

Determinación de genes de resistencia a quinolonas mediado por plásmidos en aislados de

Klebsiella pneumoniae resistente a carbapenémicos

Carlos Eduardo Álvarez Carvajal

Trabajo de grado para optar al título de Magíster en Microbiología

Director

Giovanna Rincón Cruz

PhD. en Farmacia y Bioquímica

Codirector

Laura Fernanda Neira Fuentes

PhD. en Ciencias Biomédicas

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Microbiología

Maestría en Microbiología

Bucaramanga

2025

Dedicatoria

Este proyecto está dedicado primeramente a Dios, fuente infinita de sabiduría y amor, por iluminar mi camino y darme la fortaleza para alcanzar esta meta. Gracias por cada oportunidad y bendición.

A mi querida familia, este logro no hubiera sido posible sin el apoyo incondicional y el amor constante que me han brindado a lo largo de mi vida. A mis padres, quienes me inculcaron el valor del trabajo duro, la perseverancia y la búsqueda constante del conocimiento. Su ejemplo ha sido mi guía a lo largo de este camino. A mi hermana, mi compañera, gracias por animarme a soñar en grande. Sus creencias en mí me han impulsado a alcanzar esta meta.

A mi pareja, por su paciencia y comprensión. Gracias por estar a mi lado en las noches de estudio y en los días de estrés, por celebrar cada pequeño logro y por animarme a seguir adelante cuando las cosas se ponían difíciles.

Finalmente, a toda la familia extendida, amigos y seres queridos que de una u otra forma han contribuido a este logro. A todos ustedes, les dedico este trabajo con profundo agradecimiento y amor.

Agradecimientos

Teniendo en cuenta que la investigación es un trabajo en equipo:

Agradezco a la Universidad Industrial de Santander y al Laboratorio Clínico Higuera Escalante & Cía SAS, por abrirme las puertas y brindarme la oportunidad de avanzar en mi carrera profesional.

Al Grupo de Inmunología y Epidemiología Molecular (GIEM), especialmente a William Chaparro por el constante apoyo y colaboración en la parte experimental, a los docentes y compañeros (Nathalia, Lilian, Laura, Mabel y Paula) fueron indispensables para la culminación de este trabajo.

A mi directora, la Dra. Giovanna Rincón Cruz por haberme guiado en este proceso y siempre creer en mí. Sin su dedicación, paciencia, consejos y apoyo permanente no hubiese sido posible alcanzar este logro.

A mi codirectora, la Dra. Laura Fernanda Neira por su acompañamiento a lo largo de este proceso formativo como investigador, al laboratorio Higuera Escalante por permitirme hacer uso de los aislamientos recolectados en sus instalaciones y finalmente a las técnicas de la escuela de Microbiología y Bioanálisis por permitirme el ingreso a las instalaciones idóneas para llevar a cabo con éxito el desarrollo de este trabajo.

En general, infinitas gracias a todos aquellos que de alguna forma hicieron parte de este proceso.

Tabla de Contenido

| | Pág. |
|--|-------------|
| Introducción | 11 |
| 1 Marco conceptual y estado del arte | 18 |
| 1.1 Antibióticos de amplio espectro: Carbapenémicos, quinolonas y fluoroquinolonas .. | 18 |
| 1.2 Multiresistencia en <i>Klebsiella pneumoniae</i> : una preocupación en el ámbito clínico . | 21 |
| 1.2.1 <i>Mecanismos de resistencia a quinolonas y fluoroquinolonas en K. pneumoniae</i> | 21 |
| 1.2.2 Genes de resistencia a quinolonas mediados por plásmidos (PMQR)..... | 27 |
| 1.2.2.1 Proteínas Qnr | 27 |
| 1.2.2.2 Variante de la enzima modificadora de aminoglucósidos <i>aac-(6')-Ib-cr</i> | 28 |
| 1.2.2.3 Bombas de eflujo QepA y OqxAB | 29 |
| 2 Objetivos | 30 |
| 2.1 Objetivo General..... | 30 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 30 |
| 3 Metodología | 31 |
| 3.1 Diseño..... | 31 |
| 3.1.1 Tipo de estudio | 31 |
| 3.1.2 Población de estudio | 31 |
| 3.1.3 Extracción de ADN total de los aislamientos de <i>K. pneumoniae</i> | 32 |
| 3.1.4 Detección de genes PMQR por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)..... | 32 |
| 3.1.5 Digestión con enzima de restricción para la variante <i>acc(6')-Ib-cr</i> | 33 |
| 3.1.6 Visualización de los productos amplificados..... | 33 |

DETERMINACIÓN DE GENES PMQR EN *Klebsiella pneumoniae* RESISTENTE A

| | | |
|----------|--|-----------|
| | CARBAPENÉMICOS | 5 |
| 3.1.7 | Secuenciación SANGER..... | 33 |
| 3.1.8 | Análisis estadístico..... | 35 |
| 4 | Aspectos éticos..... | 36 |
| 5 | Resultados y Discusión | 38 |
| 5.1 | Origen y características de los aislamientos..... | 38 |
| 5.2 | Prevalencia de los determinantes de resistencia a carbapenémicos | 39 |
| 5.3 | Frecuencia de los determinantes de resistencia PMQR | 41 |
| 5.3.1 | Genes de tipo QNR | 43 |
| 5.3.1.1 | <i>qnrB</i> | 44 |
| 5.3.1.2 | <i>qnrC</i> | 45 |
| 5.3.2 | <i>aac(6')-Ib-cr</i> | 46 |
| 5.4 | Relación entre los genes de resistencia a quinolonas de codificación plasmídica detectados con los determinantes de resistencia a carbapenémicos | 48 |
| 5.4.1 | Combinaciones de genes presentes en los aislamientos de <i>K. pneumoniae</i> | 48 |
| 5.4.2 | Relación estadística entre PMQR y genes de carbapenemasas | 51 |
| 5.4.3 | Matriz de coeficiente de Phi entre cada determinante de resistencia identificado | 52 |
| 6 | Conclusiones | 54 |
| 7 | Recomendaciones | 56 |
| | <i>Referencias Bibliográficas</i> | 58 |
| | <i>Apéndices</i> | 79 |

Lista de Tablas

| | Pág. |
|---|-------------|
| Tabla 1 Primers para la detección de genes PMQR en <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 34 |
| Tabla 2 Origen de los aislamientos de <i>K. pneumoniae</i> según tipo de muestra y sexo del paciente. | 40 |
| Tabla 3 Combinaciones presentadas entre los determinantes PMQR y de carbapenémicos en los aislamientos evaluados..... | 50 |
| Tabla 4 Razón de prevalencia para la evaluación de la relación entre los determinantes PMQR y de carbapenemasas. | 52 |

Lista de Figuras

| | Pág. |
|---|-------------|
| Figura 1 Estructura de los antibióticos de amplio espectro A) Carbapenémicos y B) Fluoroquinolonas..... | 21 |
| Figura 2 Prevalencia de los determinantes de resistencia a carbapenémicos en los aislamientos analizados..... | 40 |
| Figura 3 Frecuencia de los determinantes de resistencia PMQR en los aislamientos analizados. | 42 |
| Figura 4 Electroforesis en gel de agarosa 2% para los genes A) <i>qnrB</i> , B) <i>qnrC</i> | 43 |
| Figura 5 Frecuencia de los alelos para el gen <i>qnrB</i> en los aislamientos analizados (n=67)..... | 45 |
| Figura 6 Frecuencia de <i>aac(6')-Ib</i> y su variante <i>aac(6')-Ib-cr</i> (n=90)..... | 46 |
| Figura 7 Productos amplificados de la RFLP para la identificación de la variante <i>aac(6')-Ib-cr</i> | 47 |
| Figura 8 Matriz de coeficiente de Phi para evaluar la relación entre cada determinante de resistencia PMQR y a carbapenémicos..... | 54 |

Lista de Apéndices

| | Pág. |
|---|-------------|
| Apéndice A Condiciones de PCR y RFLP utilizadas en el desarrollo de este trabajo de grado. | 79 |
| Apéndice B Autorización del Laboratorio Clínico Higuera Escalante & Cía para el uso de los aislamientos. | 86 |
| Apéndice C Alineamiento de secuencias realizado en la plataforma BLAST/NCBI para el aislado Kp58. | 87 |
| Apéndice D Alineamiento de secuencias realizado en la plataforma BLAST/NCBI para el aislado Kp68. | 89 |
| Apéndice E Alineamiento de secuencias realizado en la plataforma BLAST/NCBI para el aislado Kp43. | 91 |
| Apéndice F Aislamientos que no se tuvieron en cuenta para el análisis por la baja calidad de las secuencias. | 93 |
| Apéndice G Alineamiento de secuencias realizado en la plataforma BLAST/NCBI para el aislado Kp21. | 98 |
| Apéndice H Alineamiento de secuencias realizado en la plataforma BLAST/NCBI para el aislado Kp35. | 101 |

Resumen

Título: Determinación de genes de resistencia a quinolonas mediado por plásmidos en aislados de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos*

Autor: Carlos Eduardo Álvarez Carvajal **

Palabras Clave: *Klebsiella pneumoniae*, Resistencia adquirida, Fluoroquinolonas, Resistencia a quinolonas mediada por plásmidos (PMQR), Resistencia a carbapenémicos.

Introducción: La resistencia a los antimicrobianos en patógenos clínicos ha aumentado significativamente en los últimos años, siendo *Klebsiella pneumoniae* una de las bacterias con mayor capacidad para desarrollar resistencia a múltiples clases de antibióticos, incluyendo carbapenémicos y fluoroquinolonas. Esta resistencia puede diseminarse mediante elementos genéticos móviles como plásmidos. **Objetivo:** determinar la frecuencia de genes de resistencia a quinolonas mediadas por plásmidos (PMQR) y evaluar su relación con los determinantes de resistencia a carbapenémicos en aislamientos clínicos de *K. pneumoniae*. **Metodología:** Se llevó a cabo un estudio observacional analítico transversal, con enfoque cuantitativo, utilizando 96 aislamientos clínicos recuperados de un proyecto previo. Se realizó la extracción de ADN por el método de ebullición y la detección de genes PMQR mediante PCR convencional. Los amplicones representativos fueron secuenciados por la técnica de Sanger, y los análisis estadísticos incluyeron frecuencias, razón de prevalencia y coeficiente de Phi. **Resultados:** El gen *qnrB* presentó la mayor frecuencia entre los PMQR (69,8 %), seguido por *aac(6')-Ib-cr* (30,2 %) y *qnrC* (2,1 %). No se detectaron *qnrA*, *qnrD*, *qnrS*, *qnrVC* ni *qepA*. La combinación *aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr* se encontró en el 40,6 % de los aislamientos. Aunque la razón de prevalencia arrojó una asociación positiva (RP= 1.91), no fue estadísticamente significativa (IC 95% que pasa por 1). El coeficiente de Phi indicó asociaciones significativas entre ciertos alelos PMQR. **Conclusión:** En los 96 aislamientos de *K. pneumoniae* resistente o intermedio a al menos un antibiótico carbapenémico, se observó una frecuencia del 90,6% de PMQR, siendo el gen *qnrB* el que se presentó con mayor frecuencia. Este estudio constituye el primer reporte en Colombia de la detección del gen *qnrC* en aislamientos clínicos de *K. pneumoniae*, lo que sugiere la posible introducción de elementos móviles no endémicos en la región.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Salud. Escuela de Microbiología. Maestría en Microbiología. Directora: Giovanna Rincón Cruz. PhD. Farmacia y Bioquímica. Codirectora: Laura Fernanda Neira Fuentes. PhD. Ciencias Biomédicas.

Abstract

Title: Determination of plasmid-mediated quinolone resistance genes in carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates*

Author(s): Carlos Eduardo Álvarez Carvajal**

Key Words: *Klebsiella pneumoniae*, Acquired resistance, Fluoroquinolones, Plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR), Carbapenem resistance.

Introduction: Antimicrobial resistance in clinical pathogens has increased significantly in recent years, with *Klebsiella pneumoniae* being one of the bacteria with the greatest capacity to develop resistance to multiple classes of antibiotics, including carbapenems and fluoroquinolones. This resistance can be disseminated by mobile genetic elements such as plasmids. **Objective:** To determine the frequency of plasmid-mediated quinone resistance (PMQR) genes and evaluate their relationship with carbapenem resistance determinants in clinical isolates of *K. pneumoniae*. **Methodology:** A cross-sectional, analytical, observational study with a quantitative approach was conducted using 96 clinical isolates recovered from a previous project. DNA extraction was performed by the boiling method, and PMQR genes were detected by conventional PCR. Representative amplicons were sequenced using the Sanger technique, and statistical analyses included frequencies, prevalence ratio and Phi coefficient. **Results:** The *qnrB* gene was most frequently found among PMQR isolates (69.8%), followed by *aac(6')-Ib-cr* (30.2%) and *qnrC* (2.1%). No *qnrA*, *qnrD*, *qnrS*, *qnrVC*, or *qepA* were detected. The *aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr* combination was found in 40.6% of isolates. Although the prevalence ratio showed a positive association (PR = 1.91), it was not statistically significant (95% CI = 1). The Phi coefficient indicated significant associations between certain PMQR alleles. **Conclusion:** In the 96 *K. pneumoniae* isolates resistant or intermediate to at least one carbapenem antibiotic, a PMQR frequency of 90.6% was observed, with the *qnrB* gene being the most frequently present. This study constitutes the first report in Colombia of the detection of the *qnrC* gene in clinical isolates of *K. pneumoniae*, suggesting the possible introduction of non-endemic mobile elements into the region.

* Degree Work

**Faculty of Health. School of Microbiology. Master in Microbiology. Director: Giovanna Rincón Cruz. PhD. Pharmacy and Biochemistry. Codirector: Laura Fernanda Neira Fuentes. PhD. Biomedical Sciences.

Introducción

Desde el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en el siglo XX, se ha dado paso a la evolución de la medicina moderna, la cual ha hecho uso de los diferentes tipos de antibióticos que han surgido desde entonces para tratar enfermedades de carácter infeccioso de tipo bacteriano (American Chemical Society, 2023). El uso de estos antibióticos ha sido con fines tanto terapéuticos como profilácticos en pacientes que ingresan a cirugía con el propósito de disminuir la morbilidad y mortalidad (Huemer, et al., 2020).

La Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) se posiciona entre las diez principales amenazas para la salud pública mundial, que debe ser atendida de manera urgente (World Health Organization, 2025). Este fenómeno se da en gran medida por el uso inapropiado o excesivo de los antimicrobianos, lo cual permite que los microorganismos desarrollen nuevos mecanismos de resistencia a estos agentes, haciéndolos menos efectivos y en algunos casos ineficaces como tratamiento (Huemer, et al., 2020; Murray et al., 2022a).

La amplia distribución de microorganismos resistentes a antimicrobianos en diversos ambientes como hospitales, hogares de adultos mayores, comunidades y entornos agrícolas, contribuye a la propagación de la resistencia. Estos microorganismos pueden transmitirse entre humanos, animales y el medio ambiente, lo que dificulta su control. (Bethesda, 2020)

Por otra parte, las altas tasas de infección bacteriana aumentan la carga de enfermedades, la estancia hospitalaria, los resultados ineficaces en el tratamiento y el riesgo en procedimientos médicos como trasplantes y cirugías (Wang, et al., 2020). Se estima que la RAM

causa anualmente 1.27 millones de muertes y, según proyecciones, esta cifra podría ascender a 10 millones para el año 2050 (World Health Organization, 2025).

Desde el punto de vista económico, la RAM genera un impacto negativo en los sistemas de salud debido a la necesidad de tratamientos prolongados, costosos y por requerir Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), lo que implica una mayor inversión de capital económico para los sistemas de salud. Un estudio publicado en “*The Lancet*” estimó que, a nivel mundial, la RAM podría incrementar los costos anuales de atención médica hasta en 100 billones de dólares para el año 2050, lo cual representa una inversión del 3,8% del Producto Interno Bruto (PIB), según datos proporcionados por el Banco Mundial (World Health Organization, 2025).

Ante esta crisis, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en el año 2017, una lista de los “patógenos prioritarios”, resistentes a antibióticos, clasificándolos en niveles de prioridad media, alta y crítica (World Helath Organization, 2021). Es de resaltar que en esta última categoría se incluyen diferentes especies pertenecientes a los *Enterobacterales*, bacilos Gram negativos con alta relevancia clínica por su capacidad de causar infecciones del tracto urinario, respiratorio, gastrointestinal y del torrente sanguíneo (Martin y Bachman, 2018).

Klebsiella pneumoniae es una bacteria perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae*, la cual se ha identificado como la tercera causa de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) (Martin & Bachman, 2018). No obstante, la importancia de este patógeno no solo reside en la capacidad de causar virulencia en su hospedero, sino que también ha demostrado ser uno de los microorganismos que presenta resistencia a un gran número de antibióticos (Martin & Bachman, 2018). Estudios realizados en *K. pneumoniae* han registrado tasas de resistencia que

superan el 70%, además de presentar tasas de infecciones asociadas a mortalidad que oscilan entre el 40 y el 70% (Li et al., 2022). Entre los antibióticos frente a los cuales presenta resistencia se encuentran betalactámicos, aminoglucósidos, polimixinas, carbapenémicos y fluoroquinolonas entre otros (Zeng, et al., 2020).

K. pneumoniae cuenta con resistencia natural mediada por el gen cromosómico *bla_{SHV-1}*, el cual le confiere resistencia a la ampicilina y ticarcilina, así como sensibilidad disminuida o intermedia a la piperacilina (Laboratory Standards Institute antimicrobial susceptibility testing, 2019). Adicionalmente, se destaca la capacidad de esta bacteria de adquirir genes de virulencia y resistencia mediante elementos móviles como sucede con los carbapenémicos y otros antibióticos permitiendo la propagación de la resistencia y explicando la frecuente co-resistencia (European Center For Disease Prevention And Control, 2024; Geetha et al., 2020; Zhan et al., 2021a), con baja respuesta a tratamientos con antibióticos de amplio espectro como las fluoroquinolonas, carbapenémicos y otros comúnmente utilizados en estos casos como ceftazidima/avibactam (Ministerio de Salud y Protección Social, 2018).

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) define *Enterobacterales* Resistentes a Carbapenémicos (ERC) a aquellas bacterias dentro de este orden que presentan resistencia a al menos un carbapenémico o que producen enzimas de tipo carbapenemasas (Pudpong, et al., 2022). Cuando esta condición se cumple en *K. pneumoniae*, esta se denomina bajo las siglas de KPRC (Centers for Disease Control and Prevention, 2019). La importancia de las KPRC radica en su habilidad de causar infecciones graves y no fácilmente tratables en individuos sanos, lo cual se convierte en un problema de salud emergente a nivel mundial (Pudpong et al., 2022).

