms. Annu Rev Microbiol. 1998; 52(1):81–104.
57. Maatallah M, Vading M, Kabir MH, Bakhrouf A, Kalin M, Naucér P, et al. *Klebsiella variicola* is a frequent cause of bloodstream infection in the stockholm area, and associated with higher mortality compared to *K. pneumoniae*. PLoS One [Internet]. 2014; 9(11): e113539–e113539. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426853>
58. Berry GJ, Loeffelholz MJ, Williams-Bouyer N. An Investigation into laboratory misidentification of a bloodstream *Klebsiella variicola* infection. J Clin Microbiol. 2015; 53(8):2793–94.
59. Guo Y, Zhai Y, Zhang Z, Li D, Wang Z, Li J, et al. Complete genomic analysis of a kingdom-crossing *Klebsiella variicola* isolate. Front Microbiol [Internet]. 2018; 9:2428. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30356723>
60. Mazumdar D, Saha SP, Ghosh S. *Klebsiella pneumoniae* rs26 as a potent PGPR isolated from chickpea (*Cicer arietinum*) rhizosphere. Pharma Innov J. 2018; 7(11):56–62.
61. Nakada K. Useful microorganism settling promoter and method for settling useful microorganism [Internet]. Japan; JP2001352973A, 2001. Disponible en: <https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=1&ND=3&adjacent=true&locale=e>

- n_EP&FT=D&date=20011225&CC=JP&NR=2001352973A&KC=A
62. Nakada K. Plant growth Promoter [Internet]. Japan; JP2001106608, 2001. Disponible en: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=15&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20010417&CC=JP&NR=2001106608A&KC=A
63. Yikai Z, Defeng Z. Microbial fertilizer capable of promoting growth of rice seedling roots and preparation method thereof [Internet]. China; CN103980026A, 2014. Disponible en: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=3&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20140813&CC=CN&NR=103980026A&KC=A
64. Chelius MK, Kaeppler SM, Triplett EW. Bacterial Inoculants for enhancing plant growth [Internet]. CA2429751A1, 2002. Disponible en: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20020613&CC=CA&NR=2429751A1&KC=A1
65. Triplett EW, Kaeppler SM, Chelius MK. Bacterial inoculants for enhancing plant growth [Internet]. USA; US2002142917A1, 2002. Disponible en: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=20021003&DB=&locale=en_EP&CC=US&NR=2002142917A1&KC=A1&ND=4
66. Triplett EW, Kaeppler SM, Chelius M. Bacterial inoculants for enhancing plant growth [Internet]. US; US2004116291A1, 2004. Disponible en: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040617&CC=US&NR=2004116291A1&KC=A1
67. Carabarin-Lima A, León Izurieta L, Rocha-Gracia R, Castañeda M, Torees C, Gutiérrez-Cazarez Z, et al. First evidence of polar flagella in *Klebsiella pneumoniae* isolated from a patient with neonatal sepsis. J Medical Microbiol. 2016; 65:729-37.
68. Ren J, Han M, Zhang G, Wu W, Chen X, Jin T, et al. *Klebsiella oxytoca* and application thereof to promotion of growth of codonopsis [Internet]. China; CN108587970A. Disponible en: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20180928&CC=CN&NR=108587970A&KC=A
69. Kim KS, Kim YC, Kwon MK, Cheong SJ, Cho BH, Yang KY, et al. *Klebsiella Oxytoca* C1036 and plant growth promotion, diseases control and environmental stress reduction method using the same [Internet]. China; KR100800566B1, 2008. Disponible en: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080204&CC=KR&NR=100800566B1&KC=B1
70. Shi X. Preparation method for special

- organic fertilizer for tomatoes [Internet]. China; CN108409453A, 2018. Disponible en: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20180817&CC=CN&NR=108409453A&KC=A
71. Contreras-Ramos SM, Dávila-Vázquez G, Flores-Hernández F, Marino-Marmolejo EN, Bolaños-Rosales RE. Biofertilizer to increase agricultural yield [Internet]. USA; US2019077720A1, 2019. Disponible en: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20190314&CC=US&NR=2019077720A1&KC=A1
72. Jia X, Liu Y, Li C, Huang L. Optimum growth condition of *Klebsiella oxytoca* strain for degrading petroleum pollutants and tolerance research method [Internet]. China; CN105779340A, 2016. Disponible en: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20160720&CC=CN&NR=105779340A&KC=A
73. Zhu N, Peng Y, Wu P. *Klebsiella oxytoca* and its application in bioelectricity production. China; CN103215201A, 2013. Disponible en: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20130724&CC=CN&NR=103215201A&KC=A
74. Rosselló-Móra R, Whitman WB. Dialogue on the nomenclature and classification of prokaryotes. Syst Appl Microbiol. 2019; 42(1):5–14.
75. Dye DW, Bradbury JF, Goto M, Hayward AC, Lelliott RA, Schroth MN. International standards for naming pathovars of phytopathogenic bacteria and a list of pathovar names and pathotype strains. Rev Plant Pathol. 1980; 59(4):153–68.
76. Shapiro JA. Bacteria are small but not stupid: cognition, natural genetic engineering and socio-bacteriology. Stud Hist Philos Sci Part C Stud Hist Philos Biol Biomed Sci. 2007; 38(4):807–19.
77. Lyon P. The cognitive cell: bacterial behavior reconsidered. Front Microbiol [Internet]. 2015; 6:264. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25926819>