Los estudios clínicos de tratamiento de fluoroquinolonas para ERC son escasos, a pesar de ello comúnmente son utilizados en el tratamiento de *Enterobacteriales* sensibles a carbapenémicos (Wang, et al., 2020). Desafortunadamente, el uso de estos agentes para infecciones causadas por ERC es limitado debido a las altas tasas de resistencia a fluoroquinolonas que pueden variar de 25 al 88% (Bethesda, 2020; Geetha et al., 2020a). Según análisis bibliométricos reportados, los aislamientos de *Klebsiella* spp. resistentes a fluoroquinolonas emergen en diversos lugares del mundo (Li et al., 2022; Yassine et al., 2019), tal como lo revelan estudios donde se presenta a *K. pneumoniae* como el patógeno bacteriano causante de aproximadamente 66.100 muertes asociadas con RAM en la región de las Américas en el año 2019 (Aguilar et al., 2023; Murray et al., 2022b).

La resistencia a las quinolonas y fluoroquinolonas es explicada por diferentes mecanismos, principalmente mutaciones en las regiones de *gyrA* y *parC*, además de la modificación o protección del sitio blanco, la presencia de bombas de expulsión, bloqueo de porinas y genes de resistencia de codificación plasmídica (PMQR) como *aac(6')-Ib-cr*, *qepA* y los diferentes genes que codifican las proteínas Qnr (Yassine et al., 2019; Zeng, et al., 2020).

La resistencia a los antibióticos de quinolonas y fluoroquinolonas en *K. pneumoniae* se ha visto influenciada por el mal uso de este tipo de antibiótico en el ámbito hospitalario, así como en el sector veterinario y agropecuario, donde son empleados para el tratamiento como promotor de crecimiento y control de infecciones, ocasionando un incremento en la aparición y distribución de los determinantes de resistencias codificados en plásmidos (PMQR) (Yan et al., 2017). Por lo anterior, se ha hecho necesaria la implementación de una normativa para el uso de estos antibióticos en estas prácticas pecuarias (Arenas, et al., 2018) y concientización por parte de

entidades como el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) (Instituto Colombiano Agropecuario, 2020).

Frente a esta problemática, la OMS lidera estrategias para la contención de la RAM a nivel global (Pan American Health Organization, 2021), que proporciona una guía y un marco para los países con el fin de desarrollar e implementar sus propias políticas y planes de acción. Además, ha establecido el Grupo de Desarrollo de Resistencia a los Antimicrobianos (GLASS, por sus siglas en inglés) para fortalecer la vigilancia de la resistencia bacteriana con el propósito de facilitar la generación de datos epidemiológicos y el monitoreo de la resistencia a nivel mundial (World Health Organization, 2022).

En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social ha desarrollado el Plan Nacional de Resistencia Antimicrobiana, que tiene como objetivo prevenir y controlar la resistencia a los antimicrobianos en el país, además de establecer un marco de trabajo para implementar acciones en diferentes sectores, incluyendo la salud humana, la salud animal y el medio ambiente. Esta normativa busca promover el uso adecuado de antimicrobianos, fortalecer la vigilancia de la resistencia bacteriana y mejorar las prácticas de prevención y control de infecciones (Instituto Nacional de Salud, 2022; Ministerio de Salud y Protección Social, 2018).

Durante la pandemia por COVID-19, el país registró un incremento del 300% en reportes de resistencia en 2021, respecto a los dos años anteriores (Ministerio de Salud, 2018). En el departamento de Santander, se reportaron brotes de IAAS donde *K. pneumoniae* fue responsable del 8,3% de los casos (Ministerio de Salud, 2018). Bucaramanga, que concentra la mayor parte de la población del departamento (2,3 millones de habitantes), reporta a *K. pneumoniae* como uno de

los principales agentes etiológicos de enfermedades infecciosas (Organización Mundial de la Salud, 2021)

Según cifras reportadas por la Secretaria de Salud y Ambiente, desde enero de 2016 a marzo de 2023 se documentaron 1365 casos de infecciones asociadas a dispositivos hospitalarios, en las cuales *K. pneumoniae* se posiciona como principal agente causal con 234 casos (Secretaria de Salud y Ambiente, 2023). Por la anterior, se hace necesario identificar patrones de resistencia para guiar el uso adecuado de antimicrobianos y tomar decisiones informadas en la prevención y control de infecciones (Organización Mundial de la Salud, 2021).

Con respecto a la región, Bucaramanga y su área metropolitana cuenta con la mayor concentración de la población del departamento de Santander, alrededor de 2'306.000 habitantes (Santander, 2023.), y posee la mayor cantidad de complejos hospitalarios del departamento (Santander, 2023.). Sin embargo, la atención en salud se concentra en uno de los principales centros de referencia: FOSCAL, que atiende más de 450.000 pacientes de todo el departamento al año (Clínica FOSCAL, 2014), y al cual se acopla una de las principales redes de laboratorios de la región y centro del país, el Laboratorio Clínico Higuera Escalante, del cual provienen los aislamientos de este estudio, lo que permitirá ampliar la información en la institución hospitalaria y aportar en el desarrollo de investigaciones que dilucidan la problemática de la resistencia a los antimicrobianos en esta región.

En este contexto, esta investigación evaluó la presencia de determinantes a fluoroquinolonas codificados en plásmidos (PMQR) en aislamientos de *K. pneumoniae* con resistencia o sensibilidad intermedia a al menos un carbapenémico, provenientes de un laboratorio clínico del área metropolitana de Bucaramanga, aportó evidencia local, sobre la

frecuencia de estos genes. Asimismo, identificó posibles asociaciones entre los genes PMQR y los determinantes de resistencia a carbapenémicos, aportando al conocimiento de los mecanismos de resistencia emergentes en la región.

Por lo anterior, el presente estudio respondió la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la frecuencia de genes PMQR y cuál es su relación con genes codificantes de carbapenemasas que se encuentran presentes en aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos de un laboratorio clínico del área metropolitana de Bucaramanga?

1 Marco conceptual y estado del arte

1.1 Antibióticos de amplio espectro: Carbapenémicos, quinolonas y fluoroquinolonas

Los antibióticos, entendidos como sustancias químicas de origen natural o sintético que inhiben o eliminan bacterias patógenas (Mohr, 2016), son un grupo de medicamentos que han revolucionado la medicina al proporcionar una herramienta efectiva para combatir infecciones bacterianas y reducir las complicaciones causadas por infecciones que aparecen en procedimientos como el trasplante de órganos y cirugías (Hutchings et al., 2019). Desde el desarrollo del salvarsán, el primer antibiótico desarrollado por Paul Ehrlich para tratar *Treponema pallidum*, estos medicamentos han salvado innumerables vidas gracias a su capacidad para eliminar o inhibir el crecimiento de bacterias patógenas, siendo cruciales en el tratamiento de enfermedades infecciosas graves (Keeley et al., 2018).

Los antibióticos presentan una amplia variedad de mecanismos de acción que puede clasificarse en cuatro grupos principales: I) inhibición de la síntesis proteica, II) Inhibición de la síntesis de pared celular, III) Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos y IV) Interferencia con el metabolismo celular; lo cual ha permitido el desarrollo de numerosos antibióticos efectivos contra diversos tipos de bacterias (Kapoor et al., 2017).

Más de la mitad de todos los antibióticos disponibles y en desarrollo actualmente son β -lactámicos (Nicolau, 2008). Dentro de este grupo, los carbapenémicos desempeñan un papel crítico en el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias resistentes. Desde su descubrimiento en la década de 1980, los β -lactámicos han demostrado ser eficaces como tratamiento de última línea debido a su relativa resistencia a la hidrólisis por la mayoría de β -lactamasas. Su espectro de

acción abarca una amplia variedad de patógenos, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE) y *Pseudomonas aeruginosa* (Coulthurst et al., 2005), lo que los convierte en una opción vital en situaciones clínicas críticas, como IAAS y sepsis.

Los carbapenémicos tienen una estructura similar a las penicilinas, compuestas por un anillo de cinco miembros fusionado con un anillo β -lactámico. Sin embargo, se diferencian de las penicilinas por la presencia de un doble enlace C2-C3 y un carbono en lugar de azufre en la posición C1, lo que le confiere mayor potencia, estabilidad y espectro de actividad (Figura 1A) (El-Gamal et al., 2017). El mecanismo de acción de los carbapenémicos se basa en la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana mediante la formación de complejos con Proteínas Fijadoras de Penicilina (PBP), lo que genera una rápida destrucción de la célula (Breilh et al., 2013).

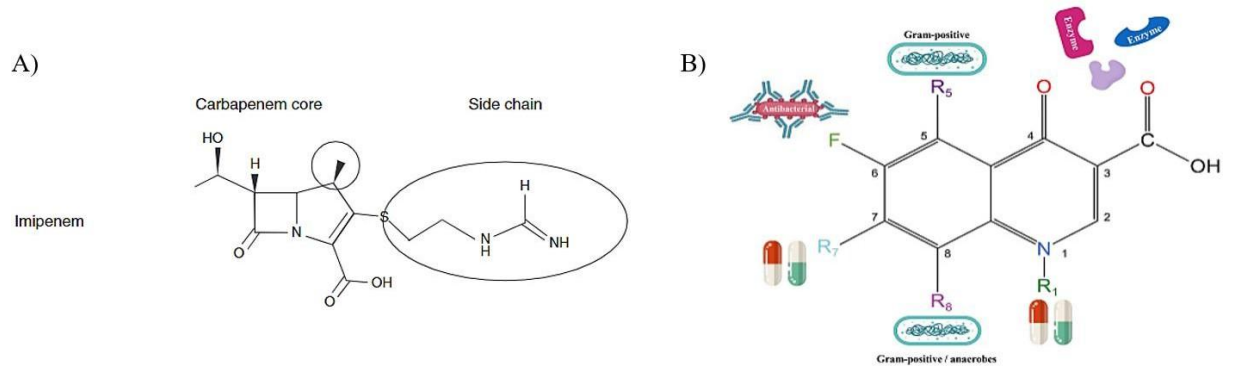
Por otra parte, las quinolonas y fluoroquinolonas representan una clase fundamental de antibióticos al desempeñar un papel crucial en la medicina moderna. Su importancia radica en la eficacia para tratar una amplia gama de infecciones bacterianas, desde infecciones del tracto urinario hasta infecciones respiratorias y gastrointestinales. Adicionalmente, son herramientas valiosas en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes a otros antibióticos, lo que las convierte en una opción esencial en escenarios clínicos complejos (Pham et al., 2019). Además de su espectro de actividad, la versatilidad de las quinolonas y fluoroquinolonas se refleja en su capacidad para administrarse por vía oral o intravenosa, lo cual facilita su uso tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio (Baggio & Ananda-Rajah, 2021; Bethesda, 2020).

Las primeras quinolonas fueron descubiertas en 1960, específicamente el ácido nalidíxico, siendo sus estructuras básicas biciclos con ácidos carboxílicos y grupos ceto en las posiciones 3 y 4, respectivamente. Posteriormente, con el objetivo de ampliar su espectro de acción, se introdujeron átomos de flúor en su estructura, dando origen a las fluoroquinolonas, una de las clases de antibióticos más formuladas, con eficacia frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas (Figura 1B) (Bush et al., 2020; Pham et al., 2019; Tang & Zhao, 2023).

El mecanismo de acción de las quinolonas se basa en su capacidad para inhibir dos enzimas bacterianas esenciales: la ADN girasa (También conocida como topoisomerasa II) y la ADN topoisomerasa IV. Estas enzimas, que son heterotetrámeros (formados por dos subunidades GyrA y dos GyrB en el caso de la girasa, y por dos subunidades ParC y dos ParE en el caso de la topoisomerasa IV) (Fedorowicz y Sączewski, 2018), son indispensables en el proceso de mediar la tensión de la hélice de ADN genómico durante los procesos de replicación y transcripción bacteriana. Al unirse al complejo enzima-ADN, las quinolonas inhiben el superenrollamiento y la relajación del ADN, evitando el movimiento de las horquillas de replicación y los complejos transcripcionales, inhibiendo así el crecimiento bacteriano (Hooper & Jacoby, 2015). La ADN girasa es una enzima indispensable que se encuentra presente en todas las bacterias y está ausente en seres humanos, lo que convierte a esta enzima en un blanco terapéutico ideal para los antimicrobianos (Bush et al., 2020; Tang & Zhao, 2023).

Figura 1

Estructura de los antibióticos de amplio espectro A) Carbapenémicos y B) Fluoroquinolonas.



1.2 Multiresistencia en *Klebsiella pneumoniae*: una preocupación en el ámbito clínico

1.2.1 Mecanismos de resistencia a quinolonas y fluoroquinolonas en *K. pneumoniae*

A pesar de los avances médicos alcanzados gracias a los antibióticos, la resistencia a los antimicrobianos es, en parte, un proceso natural que ocurre en el mundo microbiano. Las bacterias y otros microorganismos tienen la capacidad de adaptarse y evolucionar para sobrevivir en ambientes cambiantes, lo cual incluye desarrollar mecanismos de resistencia a sustancias químicas, como los antimicrobianos. Sin embargo, el uso excesivo y no regulado de estos medicamentos ha acelerado este proceso natural, contribuyendo a la aparición de infecciones intratables o difíciles de tratar.

K. pneumoniae es una bacteria Gram negativa, miembro del orden *Enterobacterales* y la familia *Enterobacteriaceae*, no exigente, encapsulada y ubicua, presente en las mucosas de animales y en matrices ambientales. En los seres humanos se encuentra en el tracto gastrointestinal y en nasofaringe, nichos a través de los cuales puede ingresar a circulación sanguínea y otros

tejidos, causando infecciones del tracto urinario, neumonía, abscesos hepáticos, infecciones del torrente sanguíneo y de heridas o tejidos blandos, principalmente en pacientes vulnerables, tales como la población adulta mayor, recién nacidos, individuos con dispositivos médicos insertados y pacientes inmunocomprometidos (Mancuso, et al., 2021; Wang, et al., 2020).

Desde 1882, *K. pneumoniae* ha sido reconocida como un importante agente patógeno dentro de las IAAS, lo que ha ocasionado que en la actualidad pertenezca al grupo ESKAPE, el cual reúne bacterias altamente resistentes responsables de infecciones nosocomiales, especialmente en UCI, prolongando la estancia hospitalaria y un alza en los costos sanitarios (Santajit & Indrawattana, 2016; Wyres, Lam y Holt, 2020). Concretamente, *K. pneumoniae* está entre los principales agentes de bacteriemia, neumonía y de infecciones del tracto urinario en entornos clínicos, gracias a su capacidad para adquirir y diseminar genes de resistencia, lo que lo convierte en uno de los miembros más temidos del grupo (Cureño-Díaz et al., 2024).

Actualmente, en el ámbito clínico se han documentado casos de resistencia a todas las categorías de antimicrobianos empleados para el tratamiento de infecciones asociadas a *K. pneumoniae*, lo cual está relacionado con su amplia plasticidad y capacidad de adquirir material genético móvil, como los plásmidos (Smith et al., 2023; Wyres et al., 2020). Este tipo de genes hacen parte del resistoma, entendido una colección de todos los genes de resistencia antimicrobiana y sus precursores en bacterias patógenas y no patógenas (Kim & Cha, 2021).

Con respecto a los β -lactámicos, *Klebsiella* spp. presenta una resistencia intrínseca a la ticarcilina y ampicilina, debido a la presencia cromosomal del gen *bla_{SHV}*, el cual codifica para una β -lactamasa tipo A denominada SHV-1. Igualmente, este microorganismo tiene la capacidad de adquirir otros genes codificantes para β -lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) y para

carbapenemasas, ampliando el rango de resistencia a las cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos en general (Navon-Venezia et al., 2017).

Para el caso de las quinolonas, el resistoma de *K. pneumoniae* abarca un amplio rango de mecanismos de resistencia, incluyendo mutaciones genéticas en el sitio blanco, mayor expresión de bombas de eflujo, presencia de enzimas modificadoras y/o proteínas protectoras del sitio blanco (Jana et al., 2017; Navon-Venezia et al., 2017; Wyres et al., 2020). El principal mecanismo por el cual se confiere resistencia a las quinolonas y fluoroquinolonas son mutaciones en las Regiones Determinantes de Resistencia a Quinolonas (Quinolone Resistance Determinants Regions - QRDR-) de genes que codifican las dianas del antibiótico, es decir, las topoisomerasas, específicamente los genes *gyrA* y *parC* (Wyres & Holt, 2016).

Adicionalmente, es importante resaltar que esta especie también cuenta con mecanismos codificados por genes adquiridos mediante transferencia horizontal, principalmente transportados por plásmidos, elementos genéticos extra cromosómicos y auto replicativos (Virolle et al., 2020). Tal es el caso del grupo *qnr*, un tipo de genes de resistencia a quinolonas mediados por plásmidos (PMQR), los cuales codifican proteínas que se cree que protegen físicamente a la ADN girasa y la topoisomerasa IV de la actividad inhibitoria del antibiótico (Navon-Venezia et al., 2017).

A la fecha se han reportado más de 100 plásmidos que codifican genes de resistencia a antimicrobianos, existiendo la posibilidad que un clon de *K. pneumoniae* porte múltiples plásmidos y adquiera así resistencia a diferentes tipos de antibióticos. Los aislamientos KPRC se encuentran entre los mayores desafíos debido a la escasez de opciones terapéuticas, escenario que empeora por la emergencia de aislamientos coproductores de carbapenemasas (Incluyendo serin y metalo carbapenemasas), lo que dificulta aún más el tratamiento (Lan et al., 2021). Además de ello, este

tipo de aislamiento presenta resistencia a otro grupo de antibióticos como las quinolonas y fluoroquinolonas, por lo cual es usual encontrar genes PMQR (Mataseje et al., 2022; Zeng, et al., 2020; Alhazmi et al., 2022).

La problemática de la resistencia a los antimicrobianos a nivel mundial ha sido ampliamente estudiada en diferentes países, donde centran las investigaciones en los microorganismos de prioridad crítica reportados por la OMS, teniendo en cuenta la epidemiología y resistencia en cada región, así como la vigilancia y monitoreo de los antibióticos (World Health Organization, 2022). En los últimos 10 años la frecuencia de publicación con respecto a la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* hacia los antibióticos de amplio espectro como las fluoroquinolonas ha presentado fluctuaciones en la producción de literatura científica, en donde se presentan picos para los años 2016 y 2019 (Li et al., 2022).

Entre los países que lideran la publicación en este campo, China y Estados Unidos se destacan por ser los mayores contribuyentes de este tipo de literatura, relacionado a las altas tasas de resistencia en enfermedades infecciosas y en la caracterización de los mecanismos moleculares con los cuales *Klebsiella* spp. es capaz de evadir la acción de los antimicrobianos (Li et al., 2022).

Las investigaciones con respecto a la resistencia a antibióticos de amplio espectro como los carbapenémicos y las fluoroquinolonas en *Klebsiella pneumoniae* se han centrado en describir los mecanismos de resistencia, la forma en la que se adquieren y cuáles son los impactos que estos ocasionan en la salud pública (Akya et al., 2017; Candan y Aksöz, 2015; Frost et al., 2005), además de describir la relación que puede existir entre los determinantes de resistencia para los dos tipos de antibióticos mencionados (Zeng, et al., 2020).

Además de la resistencia a las quinolonas y las fluoroquinolonas mediada por mutaciones en QRDR, destacan los elementos genéticos móviles que facilitan el incremento en los niveles de resistencia, tales como los plásmidos que llevan consigo genes que confieren en algunos casos la disminución a la sensibilidad del antibiótico y conllevan a la generación de mutaciones cromosomales generando el aumento en la resistencia a este grupo de antibióticos (Li, et al., 2022; Wang, et al., 2020).

Los estudios a quinolonas actualmente se han centrado en investigar la prevalencia de los determinantes PMQR, principalmente en ambientes acuáticos y la relación que estos tienen dependiendo el tipo de afluente de donde provienen estas muestras (Amin et al., 2021; Yan et al., 2017). Estudios recientes han identificado un nuevo gen PMQR que codifica para la enzima CrpP, la cual confiere resistencia a la ciprofloxacina mediante degradación del antibiótico en *Pseudomonas aeruginosa* PA01 e incrementa en 7.5 veces la concentración mínima inhibitoria en *Escherichia coli* J53- 3 cepa susceptible (Yassine et al., 2019).

En Colombia, la vigilancia de la RAM en bacterias patógenas inició en la década de los años noventa. Sin embargo, a la fecha también se lleva a cabo una caracterización fenotípica y genotípica de estos microorganismos (López Velandia et al., 2016). Es importante destacar que para el año 2021, Colombia fue incluida en el Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia y el Uso de Antimicrobianos (GLASS, por sus siglas en inglés), permitiendo visualizar el panorama de cómo se encuentra el país en cuestión de RAM comparando con los reportes de los demás países que se encuentran dentro de este sistema (Organización Mundial de la Salud, 2021).

Los datos en Colombia describen a las enterobacterias como las causantes de la mayoría de las infecciones, con una representación del 30% de infecciones en sangre, 65% gastrointestinales, 75% del tracto urinario y 30% de infecciones respiratorias de vías bajas (López Velandia et al., 2016); Vergara y colaboradores describieron en un estudio realizado en Nariño, en este grupo bacteriano, los genes *bla_{CTX-M}*, *bla_{SHV}* y *bla_{KPC}*, que codifican para β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas, además de las fluoroquinolonas en donde el gen más frecuente fue *aac(6')-Ib-cr* (Vergara, 2020) se identificaron la presencia de los alelos QnrB1, QnrB6 y QnrS1 (Hernández Páez, 2023). Adicionalmente, se sigue reportando a *Klebsiella pneumoniae* como el principal agente causal de las infecciones asociadas a dispositivos (Secretaría de Salud y Ambiente, 2023).

Aunque en la última década ha aumentado la producción científica relacionada con los mecanismos de resistencia antimicrobiana en *Klebsiella pneumoniae*, gran parte de estos estudios se han enfocado en la resistencia a betalactámicos y fluoroquinolonas desde una perspectiva general. En contraste, son menos los trabajos que exploran con detalle la implicación específica de genes de resistencia plasmídica en la resistencia a carbapenémicos, a pesar del rol fundamental que desempeñan estos elementos móviles en la diseminación de genes entre bacterias. En este sentido, el presente estudio aporta evidencia clave al centrarse precisamente en esa interrelación, ofreciendo un análisis más focalizado y actualizado que contribuye a cerrar una brecha en el conocimiento actual en la región. Además, los avances recientes en secuenciación genómica y análisis bioinformático han facilitado una caracterización más exhaustiva de estos mecanismos, lo que fortalece la capacidad de vigilancia y control frente a cepas multirresistentes emergentes (Mataseje et al., 2022).

1.2.2 Genes de resistencia a quinolonas mediados por plásmidos (PMQR)

1.2.2.1 Proteínas Qnr

Los *qnr* hacen parte del grupo de genes presentes en plásmidos que confieren resistencia a quinolonas, los cuales codifican para proteínas que presentan una repetición en tándem de cinco amino ácidos, a la fecha se han reportado los genes *qnrA*, *qnrS*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrVC* (Hooper & Jacoby, 2015) y más recientemente el gen *qnrE* (Wang, et al., 2021); adicionalmente, cada uno de estos genes presenta una gran variedad de alelos, siendo el más frecuente y con el mayor número de alelos *qnrB* dentro del grupo de *Enterobacterales* (García et al., 2018; Mayta Fernández, 2020).

Dentro de los PMQR, se han identificado 120 variantes de *qnr*, agrupadas en siete familias: *qnrA* que cuenta con doce alelos, *qnrB* con 86 alelos, *qnrC*, *qnrD* con tres alelos, *qnrS* con catorce alelos y *qnrE* con cuatro alelos, las cuales se han encontrado entre los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* (NCBI, 2023; Yassine et al., 2019). La séptima familia *qnrVC* se detectan principalmente en *Vibrio cholerae* y otros *Vibrio* spp y cuenta con nueve alelos diferentes.

Los genes del grupo *qnr* se encuentran generalmente en plásmidos de multiresistencia vinculados a otros determinantes de resistencia. Los genes de β -lactamasa, incluidos las BLEE, enzimas AmpC y carbapenemasas, se han reportado frecuentemente. Los alelos de *qnrB* también se encuentran a menudo en plásmidos vinculados a porciones variables de los operones de los genes *psp* (Proteína de choque de fagos) y *sap* (Transportador de péptidos ABC, proteína de unión a ATP); estos genes flanquean *qnrB* en el cromosoma de varias especies de *Citrobacter*, y su coadquisición con *qnrB* es uno de los argumentos a favor de *Citrobacter* como fuente de alelos *qnrB* (Hooper & Jacoby, 2015).

El mecanismo por el cual la proteína Qnr confieren una disminución a la sensibilidad hacia las quinolonas por parte de estas proteínas aún no se ha esclarecido, sin embargo, se cree que la estructura de estas proteínas compite con el ADN, evitando la formación del complejo enzima-sustrato sobre el cual actúa este tipo de antibióticos (Hooper & Jacoby, 2015).

1.2.2.2 Variante de la enzima modificadora de aminoglucósidos *aac(6')-Ib-cr*

Otro gen de tipo PMQR es el *aac(6')-Ib-cr* (Geetha et al., 2020a), el cual codifica para la variante de la enzima aminoglucósido acetiltransferasa, la cual acetila el grupo flúor de las fluoroquinolonas, haciendo que pierdan afinidad hacia el complejo ADN - topoisomerasa. Dentro del grupo de los PMQR, este mecanismo puede presentarse con frecuencias de hasta el 89% en aislamientos de *K. pneumoniae* (Geetha et al., 2020).

En comparación con otras enzimas *aac(6')-Ib*, la variante *-cr* tiene dos sustituciones de aminoácidos únicas: Trp102Arg y Asp179Tyr, ambas necesarias para la actividad de acetilación de quinolonas, lo que sugiere que la sustitución de Asp179Tyr es particularmente importante para permitir interacciones de apilamiento π con el anillo del antibiótico y así facilitar la unión de la quinolona. El papel de Trp102Arg es posicionar la cara Tyr para una interacción óptima o para formar enlaces de hidrógeno con grupos ceto o carboxilo de la quinolona para anclarla en su lugar (Hooper & Jacoby, 2015).

El gen *aac(6')-Ib-cr* se encuentra generalmente en un casete como parte de un integrón en un plásmido de multiresistencia, que puede contener otros genes PMQR. La asociación con ESBL CTX-M-15 es particularmente común.

1.2.2.3 Bombas de eflujo QepA y OqxAB

Finalmente, las bombas de expulsión codificadas por los genes *qepA* y *oqxAB* juegan un papel importante en la resistencia hacia este tipo de antibióticos, disminuyendo las concentraciones en el interior de las células bacterianas (Hooper & Jacoby, 2015). QepA es una bomba de eflujo mediada por plásmidos de la familia de los facilitadores principales (MFS) que disminuye la susceptibilidad a las fluoroquinolonas hidrófilas, especialmente ciprofloxacino y norfloxacino. El gen *qepA* se ha encontrado en plásmidos que también codifican la aminoglucósido metilasa ribosomal *rmtB*. Las diferencias sustanciales en la resistencia a las quinolonas producidas por diferentes transconjugantes de *qepA* sugieren variabilidad en el nivel de expresión por mecanismos que aún no se han definido (Hooper & Jacoby, 2015).

Para el caso de OqxAB, corresponde a una bomba de eflujo de la familia RND, reconocida inicialmente en plásmidos transmisibles responsables de la resistencia al olaquinox, medicamento utilizado para mejorar el crecimiento en cerdos. Tiene una amplia especificidad de sustrato, que incluye cloranfenicol, trimetoprima y quinolonas como ciprofloxacino, norfloxacino y ácido nalidíxico. Se ha encontrado los genes codificantes para *oqxAB* en plásmidos en aislados clínicos de *E. coli* y *K. pneumoniae* y en el cromosoma y en plásmidos de *Salmonella* Enteritidis flanqueados en ambas ubicaciones por elementos similares a IS26. Además, se ha reportado que puede estar presente en el cromosoma de bacterias como *Klebsiella pneumoniae*, haciendo difícil diferenciar mediante técnicas tradicionales de biología molecular como PCR si este gen se está expresando en el plásmido o hace parte del cromosoma bacteriano (Yassine et al., 2019).

2 Objetivos

2.1 *Objetivo General*

Determinar la frecuencia de genes de resistencia a quinolonas mediados por plásmidos (PMQR) y su relación con los determinantes de resistencia a carbapenémicos presentes en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* de un laboratorio clínico del área metropolitana de Bucaramanga.

2.2 *Objetivos Específicos*

Establecer la presencia y tipo de los genes PMQR en los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos mediante técnicas moleculares.

Relacionar los genes detectados de resistencia a quinolonas de codificación plasmídica con los determinantes de resistencia a carbapenémicos en los aislamientos.

3 Metodología

3.1 Diseño

3.1.1 Tipo de estudio

La presente investigación se plantea como un estudio de tipo observacional, analítico y de corte transversal, con un enfoque cuantitativo. Se utilizaron fuentes de información secundaria, haciendo uso de aislamientos recuperados de muestras obtenidas entre octubre del 2020 y mayo del 2021 que pertenecen a un proyecto previo, y una fuente de información primaria de la detección de los genes PMQR.

3.1.2 Población de estudio

La muestra microbiológica empleada corresponde a 96 de 100 aislamientos viables de *K. pneumoniae* resistentes al menos a un antibiótico de carbapenémico, que hacen parte de la colección de la Escuela de Microbiología y que fueron utilizados en un proyecto anterior de la Msc Natalia Aldana titulado “Evaluación de la concordancia entre dos métodos microbiológicos y una técnica molecular para la detección de carbapenemasas en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos”. En dicho proyecto se calculó el tamaño de muestra teniendo en cuenta el historial de aislamientos resistentes a carbapenémicos reportados por el Laboratorio Clínico Higuera Escalante & Cía. SAS en los últimos tres años, además de reportes de la literatura. El número de aislamientos finalmente determinados se estimó con un índice de concordancia Kappa de 0,85, con 95% de confianza y una precisión de 0,112 (Cálculo realizado mediante el software Epidata 4.0).

Los 96 aislados empleados se recuperaron de pacientes de ambos sexos y de diferentes tipos de muestras incluyendo orina, hemocultivo, hisopado rectal, secreción bronquial, punta de catéter, líquido peritoneal, aspirado traqueal, esputo y lavado bronquial. Estas muestras provenían de servicios de atención como Unidad de Cuidados Intensivos(UCI) adultos, hospitalización, consulta externa, hemato-oncología, urgencias, referencia y cirugía.

3.1.3 Extracción de ADN total de los aislamientos de *K. pneumoniae*

Se realizó la extracción de ADN total mediante el método de ebullición, partiendo de aislamientos puros recuperados en medio selectivo y diferencial (MacConkey) de la siguiente manera: Se preparó una suspensión de bacterias con una asada en 200 µl de agua milliQ estéril, la cual se llevó a ebullición a 95°C por 20 minutos. Con el fin de precipitar los restos celulares, se realizó una posterior centrifugación a 6.000 r.p.m. por cinco minutos en una microcentrífuga y el sobrenadante recuperado se transfirió a microtubos estériles. La concentración de ADN y la verificaron de índices de calidad (Absorbancia 260/280 y 260/230) se determinó mediante la lectura en el NanoDrop. Para su posterior análisis mediante PCR, las muestras de ADN se llevaron a congelación (-20°C) hasta su uso, tal como se describe en el protocolo de (Rincon et al., 2015).

3.1.4 Detección de genes PMQR por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Se realizó la detección de los genes *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *qnrVC*, *qepA* y *aac (6')-Ib-cr* mediante PCR con primers específicos (Tabla 1), previamente estandarizados (Apéndice A). Se utilizaron aislamientos control correspondientes a cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* pertenecientes a proyectos anteriores, previamente secuenciados.

Se hizo uso de la enzima Taq polimerasa de la casa comercial (Thermo scientific), los primers utilizados fueron sintetizados por MacroGen Korea y la enzima de digestión enzimática (*BtsCI*) fue adquirida de la mar NewEngland.

3.1.5 Digestión con enzima de restricción para la variante *acc(6')-Ib-cr*

Para la detección de la variante de la enzima modificadora de aminoglucósidos, posterior a la amplificación mediante PCR del gen, se realizó una digestión enzimática con *BtsCI*, según recomendaciones del fabricante: Para una reacción se agregó 1µg de ADN, 5µl de Buffer NE 10X, 1µl de la enzima *BtsCI* y se llevó hasta 50ul de agua libre de nucleasas; se mezcló suavemente con la micropipeta y en microcentrífuga brevemente, posterior a ello se incubó a 50°C de 5 a 15 minutos y para su inactivación se llevó a 80°C por 20 minutos.

3.1.6 Visualización de los productos amplificados

Los productos amplificados por PCR fueron separados en geles de agarosa al 2% preparados en buffer Tris Acetato EDTA (TAE-1X), como intercalante de ADN se utilizó Midori Green® (1X) y el marcador de peso molecular de 100pb (NEW ENGLAND BioLabs). La electroforesis se realizó a un voltaje constante de 90 voltios durante 60 minutos. Posteriormente, los geles fueron visualizados y documentados con el equipo ChemiDoc™ Bio-Rad.

3.1.7 Secuenciación SANGER

A partir de cada gen PMQR encontrado, se envió a secuenciar la totalidad de amplicones obtenidos *qnrC* (2) y *qnrB* (63) junto con el servicio de purificación mediante electroforesis capilar para cada amplicón, como verificación de identidad.

Esta secuenciación se realizó sobre ambas cadenas como servicio externo en Macrogen, Corea. A partir de las lecturas crudas obtenidas, se hizo un control de calidad inicial y la generación de secuencias consenso en el programa BioEdit *Sequence Alignment Editor*. Posteriormente, se realizó el alineamiento en *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST).

Tabla 1

Primers para la detección de genes PMQR en *Klebsiella pneumoniae*.

| Gen | | Secuencia 5'-3' | Tamaño (pb) | Ta (°C) | Referencia |
|------------------|---|------------------------|-------------|---------|--------------------------|
| <i>qnrA</i> | F | GCCGTATGGATATTATTGA | 662 | 56 | Benaicha et al., 2017 |
| | R | CTAATCCGGCAGCACTAT | | | |
| <i>qnrB</i> | F | GGMATHGAAAATCGCCACTG | 264 | 55 | Cattoir et al., 2007 |
| | R | TTTGCGYGYCGCCAGTCGAA | | | |
| <i>qnrBL</i> | F | ATGWYGYCATTACTGTATA | 676 | 54 | Cruz et al., 2013 |
| | R | CCMATHAYMGCGATRCCAAG | | | |
| <i>qnrBC</i> | F | GTTRGCGAAAAAATTRACAG | 626 | 51 | Cruz et al., 2013 |
| | R | CCMATHAYMGCGATRCCAAG | | | |
| <i>qnrC</i> | F | GGGTTGTACATTTATTGAATCG | 330 | 50 | M. Wang et al., 2009 |
| | R | CACCTACCCATTTATTTTCA | | | |
| <i>qnrD</i> | F | AACAAGCTGAAGCGCCTG | 582 | 55 | Cavaco et al., 2009 |
| | R | CGAGATCAATTTACGGGGAATA | | | |
| <i>qnrS</i> | F | TCTAAACCGTCGAGTTCGGCG | 427 | 54 | Cattoir et al., 2007 |
| | R | GCAAGTTCATTGAACAGGGT | | | |
| <i>qnrVC1</i> | F | TTAGTCAGGAACAATGATTAC | 656 | 45 | Cavaco et al., 2009 |
| | R | TGGAAAAATCAAAGCAATTAT | | | |
| <i>qnrVC2</i> | F | GTTATATGTACAAGCAGACT | 554 | 45 | Cavaco et al., 2009 |
| | R | TCCGAGGGTCTAAACCATACA | | | |
| <i>aac(6)-Ib</i> | F | CGATCTCATATCGTCGAGTGTT | 476 | 60 | Cruz et al., 2013 |
| | R | TTAGGCATCACTGCGTGTTT | | | |
| <i>qepA</i> | F | AACTGCTTGAGCCCGTAGATC | 502 | 63 | Cruz et al., 2013 |
| | R | ACATCTACGGCTTCTTCGTCG | | | |

3.1.8 Análisis estadístico

La frecuencia de los genes PMQR se determinó mediante la presencia o ausencia del gen en los aislamientos evaluados. Se calcularon las frecuencias de los PMQR, expresadas como porcentajes de la presencia del gen sobre el total de aislamientos. La asociación con los determinantes de resistencia a carbapenémicos se realizó por medio de la razón de prevalencia y la correlación entre estos haciendo uso del coeficiente de Phi, evaluando tanto la presencia de los determinante PMQR con los determinantes de resistencia a carbapenémicos con los que contaba cada aislado. Todas estas pruebas fueron llevadas a cabo en R y RStudio 4.4.1.

4 Aspectos éticos

El presente trabajo de investigación se planteó como una investigación científica básica sin fines comerciales, aprobado por el CEINCI – UIS según consta en el Acta N° 20 del 26 de julio del 2024. Este trabajo se desarrolló a partir de 96 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* obtenidos en el proyecto realizado por la MSc Natalia Aldana como fue mencionado anteriormente, por tanto es considerado sin riesgo al no involucrar interacción directa con pacientes, no obtener muestras derivadas de humanos o animales, no vincular sujetos, ni realizar colecta de muestras clínicas o biológicas a partir de ellos.

De acuerdo con las definiciones establecidas en el Decreto 1376 de 2013, se debe destacar que el microorganismo objeto de estudio, *Klebsiella pneumoniae*, no es considerado como un organismo silvestre de la diversidad biológica debido a que se trata de un aislado clínico de origen humano y no se recolectó de un entorno natural, sino que se obtuvo de los aislamientos almacenados a -80°C en instalaciones de los laboratorios de la Escuela de Microbiología de la Universidad Industrial de Santander.

Es relevante señalar que la Unidad de Investigaciones del Laboratorio clínico Higuera Escalante & Cía. SAS emitió la respectiva autorización para la manipulación de estos aislamientos (Apéndice B). El manejo de los aislamientos se llevó a cabo en los laboratorios de la Escuela de Microbiología y los análisis moleculares se realizaron en el Laboratorio Central de Investigaciones de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, con todas las normas de bioseguridad correspondientes, utilizando elementos de protección personal como guantes, gorro, bata, tapabocas, entre otros; garantizando el manejo seguro por parte de los investigadores. Los

laboratorios en donde se manipularon las muestras y los microorganismos cuentan con la infraestructura adecuada en cuanto a separación y especialidad de áreas, los equipos disponibles son los adecuados de acuerdo con el nivel de seguridad biológica requerido, según la Resolución 8430 de 1993, capítulo I, título IV.

Se contó con protocolos de manejo y separación de los residuos biológicos y químicos generados como producto de las metodologías aplicadas en el proyecto, acogiéndose a la Política Ambiental (ACS No. 085 de 2011) y la Política SYSO (ACS No. 086 de 2011) de la Universidad Industrial de Santander. Los materiales de desecho fueron autoclavados e inactivados antes de su eliminación, según lo consignado en el Plan de Gestión Integral de Residuos (PGIR), los reactivos fueron dispuestos adecuadamente de forma que no impacten negativamente en el medio ambiente.

Adicionalmente, se dio cumplimiento a las normas para el trabajo seguro del Sistema de Gestión Integral, de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, en el cual se aborda la bioseguridad en las investigaciones referente al trabajo con microorganismos patógenos. Finalmente, el manejo de los residuos químicos se efectuó según las directrices para la separación de residuos, el tratamiento y verificación de su correcta disposición, según lo establecido en el Artículo 6 del Decreto 4741 de 2005, atendiendo a horarios y rutas de recolección, características de almacenamiento y directrices generales.

5 Resultados y Discusión

5.1 Origen y características de los aislamientos

Se analizaron 96 de los 100 aislamientos de *K. pneumoniae* que hacen parte del estudio; los cuatro aislamientos restantes no pudieron recuperarse de -80 °C, ya que no presentaron crecimiento al momento de su reactivación. De los aislamientos clínicos evaluados, el 46,9 % (n = 45) correspondían a infecciones en mujeres y el 53,1 % (n = 51) a infecciones en hombres (Tabla 2). Estos aislamientos se obtuvieron de diferentes tipos de muestras, siendo más frecuentes los provenientes de orina (40,6 %), seguido de hemocultivos (15,6 %) y secreciones bronquiales (14,6 %). Esta distribución coincide con lo reportado en estudios internacionales, los cuales indican que las muestras urinarias y respiratorias son las que con mayor frecuencia presentan aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes, portadoras de genes como *bla_{KPC}* y β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), los cuales confieren resistencia a antibióticos betalactámicos, incluidos los carbapenémicos, representando entre el 60 % y el 75 % de los casos clínicos (Vannice et al., 2019).

Los aislados provenientes de hemocultivo (15,6%) y de líquidos bronquiales (15,6%) reflejan una situación de riesgo clínico relevante, en el cual este tipo de bacterias podrían llegar a causar infecciones invasivas, de difícil tratamiento, como se evidencia en el estudio publicado por Baral, 2024, en el cual 61% de los aislados de *K. pneumoniae* presentaron resistencia a meropenem y al menos el 47% de estos producían carbapenemasas de tipo KPC, lo cual limita en gran parte las opciones terapéuticas (Baral et al., 2024).

Con respecto a los servicios asistenciales relacionados con el origen de los aislamientos, se observó que en su mayoría provenían de la UCI adultos (27,1 %) y hospitalización (22,9 %), lo cual coincide con estudios que estiman que alrededor del 50% de las infecciones causadas por patógenos resistentes se presentan en la UCI y/o hospitalización (Rigatou et al., 2025), resaltando a estos entornos como focos críticos para la generación y transmisión de aislamientos resistentes (Masalane et al., 2025).

5.2 Prevalencia de los determinantes de resistencia a carbapenémicos

Los aislamientos incluidos en este estudio contaban con una caracterización previa de los determinantes de resistencia a carbapenémicos que estaban presentes, obtenida mediante la aplicación de métodos moleculares y fenotípicos, evaluando tanto seríncarbapenemasas (Específicamente, KPC, OXA-48 y GES) como metalcarbapenemasas (NDM, IMP y VIM). Dicho análisis reportó a la carbapenemasa de *K. pneumoniae* (KPC) como el determinante más prevalente, el cual se detectó en el 86,5% (n=83) de los aislamientos, seguido de la metalo- β -lactamasa de Nueva Delhi (NDM) con un 8,3% (n=8) y finalmente la Metalo- β -lactamasa codificada por el Integrón de Verona (VIM) con 6,2% (n=6). Para el caso de la Metalo- β -lactamasa de Imipenemasa (IMP), la Oxacilinasas (OXA-48) y la β -lactamasa de espectro extendido de Guayana (GES) de la cual no se obtuvo resultados positivos (Figura 2).

Estos resultados concuerdan con lo descrito a nivel mundial, donde KPC se reconoce como una de las carbapenemasas más prevalentes. Estudios llevados a cabo en Europa y China evidenciaron prevalencias del gen *bla*_{KPC} que oscilaron entre 46% y 73%, respectivamente (Budia-Silva et al., 2024; Lei et al., 2024; Meng et al., 2019).

Tabla 2

Origen de los aislamientos de *K. pneumoniae* según tipo de muestra y sexo del paciente.

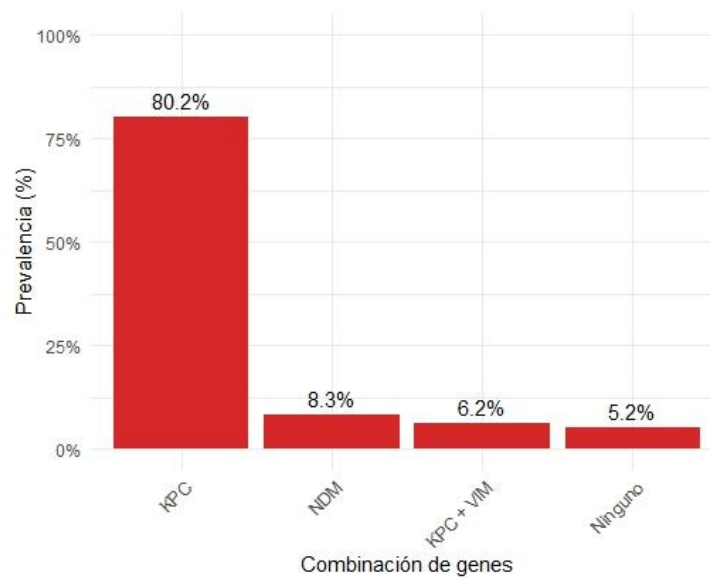
| Sexo | Tipo de muestra n (%) | | | | | | | | | | | Total n (%) |
|--------------------------|-----------------------|--------------------|--------------|-----------------|----------|-------------|---------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------|----------------|
| | Orina | Hisopado rectal | S. Bronquial | L. Bronquial | Espujo | Hemocultivo | L. peritoneal | Aspirado traqueal | Punta de catéter | Cepa de referencia | Desconocido | |
| Masculino | 19 (19,8%) | 7 (7,3%) | 4 (4,2%) | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) | 9 (9,4%) | 2 (2,1%) | 2 (2,1%) | 2 (2,1%) | 2 (2,1%) | 3 (3,1%) | 51 (53,1%) |
| Femenino | 20 (20,8%) | 7 (7,3%) | 10 (10,4%) | 0 (0,0%) | 2 (2,1%) | 6 (6,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 45 (46,9%) |
| Servicio | | | | | | | | | | | | |
| Consulta externa | 12 (12,5%) | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 14 (14,6%) |
| TMS Hemato- Oncología | 4 (4,2%) | 7 (7,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (2,1%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 13 (13,5%) |
| UCI adultos | 7 (7,3%) | 0 (0,0%) | 10 (10,4%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 7 (7,3%) | 0 (0,0%) | 1 (1,0%) | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 26 (27,1%) |
| Hospitalización | 5 (5,2%) | 6 (6,3%) | 4 (4,2%) | 0 (0,0%) | 1 (1,0%) | 4 (4,2%) | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 22 (22,9%) |
| Urgencias | 8 (8,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (1,0%) | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 10 (10,4%) |
| Referencia | 3 (3,1%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) | 2 (2,1%) | 0 (0,0%) | 7 (7,3%) |
| Cirugía | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (1,0%) |
| Desconocido | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 3 (3,1%) | 3 (3,1%) |
| Total n(%) | 39 (40,6%) | 14 (14,6%) | 14 (14,6%) | 1 (1,0%) | 2 (2,1%) | 15 (15,6%) | 2 (2,1%) | 2 (2,1%) | 2 (2,1%) | 2 (2,1%) | 3 (3,1%) | 96 (100,0%) |

Nota: S. bronquial: Secreción Bronquial; L.Bronquial: Lavado Bronquial; TMS: Tratamiento Multidisciplinario; L.peritoneal: Lavado peritoneal; Cepa de referencia: Aislamiento de referencia; Desconocido: No se especifica el servicio del cual proviene.

Con respecto a América Latina y el Caribe, se ha documentado una rápida y sostenida diseminación del gen *bla*_{KPC}, considerándose endémico en países como Argentina, Brasil y Colombia (Romero Thomas et al., 2022). Aunque en menor proporción, la presencia de metalo- β -lactamasas como NDM y VIM representan una amenaza considerable, debido a que tratamientos que incluyen inhibidores de β -lactamasas, tales como avibactam y vaborbactam, presentan una eficacia limitada, especialmente cuando estas enzimas se coproducen junto con carbapenemasas tipo serina (Li et al., 2024; Yuan et al., 2024).

Figura 2

Prevalencia de los determinantes de resistencia a carbapenémicos en los aislamientos analizados.



Nota: No se encontraron resultados positivos para los determinantes de resistencia a carbapenémicos IMP, OXA-48 y GES.

Finalmente, es importante mencionar que los carbapenémicos han sido durante años una herramienta terapéutica clave para el tratamiento de infecciones bacterianas graves, especialmente aquellas provocadas por bacterias resistentes (Breilh et al., 2013; El-Gamal et al., 2017; Nicolau, 2008). Aunque su uso está generalmente reservado para escenarios clínicos complejos donde otras opciones antibióticas han resultado ineficaces, la aparición y propagación de bacterias con mecanismos de resistencia frente a este grupo ha comprometido gravemente su efectividad, reduciendo las alternativas disponibles para el manejo de infecciones críticas y aumentando el riesgo de desenlaces clínicos desfavorables (Kutlu et al., 2023).

5.3 Frecuencia de los determinantes de resistencia PMQR

Con respecto a la evaluación de PMQR, los resultados revelan que en los aislamientos clínicos de *K. pneumoniae* analizados se encontró que el 90,6% (n=87) de los aislados presentaron al menos un determinante de este tipo, reflejando la alta frecuencia de estos genes en las bacterias evaluadas, representando la facilidad con la que estos elementos móviles son capaces de transferirse intraespecies e interespecies (Azargun et al., 2019). El gen que se presentó con mayor frecuencia fue *qnrB* (69,8%), seguido de *aac(6')-Ib-cr* (30,2%), y finalmente el gen *qnrC* (2,1%) (Figura 3). Asimismo, el (22,9%) de los aislamientos presentaron la enzima modificadora de aminoglucósidos *aac(6')-Ib*. No se detectaron los genes *qnrA*, *qnrD*, *qnrS*, *qnrVC1*, *qnrVC2* y *qepA* en ninguno de los aislamientos clínicos analizados en este estudio, sugiriendo un perfil genético regional particular.

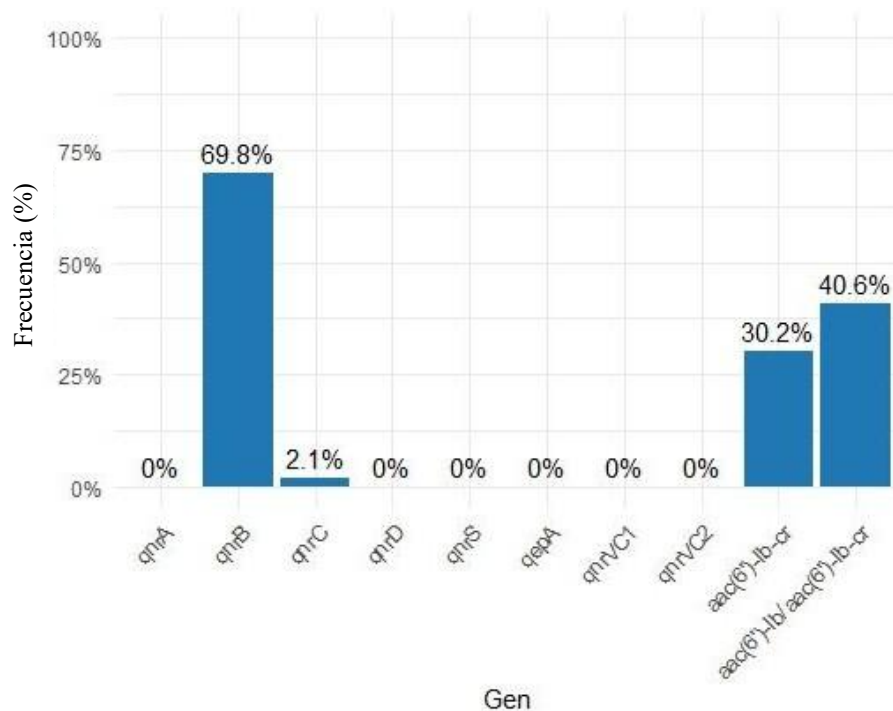
Es importante resaltar que, si bien los PMQR facilitan el incremento en los niveles de resistencia de estos microorganismos frente a las quinolonas y fluoroquinolonas, la ausencia de la

mayoría de genes PMQR evaluados no implica sensibilidad a estos antimicrobianos, ya que la resistencia está medida principalmente por mutaciones cromosomales como *gyrA* y *parC*, o mediante bombas de eflujo de codificación cromosomal como OqxAB, ampliamente descritas en *K. pneumoniae* (Li et al., 2022).

Desde una perspectiva epidemiológica, estos hallazgos refuerzan la importancia de mantener una vigilancia molecular continua, que permita identificar de manera temprana la aparición de nuevos determinantes plasmídicos y prevenir su diseminación en el entorno hospitalario.

Figura 3

Frecuencia de los determinantes de resistencia PMQR en los aislamientos analizados.

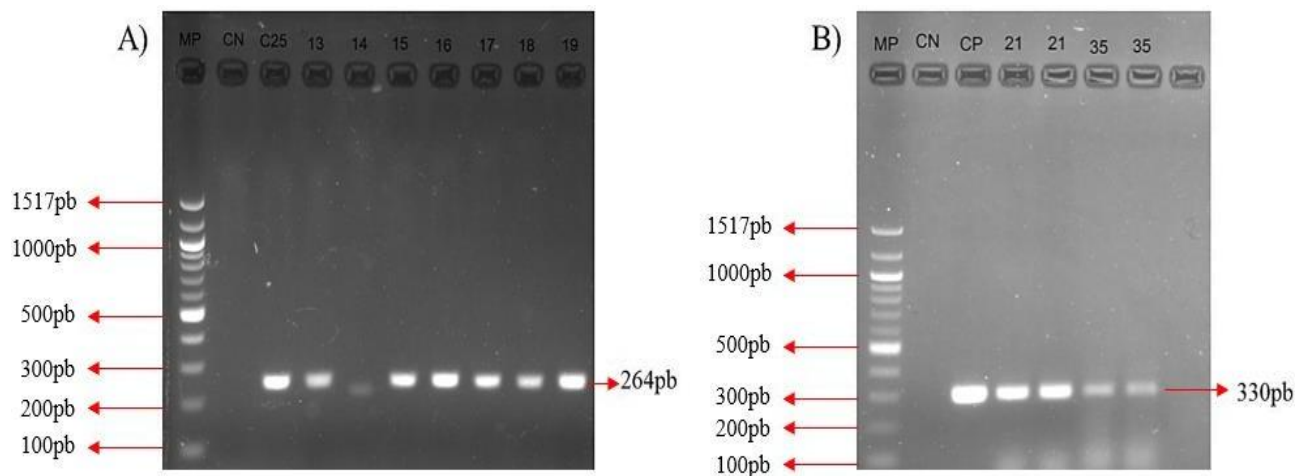


5.3.1 Genes de tipo QNR

Dentro de los seis genes que codifican las proteínas Qnr analizados (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *qnrVC*), en este estudio se encontró que *qnrB* presentó la mayor frecuencia 69,8% (n=67), seguido de *qnrC* 2,1% (n=2), con tamaños de amplicón de 264pb y 330pb, respectivamente (Figura 4). Si bien dichos resultados concuerdan con la literatura, donde *qnrB* es el determinante de resistencia a quinolonas más frecuente (Ferjani et al., 2015), otros autores lo ubican en segundo o tercer lugar de predominancia dentro de los PMQR (Kuo et al., 2024; Swedan et al., 2023), razón por la cual esta caracterización de los determinantes de resistencia que se encuentran presentes y circulando en el contexto regional es de gran relevancia.

Figura 4

Electroforesis en gel de agarosa 2% para los genes A) *qnrB*, B) *qnrC*.



Nota: MP: Marcador de Peso de 100 pares de bases (pb), CN: Control Negativo, C25: Control Positivo para *qnrB*, CP: Control Positivo. Tamaño de amplicón esperado para *qnrB*: 264pb, Tamaño amplicón esperado para *qnrC*: 330pb. Los números de cada pozo corresponden a su respectivo aislamiento (13=Kp13; 14=Kp14; 15=Kp15; 16=Kp16; 17=Kp17; 18=Kp18; 19=Kp19; 21=Kp21; 35=Kp35).

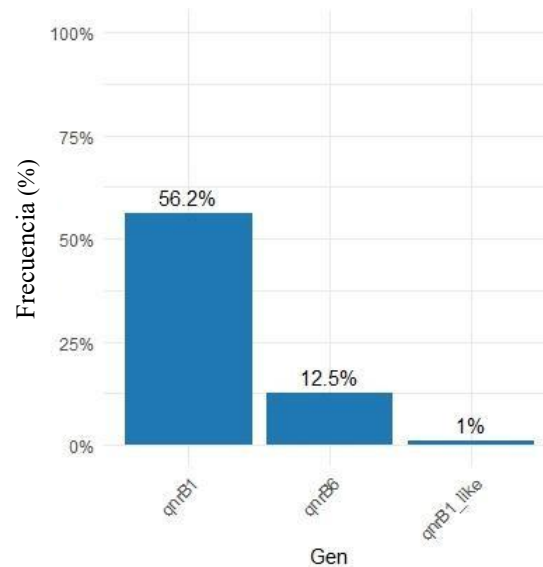
5.3.1.1 *qnrB*

Actualmente, el gen *qnrB* cuenta con 96 alelos diferentes, según la última actualización registrada en GenBank (NCBI, 2025). En este estudio se encontró que los aislados identificados correspondían específicamente a dos de estos alelos (Figura 5). El alelo *qnrB1* (Apéndice C), con una frecuencia de 56,2% (n=54/67), es uno de los alelos más frecuentes dentro de los Qnr, seguido del alelo *qnrB6* (Apéndice D) con un 12,5% (n=12/67), el cual ha sido reportado con menor frecuencia en comparación con *qnrB1* (Ferjani et al., 2015). Si bien la presencia de un tipo de alelo específico no ha sido relacionada directamente a un fenotipo más virulento y/o resistente, sí se ha observado una relación entre la presencia de determinantes PMQR y la ocurrencia simultánea de BLEE y/o carbapenemasas, tal como lo deja ver un estudio donde el 81,6% de los aislados que presentaban BLEE fueron positivos para la presencia de genes PMQR (Pasom et al., 2013).

Además, se obtuvo un alelo que se denominó *qnrB1_like* debido a que el porcentaje de identidad no alcanzaba a ser del 100% al realizar los alineamientos con lo reportado en el GenBank (Apéndice E). Finalmente, los aislados Kp55 y Kp77 aunque amplificaron con los primers correspondientes para el gen *qnrB*, la calidad de las secuencias obtenidas no permitió alcanzar el porcentaje de identidad requerido para confirmar la presencia de un alelo de este gen (Apéndice F).

Figura 5

Frecuencia de los alelos para el gen *qnrB* en los aislamientos analizados (n=67).

**5.3.1.2 *qnrC***

El gen *qnrC* se obtuvo en una frecuencia del 2,1% (n=2) (Figura 3) dentro de los aislamientos analizados. A pesar de ser una frecuencia baja en comparación con lo reportado en otros estudios del Medio Oriente y Asia, donde la presencia de este determinante oscila entre el 6,25% y el 87,5% (Kadry et al., 2024; Sani et al., 2023), en Sudamérica no se han documentado reportes previos de su detección. Un estudio realizado en Ecuador, que buscaba identificar la presencia de este gen de resistencia, no obtuvo resultados positivos para *qnrC* (Guacho et al., 2024). En el contexto nacional, no se ha encontrado información con respecto a la presencia de *qnrC* en *K. pneumoniae*, lo que podría representar el primer encuentro y reporte de este determinante en Colombia.

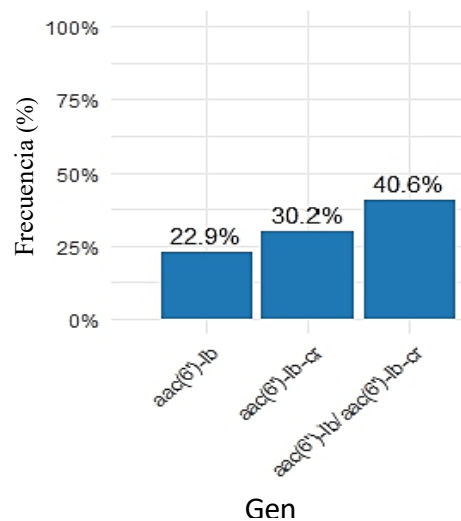
Esto sugiere la posible circulación de nuevos elementos móviles o la aparición de un nuevo clon no endémico, de allí la importancia de continuar la vigilancia y el estudio de este tipo de aislamientos.

5.3.2 *aac(6')-Ib-cr*

En este estudio, el 93,7% (n=90) de los aislamientos amplificaron para la enzima modificadora de aminoglucósidos (*aac(6')-Ib*). A partir de estos aislados positivos, se realizó la técnica de RFLP (Xiong et al., 2021), con la cual se obtuvieron tres patrones diferentes: El 22,9% (n=22/90) presentó únicamente la enzima modificadora de aminoglucósidos (*aac(6')-Ib*), el 30,2% (n=29/90) presentaron la variante (*aac(6')-Ib-cr*) y el 40,6% (n=39/90) presentaron ambos genes, es decir, tanto la enzima modificadora de aminoglucósidos como su variante (*aac(6')-Ib + aac(6')-Ib-cr*) (Figura 6).

Figura 6

Frecuencia de *aac(6')-Ib* y su variante *aac(6')-Ib-cr* (n=90).

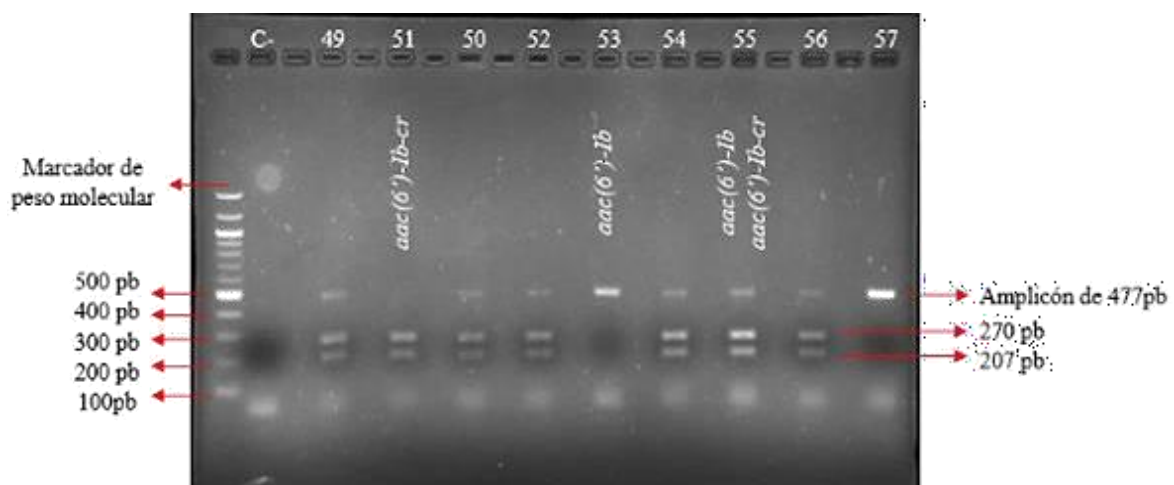


Con respecto a la variante de la enzima modificadora de aminoglucósidos (*aac(6')-Ib-cr*), esta le confiere una disminución a la sensibilidad a los antibióticos de quinolonas y se presenta cuando se realiza el cambio de un solo nucleótido en la enzima original (*aac(6')-Ib*), generando así los dos fragmentos de 270 y 207bp en la RFLP, lo cual indica la presencia de esta variante (Park et al., 2006) (Figura 7).

Los resultados encontrados en este trabajo se correlacionan con los de otros estudios, donde esta enzima es uno de los principales PMQR encontrados, que contribuyen a la resistencia de antibióticos de quinolonas (Azargun et al., 2019; Kuo et al., 2024). La alta frecuencia de este determinante en estos aislamientos puede estar influenciada por su presencia en el ambiente, tal como lo deja ver el estudio realizado por (Yan et al., 2017) en el cual *aac(6')-Ib-cr* se encuentra en fuentes hídricas, facilitando su captación por parte de los microorganismos que se encuentren allí presentes, además de la transferencia horizontal de genes, natural en los microorganismos.

Figura 7

Productos amplificados de la RFLP para la identificación de la variante *aac(6')-Ib-cr*



Nota: MP: Marcador de Peso de 100 pares de bases (pb), C-: Control Negativo. En los siguientes pozos se encuentran los aislamientos de *K. pneumoniae* evaluados (49 = Kp49, 51 = Kp51, 50 = Kp50, 52 = Kp52, 53 = Kp53, 54 = Kp54, 55 = Kp55, 56 = Kp56, 57 = Kp57).

477pb: Tamaño de amplicón esperado para *acc(6')-Ib*, 270pb y 207pb: Ambos fragmentos corresponden al corte enzimático llevado a cabo por la enzima *BtsCI* indicando la presencia de la variante *acc(6')-Ib-cr*.

5.4 *Relación entre los genes de resistencia a quinolonas de codificación plasmídica detectados con los determinantes de resistencia a carbapenémicos*

5.4.1 *Combinaciones de genes presentes en los aislamientos de K. pneumoniae*

Se encontró que el 87,5% (n=84) de los aislamientos presentaban al menos un determinante PMQR en conjunto con un gen de resistencia a carbapenémicos. Se identificaron 27 combinaciones diferentes entre estos determinantes, siendo la combinación *aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr + bla_{KPC} + qnrB1* la más frecuente, en un 27% (n=26), seguida de *aac(6')-Ib-cr + bla_{KPC}* con un 11,4% (n=11) y *aac(6')-Ib-cr + bla_{KPC} + qnrB1* con el 8,3% (n=8) (Tabla 3).

Se resalta la presencia de dos aislamientos con la combinación *aac(6')-Ib + bla_{KPC} + qnrB1 + bla_{VIM}*, generando gran preocupación debido a la presencia de cuatro determinantes que afecta la sensibilidad a tres tipos diferentes de antibióticos, específicamente aminoglucósidos, betalactámicos que incluyen carbapenémicos y quinolonas (Pasom et al., 2013; Queenan & Bush, 2007). Adicionalmente, estos aislamientos cuentan con la presencia tanto de una enzima seríncarbapenemasa y una metalcarbapenemasa en simultáneo, dificultando su manejo terapéutico al limitar considerablemente los tratamientos que se pueden utilizar para este

propósito (Mojica et al., 2021). Sin embargo, las investigaciones relacionadas a nuevos agentes tratantes para combatir a este tipo patógenos continúa en constante desarrollo, anticipando nuevas variaciones en este tipo de enzimas, que les permitan resistir a los antibióticos (Meini et al., 2014; Wu et al., 2024).

Por otra parte, también se destaca la presencia de dos aislamientos que presentan cinco determinantes de resistencia correspondientes a las combinaciones *aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr + bla_{KPC} + qnrB1 + bla_{VIM}* y *aac(6')-Ib + aac(6')-Ib-cr + bla_{KPC} + qnrB1 + qnrC*. Este tipo de aislados permite evidenciar la gran problemática que existe con respecto a la diseminación de la resistencia entre estos microorganismos. Diversos estudios han relacionado la presencia de los determinantes PMQR con la presencia de BLEE, sugiriendo que ambos determinantes se pueden encontrar juntos dentro del mismo elemento genético móvil (Ferjani et al., 2015; Pasom et al., 2013; Zhan et al., 2021b). Cabe resaltar que, si bien los determinantes de resistencia a quinolonas, tales como las proteínas tipo Qnr, no participan directamente en la resistencia a este tipo de antibióticos, si confieren una tolerancia a la acción bactericida que este ejerce, permitiendo a la bacteria generar mutaciones en el sitio objetivo del antimicrobiano lo que finalmente confiere la resistencia (Akya et al., 2017).

Tabla 3

Combinaciones presentadas entre los determinantes PMQR y de carbapenémicos en los aislamientos evaluados.

| Combinación | Frecuencia absoluta | Aislado |
|---|----------------------------|--|
| <i>aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr, bla_{KPC}, qnrB1</i> | 26 | Kp02, Kp03, Kp04, Kp06, Kp07, Kp13, Kp15, Kp18, Kp37, Kp38, Kp41, Kp42, Kp49, Kp50, Kp52, Kp54, Kp56, Kp58, Kp64, Kp65, Kp70, Kp71, Kp75, Kp78, Kp94, Kp98 |
| <i>aac(6')-Ib-cr, bla_{KPC}</i> | 11 | Kp10, Kp14, Kp20, Kp25, Kp27, Kp31, Kp34, Kp51, Kp63, Kp72, Kp74 |
| <i>aac(6')-Ib-cr, bla_{KPC}, qnrB1</i> | 8 | Kp12, Kp30, Kp46, Kp66, Kp73, Kp76, Kp81, Kp82 |
| <i>aac(6')-Ib, bla_{KPC}, qnrB1</i> | 7 | Kp23, Kp40, Kp53, Kp57, Kp67, Kp87, Kp90 |
| <i>aac(6')-Ib, bla_{KPC}, qnrB6</i> | 6 | Kp16, Kp17, Kp44, Kp61, Kp69, Kp91 |
| <i>aac(6')-Ib, bla_{KPC}</i> | 5 | Kp22, Kp24, Kp32, Kp88, Kp89 |
| <i>aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr, bla_{KPC}</i> | 4 | Kp11, Kp55, Kp62, Kp96 |
| <i>bla_{KPC}, qnrB1</i> | 3 | Kp08, Kp28, Kp29 |
| <i>aac(6')-Ib, bla_{KPC}, qnrB1, bla_{VIM}</i> | 2 | Kp59, Kp83 |
| <i>aac(6')-Ib-cr, bla_{KPC}, qnrB6</i> | 2 | Kp45, Kp68 |
| <i>aac(6')-Ib-cr, qnrB1</i> | 2 | Kp26, Kp39 |
| <i>aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr, bla_{NDM}, qnrB1</i> | 2 | Kp19, Kp47 |
| <i>bla_{KPC}, qnrB6</i> | 1 | Kp33 |
| <i>aac(6')-Ib, bla_{NDM}</i> | 1 | Kp01 |
| <i>aac(6')-Ib, bla_{NDM}, qnrB6</i> | 1 | Kp92 |
| <i>aac(6')-Ib-cr, bla_{KPC}, bla_{VIM}</i> | 1 | Kp85 |
| <i>aac(6')-Ib-cr, bla_{KPC}, qnrB1, bla_{VIM}</i> | 1 | Kp95 |
| <i>aac(6')-Ib-cr, bla_{KPC}, qnrC</i> | 1 | Kp21 |
| <i>aac(6')-Ib-cr, bla_{NDM}</i> | 1 | Kp86 |
| <i>aac(6')-Ib-cr, bla_{NDM}, qnrB1</i> | 1 | Kp36 |

| | | |
|--|---|------|
| <i>aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr, bla_{KPC}, bla_{VIM}</i> | 1 | Kp84 |
| <i>aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr, bla_{KPC}, qnrB1, bla_{VIM}</i> | 1 | Kp99 |
| <i>aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr, bla_{KPC}, qnrB1, qnrC</i> | 1 | Kp35 |
| <i>aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr, bla_{KPC}, qnrB1 like</i> | 1 | Kp43 |
| <i>aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr, bla_{NDM}</i> | 1 | Kp77 |
| <i>aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr, bla_{NDM}, qnrB6</i> | 1 | Kp93 |
| <i>aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr, qnrB6</i> | 1 | Kp80 |

5.4.2 Relación estadística entre PMQR y genes de carbapenemasas

La relación entre la presencia de los determinantes PMQR y los genes de resistencia a carbapenémicos se ha reportado en diferentes estudios alrededor del mundo (Swedan et al., 2023; Zeng et al., 2020). Si bien evidenciar la presencia de estos determinantes mediante pruebas moleculares es un indicio de la relación que puede existir entre ambos, se hace necesario realizar estudios de los elementos móviles que los portan, así como la implementación de pruebas estadísticas que permitan relacionar los hallazgos encontrados. En este estudio se realizó una Razón de prevalencia con la finalidad de evaluar si existe o no una relación entre los determinantes de resistencia a quinolonas y a carbapenémicos (Zikibayeva et al., 2024).

Tal como se observa en la tabla de contingencia (Tabla 4), la mayoría de los aislados (90) presentaron determinantes de resistencia tanto PMQR como genes codificantes para carbapenemasas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que dentro de los criterios de selección se encontraba el ser resistente o intermedio a algún carbapenémico lo que aumentaba la posibilidad de encontrar este tipo de enzimas. Con respecto a la razón de prevalencia, se obtuvo un resultado de 1.91 lo cual sugiere una posible asociación positiva entre presentar un determinante PMQR en conjunto con un determinante de resistencia a carbapenémicos, sin embargo, dado que el Intervalo de Confianza del 95% (IC95%) incluye el valor 1, no se evidenció una asociación estadísticamente

significativa, probablemente debido al tamaño de muestra empleado u otros factores biológicos con los cuentan los microorganismos, como la capacidad de transferir elementos genéticos móviles que dificulten la estimación de estas relaciones mediante pruebas estadísticas de manera precisa (Zikibayeva et al., 2024).

Tabla 4

Razón de prevalencia para la evaluación de la relación entre los determinantes PMQR y de carbapenemasas.

| | Carbapenemasas (+) | Carbapenemasas (-) | Total |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|--------------|
| PMQR (+) | 90 | 4 | 94 |
| PMQR (-) | 1 | 1 | 2 |
| Total | 91 | 5 | 96 |

| Razón de prevalencia | IC95% | IC95% |
|-----------------------------|--------------|--------------|
| 1.91 | 0.48 | 7.66 |

Nota: Carbapenemasa (-): Ausencia de determinantes de resistencia a carbapenémicos, Carbapenemasa (+): Presencia de determinante(es) de resistencia a carbapenémicos, PMQR (-): Ausencia de determinantes de resistencia a quinolonas mediado por plásmidos, PMQR (+): Presencia de determinante(es) de resistencia a quinolonas mediado por plásmidos.

5.4.3 Matriz de coeficiente de Phi entre cada determinante de resistencia identificado

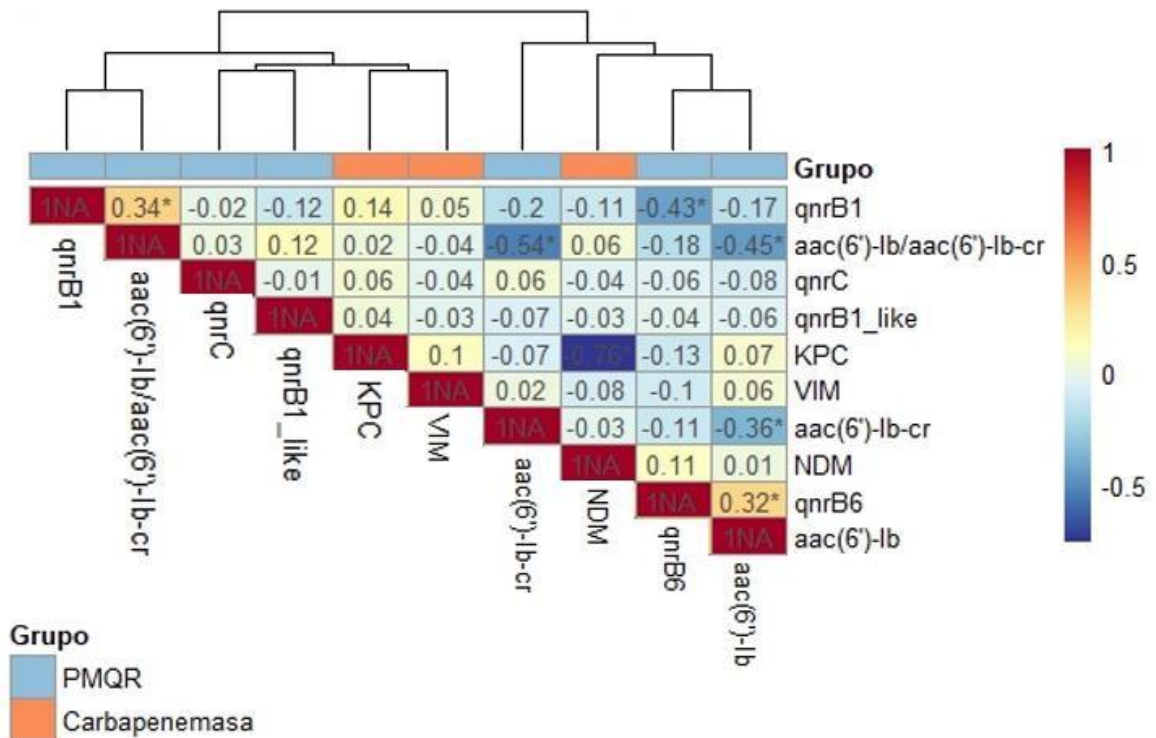
El coeficiente de Phi permite evaluar si existe una relación o no entre la presencia/ausencia de cada determinante de resistencia identificado (Hennart et al., 2020; Tasanapak et al., 2023). En este estudio no se evidenciaron relaciones estadísticamente significativas entre los PMQR y

genes de carbapenemasas, tal como se evidencia en la (Figura 8). Sin embargo, se identificaron dos correlaciones positivas estadísticamente significativas ($p < 0,05$): una entre los genes *qnrB1* y *aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr* ($p = 0,34$), y otra entre *qnrB6* y *aac(6')-Ib* ($p = 0,32$). Estos hallazgos sugieren una asociación positiva entre los genes que codifican para las proteínas Qnr (*qnrB1* y *qnrB6*) y la enzima modificadora de aminoglucósidos y su variante, lo que podría indicar que dichos genes se encuentran localizados en un mismo elemento genético móvil, lo que deberá confirmarse mediante análisis experimentales.

Por otra parte, se obtuvo una correlación negativa estadísticamente significativa entre los genes *bla_{KPC}* y *bla_{NDM}* ($p = -0,76$), lo cual indica que cuando uno de estos genes está presente en alguno de los aislados evaluados, el otro no lo está, comportamiento evidenciado en otros estudios (Joel et al., 2024). No obstante, estos resultados se limitan al contexto del presente estudio, ya que diferentes investigaciones han documentado aislamientos de *Enterobacterales* productores de carbapenemasas que albergan simultáneamente *bla_{KPC}* y *bla_{NDM}*, aunque localizados en plataformas móviles distintas. En dichos estudios, los genes *bla_{KPC}* se han identificado en plásmidos de los tipos IncN, IncF e IncFIB, mientras que *bla_{NDM}* se ha asociado con plásmidos tipo IncX3, altamente conservados, lo cual podría explicar la exclusividad observada en nuestros resultados (Quesille-Villalobos et al., 2024).

Figura 8

Matriz de coeficiente de Phi para evaluar la relación entre cada determinante de resistencia PMQR y a carbapenémicos.



6 Conclusiones

En los 96 aislamientos de *K.pneumoniae* resistente o intermedio a al menos un antibiótico carbapenémico, se observó una frecuencia del 90,6% de PMQR, donde 87 de los aislados presentaron al menos un determinante de este tipo y de ellos el 87,5% también presentó al menos un gen

codificante para una carbapenemasa, lo que sugiere una alta frecuencia de coocurrencia de determinantes de resistencia que comprometen múltiples grupos antimicrobianos.

Dentro de los genes de tipo PMQR detectados, el gen *qnrB* se presentó con una frecuencia del 69,8%, seguido por *aac(6')-Ib-cr* con el 30,2% y *qnrC* con el 2,1%. No se detectaron los genes *qnrA*, *qnrD*, *qnrS*, *qnrVC1*, *qnrVC2* y *qepA* en ninguno de los aislamientos analizados.

Dentro de los alelos del gen *qnrB*, se identificaron *qnrB1* con una frecuencia del 56,2% y *qnrB6* con el 12,5%, uno de los alelos fue similar a *qnrB1* presentando una identidad menor del 100 % y fue denominado *qnrB1 like*, este alelo necesita mayores estudios para dilucidar si se trata de un nuevo alelo.

Se resalta el hallazgo del gen *qnrC* el cual se presentó en un 2,1% de los aislamientos y según nuestro conocimiento, este sería el primer reporte en el país y en Latinoamérica, lo que evidencia la presencia de nuevos elementos móviles o clones nuevos no endémicos de la región.

Se identificó la presencia de la enzima modificadora de aminoglucósidos y su variante *aac(6')-Ib-cr* en el 40,6% de los aislamientos.

En cuanto a la relación de los genes de tipo PMQR y los determinantes de resistencia a carbapenémicos se identificaron 27 combinaciones diferentes siendo la combinación *aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr + bla_{KPC} + qnrB1* la más frecuente, en un 27%, seguida de *aac(6')-Ib-cr + bla_{KPC}* con un 11,4% y *aac(6')-Ib-cr + bla_{KPC} + qnrB1* con el 8,3% .

Se destacan cuatro aislamientos, dos con la combinación *aac(6')-Ib + bla_{KPC} + qnrB1 + bla_{VIM}*, y dos con la siguiente combinación: *aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr + bla_{KPC} + qnrB1 + bla_{VIM}* y *aac(6')-Ib + aac(6')-Ib-cr + bla_{KPC} + qnrB1 + qnrC*, con cuatro o más determinantes que afectan

a al menos tres grupos de antibióticos y que adicionalmente presentan una serincarbapenemasa y una metalcarbapenemasa, lo que limita considerablemente el tratamiento.

En cuanto la relación estadística entre los genes de carbapenemasas y PMQR, la razón de prevalencia sugiere una posible asociación positiva entre ambos, sin embargo, no fue estadísticamente significativo debido a que el intervalo de confianza pasa por 1.

Finalmente, el coeficiente de Phi confirmó que la relación individual entre un determinante de resistencia a carbapenémicos y un PMQR es nula. Este coeficiente mostró que sí existe una relación positiva entre el alelo *qnrB1* junto con la combinación *aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr* y entre *qnrB6* junto con *aac(6')-Ib* de manera estadísticamente significativa, sugiriendo que cuando hay presencia de uno de estos genes por consiguiente debería encontrarse el otro. Además, también se evidenció una relación negativa entre KPC y NDM, siendo mutuamente excluyentes una de la otra.

7 Recomendaciones

A partir de los resultados obtenidos en este estudio, si bien se identificó una frecuencia considerable de determinantes de resistencia plasmídica a quinolonas (PMQR), no se evaluaron algunos genes relevantes como *qnrE* y *oqxAB*. Por lo tanto, se recomienda incluir estos determinantes en futuros análisis, con el fin de obtener un perfil más completo y detallado de la resistencia a quinolonas presente en los aislados de *K. pneumoniae*; adicionalmente, se recomienda realizar nuevamente la secuenciación para el aislamiento *qnrB1_like* con el propósito de confirmar que realmente se trata de un alelo del tipo *qnrB1*.

Se hace importante el realizar estudios de epidemiología molecular para detectar tempranamente la circulación de genes de resistencia emergentes como *qnrC* y la coexistencia de estos mecanismos, que dificultan los procesos terapéuticos.

En cuanto a la posible asociación entre los genes PMQR y las carbapenemasas, se observó una tendencia importante: la razón de prevalencia sugiere, que la presencia de un gen de carbapenemasa podría aumentar hasta 1.91 veces la probabilidad de encontrar un gen PMQR en el mismo aislado. Sin embargo, esta asociación no alcanzó significancia estadística (IC95% 0.48-7.66), lo cual limita la confirmación de dicha relación, así mismo, se hace importante el conocer los elementos móviles en los que se encuentran los genes para poder relacionarlos con mayor facilidad.

Para mejorar estos resultados, se sugiere ampliar los criterios de inclusión, incorporando tanto aislados sensibles como resistentes a los carbapenémicos. Esta modificación permitiría aumentar la variabilidad del conjunto de datos y facilitar comparaciones más robustas entre grupos. Asimismo, se recomienda incrementar el tamaño de la muestra, lo cual contribuiría a mejorar el poder estadístico del análisis y, potencialmente, a confirmar la tendencia observada con mayor solidez y significancia estadística.

Es importante resaltar que las recomendaciones aquí propuestas tienen como finalidad fortalecer la base estadística de estudios futuros. No obstante, el objetivo principal de este trabajo fue describir la presencia de genes PMQR y determinar cuáles de ellos se encontraban en conjunto con genes de resistencia a carbapenémicos en los aislados analizados. Los hallazgos obtenidos constituyen una base valiosa para estudios posteriores enfocados en el análisis de relaciones estadísticas y mecanismos de co-resistencia.

Referencias Bibliográficas

- Aguilar, G. R., Swetschinski, L. R., Weaver, N. D., Ikuta, K. S., Mestrovic, T., Gray, A. P., Chung, E., Wool, E. E., Han, C., Hayoon, A. G., Araki, D. T., Abdollahi, A., Abu-Zaid, A., Adnan, M., Agarwal, R., Dehkordi, J. A., Aravkin, A. Y., Areda, D., Azzam, A. Y., ... Naghavi, M. (2023). The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Regional Health - Americas*, 25, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100561>.
- Akya, A., Lorestani, R. C., Elahi, A., & Ghadiri, K. (2017). The impact of mutations in topoisomerase genes and the plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) determinants on the resistance to fluoroquinolones in *Klebsiella pneumoniae*. *Archives of Clinical Infectious Diseases*, 12(4). <https://doi.org/10.5812/archcid.57290>
- Alhazmi, W., Al-Jabri, A., & Al-Zahrani, I. (2022). The Molecular Characterization of Nosocomial Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Co-Harboring *bla_{NDM}* and *bla_{OXA-48}* in Jeddah. *Microbiology Research*, 13(4), 753–764. <https://doi.org/10.3390/MICROBIOLRES13040054/S1>
- American Chemical Society. (2023). Lugares emblemáticos en la historia de la química. <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/historiaquimica.html>

- Amin, M. B., Saha, S. R., Islam, M. R., Haider, S. M. A., Hossain, M. I., Chowdhury, A. S. M. H. K., Rousham, E. K., & Islam, M. A. (2021). High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) among *E. coli* from aquatic environments in Bangladesh. *PLoS ONE*, 16(12 December). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261970>
- Arenas, N. E., Melo, V. M., Arenas, N. E., & Melo, V. M. (2018). Producción pecuaria y emergencia de antibiótico resistencia en Colombia: Revisión sistemática. *Infectio*, 22(2), 110–119. <https://doi.org/10.22354/IN.V22I2.717>
- Azargun, R., Soroush Barhaghi, M. H., Samadi Kafil, H., Ahangar Oskouee, M., Sadeghi, V., Memar, M. Y., & Ghotaslou, R. (2019). Frequency of DNA gyrase and topoisomerase IV mutations and plasmid-mediated quinolone resistance genes among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from urinary tract infections in Azerbaijan, Iran. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 17, 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.11.003>
- Baggio, D., & Ananda-Rajah, M. R. (2021). Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. *Australian Prescriber*, 44(5), 161–164. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.035>.
- Baral, R., Tuladhar, R., Manandhar, S., Singh, A., & Sherchan, S. (2024). Detection of blaKPC gene among carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from different clinical specimens at tertiary care hospital of Nepal. *BMC Microbiology*, 24(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12866-024-03301-9/FIGURES/1>

- Bethesda. (2020). Fluoroquinolones. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547840/>
- Breilh, D., Texier-Maugein, J., Allaouchiche, B., Saux, M. C., & Boselli, E. (2013). Carbapenems. *Journal of Chemotherapy*, 25(1), 1–17. <https://doi.org/10.1179/1973947812Y.0000000032>
- Budia-Silva, M., Kostyanev, T., Ayala-Montaña, S., Bravo-Ferrer Acosta, J., Garcia-Castillo, M., Cantón, R., Goossens, H., Rodriguez-Baño, J., Grundmann, H., & Reuter, S. (2024). International and regional spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe. *Nature Communications* 2024 15:1, 15(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49349-z>
- Bush, N. G., Diez-Santos, I., Abbott, L. R., & Maxwell, A. (2020). Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules* (Basel, Switzerland), 25(23). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25235662>
- Candan, E. D., & Aksöz, N. (2015). *Klebsiella pneumoniae*: characteristics of carbapenem resistance and virulence factors. *Acta Biochimica Polonica*, 62(4), 867–874. https://doi.org/10.18388/ABP.2015_1148

Centers for Disease Control and Prevention. (2019). CRE Technical Information | CRE | HAI | CDC. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/technical-info.html#Definition>.

Clinica FOSCAL. (2014). Visita ministerial a la Clínica FOSCAL Internacional. <http://www.foscal.com.co/actualidad-foscal/visita-ministerial-foscalinternacional/>

Coulthurst, S. J., Barnard, A. M. L., & Salmond, G. P. C. (2005). Regulation and biosynthesis of carbapenem antibiotics in bacteria. *Nature Reviews Microbiology* 2005 3:4, 3(4), 295–306. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1128>

Cureño-Díaz, M. A., Plascencia-Nieto, E. S., Loyola-Cruz, M. Á., Cruz-Cruz, C., et al. (2024). *Gram-negative ESKAPE bacteria surveillance in COVID-19 pandemic exposes high-risk sequence types of Acinetobacter baumannii MDR in a tertiary care hospital*. *Pathogens*, 13(1), 50. <https://doi.org/10.3390/pathogens13010050>.

El-Gamal, M. I., Brahim, I., Hisham, N., Aladdin, R., Mohammed, H., & Bahaaeldin, A. (2017). Recent updates of carbapenem antibiotics. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 131, 185–195. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2017.03.022>

EUROPEAN CENTER FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. (2024). *Emergence of hypervirulent Klebsiella pneumoniae ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries, first update*. <https://doi.org/10.2900/993023>

- Fedorowicz, J., & Sączewski, J. (2018). Modifications of quinolones and fluoroquinolones: hybrid compounds and dual-action molecules. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly* 2018 149:7, 149(7), 1199–1245. <https://doi.org/10.1007/S00706-018-2215-X>
- Ferjani, S., Saidani, M., Amine, F. S., & Boutiba-Ben Boubaker, I. (2015). Prevalence and Characterization of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes in Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in a Tunisian Hospital. *Microbial Drug Resistance*, 21(2), 158–166. <https://doi.org/10.1089/MDR.2014.0053>,
- Frost, L. S., Leplae, R., Summers, A. O., & Toussaint, A. (2005). Mobile genetic elements: the agents of open source evolution. *Nature Reviews Microbiology* 2005 3:9, 3(9), 722–732. <https://doi.org/10.1038/NRMICRO1235>
- Geetha, P. V., Aishwarya, K. V. L., Mariappan, S., & Sekar, U. (2020a). Fluoroquinolone Resistance in Clinical Isolates of *Klebsiella Pneumoniae*. *Journal of Laboratory Physicians*, 12(2), 121. <https://doi.org/10.1055/S-0040-1716478>.
- Guacho, C. C., Martínez, N. G., Vizquete, E. G. V., & Asensi, M. D. (2024). The first report of the qnrB19 and aac(6')-Ib-cr in isolates uropathogenic *Escherichia coli* ciprofloxacin-resistant

- in Ecuador. *Interamerican Journal of Health Sciences*, 4, 179–179.
<https://doi.org/10.59471/IJHSC2024179>
- Hennart, M., Panunzi, L. G., Rodrigues, C., Gaday, Q., Baines, S. L., Barros-Pinkelnic, M., Carmi-Leroy, A., Dazas, M., Wehenkel, A. M., Didelot, X., Toubiana, J., Badell, E., & Brisse, S. (2020). Population genomics and antimicrobial resistance in *Corynebacterium diphtheriae*. *Genome Medicine*, 12(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/S13073-020-00805-7/FIGURES/7>
- Hernández Páez, A. (2023). Análisis genómico comparativo de aislamientos clínicos de *Klebsiella pneumoniae* productores de Carbapenemasas en pacientes con y sin SARS-CoV2 de la ciudad de Bogotá durante el periodo de pandemia.
- Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2015). Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354(1), 12–31.
<https://doi.org/10.1111/NYAS.12830>
- Huemer, M., Mairpady Shambat, S., Brugger, S. D., & Zinkernagel, A. S. (2020). Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Reports*, 21(12). <https://doi.org/10.15252/EMBR.202051034>
- Hutchings, M., Truman, A., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72–80. <https://doi.org/10.1016/J.MIB.2019.10.008>

Instituto Colombiano Agropecuario (ICA). (2020). Debemos ser responsables en el uso de los antibióticos en los animales para no generar resistencia: ICA. <https://www.ica.gov.co/noticias/ica-uso-responsables-antibioticos>

Instituto Nacional de Salud INS. (2022). Comportamiento de las infecciones asociadas a la atención en salud en Colombia. Boletín Epidemiológico Semanal, 1–28. https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/BoletinEpidemiologico/2022_Boletin_epidemiologico_semana_9.pdf

Jana, B., Cain, A. K., Doerrler, W. T., Boinett, C. J., Fookes, M. C., Parkhill, J., & Guardabassi, L. (2017). The secondary resistome of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Scientific Reports* 2017 7:1, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/SREP42483>

Joel, E. O., Akinlabi, O. C., Olaposi, A. V., Olowomofe, T. O., & Adekanmbi, A. O. (2024). High carriage of plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) genes by ESBL-producing and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* recovered from animal waste dumps. *Molecular Biology Reports*, 51(1). <https://doi.org/10.1007/S11033-024-09228-8>,

Kadry, A. A., El-Antrawy, M. A., & El-Ganiny, A. M. (2024). Investigation of plasmid-mediated quinolone resistance among extended-spectrum β -lactamase isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae*. *The Journal of Antibiotics* 2024 77:11, 77(11), 768–777. <https://doi.org/10.1038/S41429-024-00761-Z>

Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_349_15

- Kareem, S. M., Al-Kadmy, I. M. S., Kazaal, S. S., Ali, A. N. M., Aziz, S. N., Makharita, R. R., Algammal, A. M., Al-Rejaie, S., Behl, T., Batiha, G. E. S., ElMokhtar, M. A., & Hetta, H. F. (2021). Detection of gyra and parc mutations and prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in *Klebsiella pneumoniae*. *Infection and Drug Resistance*, 14, 555–563. <https://doi.org/10.2147/IDR.S275852>
- Keeley, A. J., Hammersley, D., & Dhamrait, S. S. (2018). A case of myopericarditis caused by *Neisseria meningitidis* W135 serogroup with protracted inflammatory syndrome. *Clinical Medicine*, 18(3), 253. <https://doi.org/10.7861/CLINMEDICINE.18-3-253>
- Kim, D.-W., & Cha, C.-J. (2021). Antibiotic resistome from the One-Health perspective: Understanding and controlling antimicrobial resistance transmission. *Experimental & Molecular Medicine*, 53(3), 301–309. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00569-z>.
- Kuo, P. Y., Lin, W. H., Tang, S. F., Cheng, Y. Y., Bregente, C. J. B., Thi Thuy Duong, T., Wang, M. C., Teng, C. H., Hsieh, Y. H., Tsai, P. F., Li, Y. C., & Kao, C. Y. (2024). A longitudinal epidemiology study of fluoroquinolone-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* reveals an increasing prevalence of qnrB and qnrS in Taiwan. *Journal of Infection and Public Health*, 17(3), 457–463. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.01.005>
- Kutlu, H. H., Dolapçı, İ., Avcı, M., & Tekeli, A. (2023). The emergence of *Klebsiella pneumoniae* sequence type 395 non-susceptible to carbapenems and colistin from Turkey. *Indian Journal*

of Medical Microbiology, 46, 100419. <https://doi.org/10.1016/J.IJMMB.2023.100419>

Laboratorio Higuera Escalante. (n.d.). Quienes somos. Retrieved October 1, 2023, from <https://www.higueraescalante.com/sedes>.

Laboratory Standards Institute antimicrobial susceptibility testing. (2019). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testig. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_300418.

Lan, P., Jiang, Y., Zhou, J., & Yu, Y. (2021). A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 25, 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.020>

Lei, T. yu, Liao, B. bin, Yang, L. R., Wang, Y., & Chen, X. bing. (2024). Hypervirulent and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A global public health threat. *Microbiological Research*, 288, 127839. <https://doi.org/10.1016/J.MICRES.2024.127839>

Li, Y., Kumar, S., Zhang, L., & Wu, H. (2022). *Klebsiella pneumoniae* and Its Antibiotic Resistance: A Bibliometric Analysis. *BioMed Research International*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/1668789>.

López Velandia, D. P., Torres Caycedo, M. I., & Prada Quiroga, C. F. (2016). Genes de resistencia en bacilos Gram negativos: Impacto en la salud pública en Colombia. *Universidad y Salud*, 18(1), 190–202. <https://doi.org/10.22267/rus.161801.30>

Lydersen, S., & Laake, P. (2003). Power comparison of two-sided exact tests for association in 2 × 2 contingency tables using standard, mid p, and randomized test versions. *Statistics in Medicine*, 22(24), 3859–3871. <https://doi.org/10.1002/SIM.1671>,

Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., & Biondo, C. (2021). Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens. *Pathogens*, 10(10), 1310. <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS10101310/S1>

Martin, R. M., & Bachman, M. A. (2018). Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8(JAN). <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2018.00004>.

Masalane, N. S., Bester, L. A., Ismail, A., Essack, S. Y., & Mbanga, J. (2025). Drug resistant *Klebsiella pneumoniae* from patients and hospital effluent: a correlation? *BMC Microbiology*, 25(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/S12866-025-03987-5/FIGURES/2>

Mataseje, L. F., Chen, L., Peirano, G., Fakhruddin, K., Kreiswith, B., Mulvey, M., & Pitout, J. D. (2022). *Klebsiella pneumoniae* ST147: and then there were three carbapenemases.

European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 41(12), 1467–1472.

<https://doi.org/10.1007/s10096-022-04514-4>

Meini, M. R., Llarrull, L. I., & Vila, A. J. (2014). Evolution of Metallo- β -lactamases: Trends Revealed by Natural Diversity and in vitro Evolution. *Antibiotics*, 3(3), 285. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS3030285>

Meng, X., Yang, J., Duan, J., Liu, S., Huang, X., Wen, X., Huang, X., Fu, C., Li, J., Dou, Q., Liu, Y., Wang, J., Yan, Q., Zou, M., Liu, W., Peng, Z., Chen, L., Li, C., & Wu, A. (2019). Assessing Molecular Epidemiology of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP) with MLST and MALDI-TOF in Central China. *Scientific Reports*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/S41598-018-38295-8>;SUBJMETA=174,478,692,700;KWRD=EPIDEMIOLOGY,HEALTH+CARE

Ministerio de Salud y Protección Social. (2018). PLAN NACIONAL DE RESPUESTA A LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS.

Mohr, K. I. (2016). History of Antibiotics Research. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 398, 237–272. https://doi.org/10.1007/82_2016_499

Mojica, M. F., Rossi, M. A., Vila, A. J., & Bonomo, R. A. (2021). The urgent need for metallo- β -lactamase inhibitors: an unattended global threat. *The Lancet. Infectious Diseases*, 22(1), e28.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30868-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30868-9)

Morales, L., Cobo, A., Frías, M. P., Gálvez, A., & Ortega, E. (2024). The Prevalence of Antibiotic Resistance Phenotypes and Genotypes in Multidrug-Resistant Bacterial Isolates from the Academic Hospital of Jaén, Spain. *Antibiotics* 2024, Vol. 13, Page 429, 13(5), 429.

<https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS13050429>

Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., ... Naghavi, M. (2022a). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).

Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., ... Naghavi, M. (2022b). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet (London, England)*, 399(10325), 629.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).

Navon-Venezia, S., Kondratyeva, K., & Carattoli, A. (2017). *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 252–275. <https://doi.org/10.1093/FEMSRE/FUX013>.

NCBI. (2025). Reference Gene Catalog - Pathogen Detection. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/refgene/#gene_family:qnrS

Nicolau, D. P. (2008). Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9(1), 23–37. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.1.23>

Organización Mundial de la Salud. (2021, November 17). Resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance>

Pan American Health Organization. (2021). Antimicrobial Resistance - PAHO/WHO. <https://www.paho.org/en/topics/antimicrobial-resistance>

Pham, T. D. M., Ziora, Z. M., & Blaskovich, M. A. T. (2019). Quinolone antibiotics. *MedChemComm*, 10(10), 1719–1739. <https://doi.org/10.1039/C9MD00120D>

Park, C. H., Robicsek, A., Jacoby, G. A., Sahm, D., & Hooper, D. C. (2006). Prevalence in the United States of *aac(6')-Ib-cr* encoding a ciprofloxacin-modifying enzyme. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(11), 3953–3955. <https://doi.org/10.1128/AAC.00915-06>

- Pasom, W., Chanawong, A., Lulitanond, A., Wilailuckana, C., Kenprom, S., & Puang-Ngern, P. (2013). Plasmid-mediated quinolone resistance genes, aac(6')-Ib-cr, qnrS, qnrB, and qnrA, in urinary isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a teaching hospital, Thailand. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 66(5), 428–432. <https://doi.org/10.7883/YOKEN.66.428>,
- Pudpong, K., Pattharachayakul, S., Santimaleeworagun, W., Nwabor, O. F., Laohaprerthisan, V., Hortiwakul, T., Charernmak, B., & Chusri, S. (2022). Association Between Types of Carbapenemase and Clinical Outcomes of Infection Due to Carbapenem Resistance Enterobacterales. *Infection and Drug Resistance*, 15, 3025–3037. <https://doi.org/10.2147/IDR.S363588>.
- Queenan, A. M., & Bush, K. (2007). Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(3), 440–458. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-07>
- Quesille-Villalobos, A. M., Solar, C., Martínez, J. R. W., Rivas, L., Quiroz, V., González, A. M., Riquelme-Neira, R., Ugalde, J. A., Peters, A., Ortega-Recalde, O., Araos, R., García, P., Lebreton, F., Munita, J. M., & Diaz, L. (2024). Multispecies emergence of dual blaKPC/NDM carbapenemase-producing Enterobacterales recovered from invasive infections in Chile. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 69(1), e01205-24. <https://doi.org/10.1128/AAC.01205-24>

- Rigatou, A., Afolayan, A. O., Tatsi, E. B., Deliolanis, I., Michos, A., Reuter, S., & Daikos, G. L. (2025). Double carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* blood isolates: dissemination in a single medical center via multiple plasmids and a variety of highly efficient clones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 69(3). <https://doi.org/10.1128/AAC.01462-24>,
- Rincon, G., Gutkind, G., & Di Conza, J. (2015). Genes de Resistencia a Quinolonas De Localización Plasmídica en Enterobacteriaceae.
- Romero Thomas, G., Corso, A., Pasterán, F., Shal, J., Sosa, A., Pillonetto, M., Tigulini de Souza Peral, R., Hormazábal, J. C., Araya, P., Saavedra, S. Y., Ovalle, M. V., Jiménez Pearson, M. A., Chanto Chacón, G., Carbon, E., Mazariegos Herrera, C. J., González Velásquez, S. del C., Satán-Salazar, C., Villavicencio, F., Touchet, N. M., ... Melano, R. G. (2022). Increased Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales Bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 Pandemic - Volume 28, Number 11—November 2022 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Emerging Infectious Diseases*, 28(11), E1–E8. <https://doi.org/10.3201/EID2811.220415>
- Sani, G. S., Ghane, M., & Babaeekhou, L. (2023). Fluoroquinolone-resistance mechanisms and molecular epidemiology of ciprofloxacin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Iran. *Folia Microbiologica*, 68(4), 633–644. <https://doi.org/10.1007/S12223-023-01042-2>,

Santajit, S., & Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Research International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>

Santander, I. in. (2023.). Invest in Santander - Datos del Departamento de Santander. Retrieved March 25, 2023, from <https://www.investinsantander.co/razones-para-invertir-/datos-generales-del-departamento-de-santander/>

Schober, P., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. *Anesthesia and Analgesia*, 126(5), 1763–1768. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>,

Secretaria de Salud y Ambiente. (2023). Infecciones Asociadas a dispositivos. UCI Bucaramnaga. <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNTJiNTUzNzMtMmZkMC00YmE5LWJmNzQtYThlNzkyYjFIZDEyIiwidCI6Ijc4NjgzZmYyLTBjMjAtNGJkYS1iYzcyLWQ0YjJhODdmMmE2YSIsImMiOiR9>

Smith, W. P. J., Wucher, B. R., Nadell, C. D., & Foster, K. R. (2023). Bacterial defences: mechanisms, evolution and antimicrobial resistance. *Nature Reviews Microbiology*. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00877-3>

Swedan, S., Alabdallah, E. A., & Ababneh, Q. (2023). Resistance to aminoglycoside and quinolone drugs among *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates from northern Jordan. *Heliyon*, 10(1).

<https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2023.E23368>

Tang, K., & Zhao, H. (2023). Quinolone Antibiotics: Resistance and Therapy. *Infection and Drug Resistance*, 16(February), 811–820. <https://doi.org/10.2147/IDR.S401663>

Tasanapak, K., Kucharoenphaibul, S., Wongwigkarn, J., Sitthisak, S., Thummeepak, R., Chaibenjawong, P., Chatdumrong, W., & Nimanussornkul, K. (2023). Prevalence and virulence genes of *Staphylococcus aureus* from food contact surfaces in Thai restaurants. *PeerJ*, 11, 1–15. <https://doi.org/10.7717/peerj.15824>

Vannice, K., Benoliel, E., Kauber, K., Brostrom-Smith, C., Montgomery, P., Kay, M., Walters, M., Tran, M., D'Angeli, M., & Duchin, J. (2019). Notes from the Field: Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolate with Three Carbapenem Resistance Genes Associated with Urology Procedures — King County, Washington, 2018. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(30), 667–668. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM6830A4>

Vergara, E. P. (2020). Comportamiento clínico - microbiológico y dinámicas moleculares en infecciones por clones de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos portadores del gen blaKPC en el período post-endémico en pacientes atendidos en una institución de salud de cua. Universidad Nacional de Colombia.

Virolle, C., Goldlust, K., Djermoun, S., Bigot, S., & Lesterlin, C. (2020). Plasmid Transfer by Conjugation in Gram-Negative Bacteria: From the Cellular to the Community Level. *Genes*, 11(11), 1–33. <https://doi.org/10.3390/GENES11111239>

- Wang, C., Yin, M., Zhang, X., Guo, Q., & Wang, M. (2021). Identification of qnrE3 and qnrE4, new transferable quinolone resistance qnrE family genes originating from enterobacter mori and enterobacter asburiae, respectively. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(8), 4–11. <https://doi.org/10.1128/AAC.00456-21>
- Wang, G., Zhao, G., Chao, X., Xie, L., & Wang, H. (2020). The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17), 1– 17. <https://doi.org/10.3390/IJERPH17176278>.
- World Health Organization. (2021). Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- World Health Organization. (2025). Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). Antibiotic use data for 2022. *World Health Organization*. <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>
- World Health Organization. (2022). Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022. In *Braz Dent J.* (Vol. 33, Issue 1).
- Wu, K. J. Y., Tresco, B. I. C., Ramkissoon, A., Aleksandrova, E. V., Syroegin, E. A., See, D. N. Y., Liow, P., Dittmore, G. A., Yu, M., Testolin, G., Mitcheltree, M. J., Liu, R. Y., Svetlov, M. S., Polikanov, Y. S., & Myers, A. G. (2024). An antibiotic preorganized for ribosomal

binding overcomes antimicrobial resistance. *Science*, 383(6684), 721–726.

https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ADK8013/SUPPL_FILE/SCIENCE.ADK8013_MDAR_REPRODUCIBILITY_CHECKLIST.PDF

Wyres, K. L., & Holt, K. E. (2016). *Klebsiella pneumoniae* Population Genomics and Antimicrobial-Resistant Clones. *Trends in Microbiology*, 24(12), 944–956. <https://doi.org/10.1016/J.TIM.2016.09.007>

Wyres, K. L., Lam, M. M. C., & Holt, K. E. (2020). Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nature Reviews Microbiology* 2020 18:6, 18(6), 344– 359. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0315-1>

Xiong, Y., Zhang, C., Gao, W., Ma, Y., Zhang, Q., Han, Y., Jiang, S., Zhao, Z., Wang, J., & Chen, Y. (2021). Genetic diversity and co-prevalence of ESBLs and PMQR genes among plasmid-mediated AmpC β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates causing urinary tract infection. *Journal of Antibiotics*, 74(6), 397–406. [https://doi.org/10.1038/S41429-021-00413-](https://doi.org/10.1038/S41429-021-00413-6)

6;TECHMETA=22,23,38,45,77;SUBJMETA=107,1434,22,326,631;KWRD=ANTIMICROBIAL+RESISTANCE,CLINICAL+MICROBIOLOGY

Yan, L., Liu, D., Wang, X. H., Wang, Y., Zhang, B., Wang, M., & Xu, H. (2017). Bacterial plasmid-mediated quinolone resistance genes in aquatic environments in China. *Scientific Reports*, 7, 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep40610>.

Yassine, I., Rafei, R., Osman, M., Mallat, H., Dabboussi, F., & Hamze, M. (2019). Plasmid-mediated quinolone resistance : Mechanisms , detection , and epidemiology in the Arab countries. *Infection, Genetics and Evolution*, 76(July), 104020. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.104020>.

Yuan P-B, Dai L-T, Zhang Q-K, Zhong Y-X, Liu W-T, Yang L, Chen D-Q. (2024). Global emergence of double and multi-carbapenemase producing organisms: epidemiology, clinical significance, and evolutionary benefits on antimicrobial resistance and virulence. *Microbiol Spectr*. 2024 Jul 2;12(7):e0000824. doi: 10.1128/spectrum.00008-24. Epub 2024 Jun 11. PMID: 38860788; PMCID: PMC11218513.

Zeng, L., Zhang, J., Li, C., Fu, Y., Zhao, Y., & Wang, Y. (2020). The determination of *gyrA* and *parC* mutations and the prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* ST11 and ST76 strains isolated from patients in Heilongjiang Province , China. *Infection, Genetics and Evolution*, 82(January), 104319. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104319>.

Zikibayeva, K. B., Svanbayev, A. A., Akhmetsadykov, N. N., Kudaibergenova, K. N., Akhmetsadykova, S. N., Nurolda, E. N., & Kydyrmanov, A. I. (2024). Epidemiological investigation of poultry infectious in Kazakhstan (2021–2024). *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1520606. <https://doi.org/10.3389/FVETS.2024.1520606/BIBTEX>

Zhan, Q., Xu, Y., Wang, B., Yu, J., Shen, X., Liu, L., Cao, X., Guo, Y., & Yu, F. (2021).

Distribution of fluoroquinolone resistance determinants in Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates associated with bloodstream infections in China.

BMC Microbiology, 21(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02238-7>.

Apéndices

Apéndice A

Condiciones de PCR y RFLP utilizadas en el desarrollo de este trabajo de grado.

| <i>qnrA</i> | | |
|-------------------------|-------------------------|---------|
| Reactivos | Concentración | Volumen |
| 10X Taq Buffer KCL | 1X | 2,5µL |
| dNTPs | 10µM Mix | 1,5µL |
| Oligo forward | 10µM | 1µL |
| Oligo reverse | 10µM | 1µL |
| MgCl ₂ | 2mM | 1,5µL |
| Taq DNA polimerasa | 1U | 0,2µL |
| ADN | 200-500ng/mL | 1µL |
| Agua libre de nucleasas | Para un volumen de 25µL | |

| Condiciones de ciclado: <i>qnrA</i> | | | |
|-------------------------------------|---------|--------|--------|
| Pasos | Temp °C | Tiempo | Ciclos |
| Denaturación | 95 | 5 min | 1 |
| Ciclos de amplificación | 95 | 45 seg | 35 |
| | 54 | 45 seg | |
| | 72 | 45 seg | |
| Extensión final | 72 | 10 min | 1 |
| Conservación | 16 | ∞ | 1 |

| <i>qnrB</i> central | | |
|-------------------------|-------------------------|---------|
| Reactivos | Concentración | Volumen |
| 10X Taq Buffer KCL | 1X | 2,5µL |
| dNTPs | 10µM Mix | 2,5µL |
| Oligo forward | 10µM | 0,8µL |
| Oligo reverse | 10µM | 0,8µL |
| MgCl ₂ | 2mM | 2µL |
| Taq DNA polimerasa | 1U | 0,2µL |
| ADN | 200-500ng/mL | 1µL |
| Agua libre de nucleasas | Para un volumen de 25µL | |

| Condiciones de ciclado: <i>qnrB</i> | | | |
|--|----------------|---------------|---------------|
| Pasos | Temp °C | Tiempo | Ciclos |
| Denaturación | 95 | 5 min | 1 |
| Ciclos de amplificación | 94 | 45 seg | 35 |
| | 55 | 45 seg | |
| | 72 | 45 seg | |
| Extensión final | 72 | 10 min | 1 |
| Conservación | 16 | ∞ | 1 |

| <i>qnrB</i> corto | | |
|--------------------------------|-------------------------|----------------|
| Reactivos | Concentración | Volumen |
| 10X Taq Buffer KCL | 1X | 2,5µL |
| dNTPs | 10µM Mix | 1µL |
| Oligo forward | 10µM | 0,7µL |
| Oligo reverse | 10µM | 0,7µL |
| MgCl₂ | 2mM | 2µL |
| Taq DNA polimerasa | 1,25U | 0,25µL |
| ADN | 200-500ng/mL | 1µL |
| Agua libre de nucleasas | Para un volumen de 25µL | |

| Condiciones de ciclado: <i>qnrB</i> corto | | | |
|--|----------------|---------------|---------------|
| Pasos | Temp °C | Tiempo | Ciclos |
| Denaturación | 95 | 5 min | 1 |
| Ciclos de amplificación | 94 | 45 seg | 35 |
| | 51 | 45 seg | |
| | 72 | 45 seg | |
| Extensión final | 72 | 10 min | 1 |
| Conservación | 16 | ∞ | 1 |

***qnrB* largo**

| Reactivos | Concentración | Volumen |
|-------------------------|-------------------------|---------|
| 10X Taq Buffer KCL | 1X | 2,5µL |
| dNTPs | 10µM Mix | 1µL |
| Oligo forward | 10µM | 2,5µL |
| Oligo reverse | 10µM | 2,5µL |
| MgCl ₂ | 2mM | 2µL |
| Taq DNA polimerasa | 1,25U | 0,25µL |
| ADN | 200-500ng/mL | 1µL |
| Agua libre de nucleasas | Para un volumen de 25µL | |

Condiciones de ciclado: *qnrB* largo

| Pasos | Temp °C | Tiempo | Ciclos |
|-------------------------|---------|--------|--------|
| Denaturación | 95 | 5 min | 1 |
| Ciclos de amplificación | 94 | 45 seg | 35 |
| | 54 | 45 seg | |
| | 72 | 45 seg | |
| Extensión final | 72 | 10 min | 1 |
| Conservación | 16 | ∞ | 1 |

qnrC

| Reactivos | Concentración | Volumen |
|-------------------------|-------------------------|---------|
| 10X Taq Buffer KCL | 1X | 2,5µL |
| dNTPs | 10µM Mix | 1µL |
| Oligo forward | 10µM | 1µL |
| Oligo reverse | 10µM | 1µL |
| MgCl ₂ | 2mM | 2µL |
| Taq DNA polimerasa | 1U | 0,2µL |
| ADN | 200-500ng/mL | 1µL |
| Agua libre de nucleasas | Para un volumen de 25µL | |

| Condiciones de ciclado: <i>qnrC</i> | | | |
|--|----------------|---------------|---------------|
| Pasos | Temp °C | Tiempo | Ciclos |
| Denaturación | 95 | 5 min | 1 |
| Ciclos de amplificación | 95 | 45 seg | 35 |
| | 50 | 45 seg | |
| | 72 | 45 seg | |
| Extensión final | 72 | 10 min | 1 |
| Conservación | 16 | ∞ | 1 |

| <i>qnrD</i> | | |
|--|-------------------------|----------------|
| Reactivos | Concentración | Volumen |
| Buffer (NH₄)₂SO₄ | 1X | 2,5μL |
| dNTPs | 10μM Mix | 1μL |
| Oligo forward | 10μM | 2μL |
| Oligo reverse | 10μM | 2μL |
| MgCl₂ | 2mM | 2μL |
| Taq DNA polimerasa | 1U | 0,2μL |
| ADN | 200-500ng/mL | 1μL |
| Agua libre de nucleasas | Para un volumen de 25μL | |

| Condiciones de ciclado: <i>qnrD</i> | | | |
|--|----------------|---------------|---------------|
| Pasos | Temp °C | Tiempo | Ciclos |
| Denaturación | 95 | 5 min | 1 |
| Ciclos de amplificación | 95 | 45 seg | 35 |
| | 55 | 45 seg | |
| | 72 | 45 seg | |
| Extensión final | 72 | 10 min | 1 |
| Conservación | 16 | ∞ | 1 |

| <i>qnrS</i> | | |
|-------------------------|-------------------------|---------|
| Reactivos | Concentración | Volumen |
| 10X Taq Buffer KCL | 1X | 2,5µL |
| dNTPs | 10µM Mix | 1,5µL |
| Oligo forward | 10µM | 1µL |
| Oligo reverse | 10µM | 1µL |
| MgCl ₂ | 2mM | 1,5µL |
| Taq DNA polimerasa | 1U | 0,2µL |
| ADN | 200-500ng/mL | 1µL |
| Agua libre de nucleasas | Para un volumen de 25µL | |

| Condiciones de ciclado: <i>qnrS</i> | | | |
|-------------------------------------|---------|--------|--------|
| Pasos | Temp °C | Tiempo | Ciclos |
| Denaturación | 95 | 5 min | 1 |
| Ciclos de amplificación | 95 | 45 seg | 35 |
| | 54 | 45 seg | |
| | 72 | 45 seg | |
| Extensión final | 72 | 10 min | 1 |
| Conservación | 16 | ∞ | 1 |

| <i>qnrVC1/VC2</i> | | |
|-------------------------|-------------------------|---------|
| Reactivos | Concentración | Volumen |
| 10X Taq Buffer KCL | 1X | 2,5µL |
| dNTPs | 10µM Mix | 1µL |
| Oligo forward | 10µM | 2µL |
| Oligo reverse | 10µM | 2µL |
| MgCl ₂ | 2mM | 2,5µL |
| Taq DNA polimerasa | 1U | 0,2µL |
| ADN | 200-500ng/mL | 1µL |
| Agua libre de nucleasas | Para un volumen de 25µL | |

| Condiciones de ciclado: <i>qnrVC1/VC2</i> | | | |
|--|----------------|---------------|---------------|
| Pasos | Temp °C | Tiempo | Ciclos |
| Denaturación | 95 | 5 min | 1 |
| Ciclos de amplificación | 94 | 45 seg | 35 |
| | 45 | 45 seg | |
| | 72 | 45 seg | |
| Extensión final | 72 | 10 min | 1 |
| Conservación | 16 | ∞ | 1 |

qepA

| Reactivos | Concentración | Volumen |
|--|-------------------------|----------------|
| Buffer (NH₄)₂SO₄ | 1X | 2,5μL |
| dNTPs | 10μM Mix | 1μL |
| Oligo forward | 10μM | 2,5μL |
| Oligo reverse | 10μM | 2,5μL |
| MgCl₂ | 2mM | 2μL |
| Taq DNA polimerasa | 1,25U | 0,25μL |
| ADN | 200-500ng/mL | 1μL |
| Agua libre de nucleasas | Para un volumen de 25μL | |

| Condiciones de ciclado: <i>qepA</i> | | | |
|--|----------------|---------------|---------------|
| Pasos | Temp °C | Tiempo | Ciclos |
| Denaturación | 97 | 10 min | 1 |
| Ciclos de amplificación | 96 | 1 min 15 seg | 35 |
| | 63 | 45 seg | |
| | 72 | 45 seg | |
| Extensión final | 72 | 10 min | 1 |
| Conservación | 16 | ∞ | 1 |

| <i>aac6'-Ib</i> | | |
|-------------------------|-------------------------|---------|
| Reactivos | Concentración | Volumen |
| 10X Taq Buffer KCL | 1X | 2,5µL |
| dNTPs | 10µM Mix | 1µL |
| Oligo forward | 10µM | 2,5µL |
| Oligo reverse | 10µM | 2,5µL |
| MgCl ₂ | 2mM | 2µL |
| Taq DNA polimerasa* | 1,25U | 0,25µL |
| ADN | 200-500ng/mL | 1µL |
| Agua libre de nucleasas | Para un volumen de 25µL | |

* Agregar Taq polimerasa a cada vial antes de cumplir los 10 min de la denaturación (Hot Start).

| Condiciones de ciclado: <i>aac(6')-Ib</i> | | | |
|---|---------|--------|--------|
| Pasos | Temp °C | Tiempo | Ciclos |
| Denaturación | 94 | 10 min | 1 |
| Ciclos de amplificación | 94 | 45 seg | 35 |
| | 60 | 45 seg | |
| | 72 | 45 seg | |
| Extensión final | 72 | 10 min | 1 |
| Conservación | 16 | ∞ | 1 |

RFLP *aac6'-Ib-cr*



| Reactivos | Volumen |
|-------------------------|---------|
| 10X NEBuffer | 1µL |
| BtsCI | 0,5µL |
| ADN | 5µL |
| Agua libre de nucleasas | 9µL |

Se lleva a baño de maría a 50°C por 30 minutos. Los productos positivos para *aac6'-Ib-cr* se corren nuevamente en gel de agarosa al 2%. Un resultado positivo evidencia dos bandas (270 y 207 pb) en la electroforesis.

Nota: Todos los reactivos utilizados provienen de la casa comercial New England BioLabs.

Apéndice B

Autorización del Laboratorio Clínico Higuera Escalante & Cía para el uso de los aislamientos.

Floriablanca, 23 de febrero de 2021

Señores:
Comité de Ética en investigación científica
 Universidad Industrial de Santander

Asunto: Autorización para el manejo de aislamientos durante el desarrollo del proyecto titulado "Evaluación de la concordancia entre dos métodos microbiológicos y una técnica molecular para la detección de carbapenemasas en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos" y proyectos futuros relacionados.

Respetados miembros del Comité,

La Unidad de Investigaciones de Higuera Escalante, el Grupo de Investigaciones en Laboratorio Clínico y Banco de Sangre Higuera Escalante y el Comité Técnico Científico mediante acta CTC-HE 009-2020 del 31 de agosto de 2020 han dado autorización para el manejo de aislamientos durante el desarrollo del proyecto titulado "Evaluación de la concordancia entre dos métodos microbiológicos y una técnica molecular para la detección de carbapenemasas en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos" desarrollado por la Estudiante Natalia Elisa Aldana Lozano y durante el desarrollo de proyectos futuros relacionados. El manejo y manipulación de los aislamientos se realizará aplicando los protocolos de Bioseguridad y procesamiento establecidos por el servicio de Microbiología de Higuera Escalante y la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

PBX: 6787870 www.higueraescalante.com

VIP, Carlos Ardila Lülle
 Torre B piso 4 Módulo 39
 Floriablanca

Sede Cabecera
 Cl 48 N° 32-35
 Bucaramanga

Fiscal Internacional
 Piso 0 Módulo 10
 Floriablanca

Apéndice C

Alineamiento de secuencias realizado en la plataforma BLAST/NCBI para el aislado Kp58.

> qnrB1_Consensus

```
TACTGTATAAAAAACAGGTACAAATATGGCTCTGGCACTCGTTGGCGAAAAAATTG
ACAGAAACCGTTTCACCGGTGAGAAAATTGAAAATAGTACATTTTTTAACTGTGATT
TTTCAGGTGCCGACCTGAGCGGCACTGAATTTATCGGCTGTCAGTTCTATGATCGTG
AAAGCCAGAAAGGGTGCATTTTAGTCGTGCGATGCTGAAAGATGCCATTTTTAAA
AGCTGTGATTTATCCATGGCGGATTTTCGCAATTCCAGTGCGCTGGGCATTGAAATT
CGCCACTGCCGCGCACAGGCGCAGATTTCCGCGGCGCAAGCTTTATGAATATGATC
ACCACGCGCACCTGGTTTTGTAGCGCATATATCACGAATACCAATCTAAGCTACGCC
AATTTTTCGAAAGTCGTGTTGGAAAAGTGTGAGCTGTGGGAAAACCGTTGGATAGGT
GCCCAGGTACTGGGCGCGACGTTTCAGTGGTTCAGATCTCTCCGGCGGCGAGTTTTCG
ACTTTCGACTGGCGAGCAGAACTTTCACACATTGCGATCTGACCAATTCGGAGTTG
GGTGACTTAGATATTCGGGGCGTTGATTTACAAGGCGTTAAGTTGGACAACTACCAG
GCATCGTTGCTCATGGAGCGACTTGGCATCGCGGGTG
```

| select all 100 sequences selected | | GenBank | Graphics | Distance tree of results | MSA Viewer | | | |
|---|---------------------------------------|-----------|-------------|--------------------------|------------|------------|----------|----------------------------|
| Description | Scientific Name | Max Score | Total Score | Query Cover | E value | Per. Ident | Acc. Len | Accession |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae isolate 405 genome assembly plasmid_P1 | Klebsiella pneumoniae | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 194000 | OJ849227.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae strain UHD-56_PH plasmid pESBL-PH-56 complete sequence | Klebsiella pneumoniae | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 247173 | CP121146.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae strain CS00491 plasmid p1_CS00491 complete sequence | Klebsiella pneumoniae | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 181271 | CP126059.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae strain Zagreb002 genome assembly plasmid_3 | Klebsiella pneumoniae | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 192631 | OZ111514.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae isolate 307 genome assembly plasmid_P1 | Klebsiella pneumoniae | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 187217 | OJ968351.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae isolate 307 genome assembly plasmid_P2 | Klebsiella pneumoniae | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 238024 | OX030720.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae strain UHD-49_PH plasmid pESBL-PH-49 complete sequence | Klebsiella pneumoniae | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 247178 | CP121130.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae strain GN4144 plasmid pGN4144-1 complete sequence | Klebsiella pneumoniae | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 233015 | CP142064.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae strain ENT1988 plasmid pMDR complete sequence | Klebsiella pneumoniae | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 108694 | CP061352.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae strain VHVKP13 plasmid unnamed1 complete sequence | Klebsiella pneumoniae | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 233890 | CP184384.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae strain aKP_NORM_URN_2013_96200 plasmid pKPNU_2013_96200.1 complete sequence | Klebsiella pneumoniae | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 154762 | CP153876.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae isolate 307 genome assembly plasmid_P2 | Klebsiella pneumoniae | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 242274 | OJ968356.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Escherichia coli strain F0021EC006510 plasmid pF0021EC00651 | Escherichia coli | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 105238 | CP169187.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae strain cre57 plasmid unnamed4 complete sequence | Klebsiella pneumoniae | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 83848 | CP039539.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae strain KP64_WM3_49.22_ST307_KPC2 plasmid unnamed1 complete sequence | Klebsiella pneumoniae | 1218 | 1218 | 100% | 0.0 | 100.00% | 246730 | CP141555.1 |

Klebsiella pneumoniae strain ENT1988 plasmid pMDR, complete sequence

Sequence ID: [CP061352.1](#) Length: 108694 Number of Matches: 1

Range 1: 20728 to 21386 [GenBank](#) [Graphics](#) [Next Match](#) [Previous Match](#)

| Score | Expect | Identities | Gaps | Strand |
|----------------|--|---------------|-----------|-----------|
| 1218 bits(659) | 0.0 | 659/659(100%) | 0/659(0%) | Plus/Plus |
| Query 1 | TACTGTATAAAAAACAGGTACAAATATGGCTCTGGCACTCGTTGGCGAAAAAATTGACAG | 60 | | |
| Sbjct 20728 | TACTGTATAAAAAACAGGTACAAATATGGCTCTGGCACTCGTTGGCGAAAAAATTGACAG | 20787 | | |
| Query 61 | AAACCGTTTCACCGTGAGAAAAATTGAAAATAGTACATTTTTAACTGTGATTTTCAGG | 120 | | |
| Sbjct 20788 | AAACCGTTTCACCGTGAGAAAAATTGAAAATAGTACATTTTTAACTGTGATTTTCAGG | 20847 | | |
| Query 121 | TGCCGACCTGAGCGCACTGAATTTATCGGCTGTCAAGTTCATGATCGTGAAGCCAGAA | 180 | | |
| Sbjct 20848 | TGCCGACCTGAGCGCACTGAATTTATCGGCTGTCAAGTTCATGATCGTGAAGCCAGAA | 20907 | | |
| Query 181 | AGGGTGCAATTTTAGTCGTGCGATGCTGAAAGATGCCATTTTTAAAAGCTGTGATTTATC | 240 | | |
| Sbjct 20908 | AGGGTGCAATTTTAGTCGTGCGATGCTGAAAGATGCCATTTTTAAAAGCTGTGATTTATC | 20967 | | |
| Query 241 | CATGGCGGATTTTCGCAATTCAGTGCCTGGGCATTGAAATTCGCCACTGCCCGCACCA | 300 | | |
| Sbjct 20968 | CATGGCGGATTTTCGCAATTCAGTGCCTGGGCATTGAAATTCGCCACTGCCCGCACCA | 21027 | | |
| Query 301 | AGGCGCAGATTTCCGCGCGCAAGCTTTATGAATATGATCACACGCGCACCTGGTTTTG | 360 | | |
| Sbjct 21028 | AGGCGCAGATTTCCGCGCGCAAGCTTTATGAATATGATCACACGCGCACCTGGTTTTG | 21087 | | |
| Query 361 | TAGCCATATATCACGAATACCAATCTAAGCTACGCCAATTTTTGAAAAGCTGTGTTGA | 420 | | |
| Sbjct 21088 | TAGCCATATATCACGAATACCAATCTAAGCTACGCCAATTTTTGAAAAGCTGTGTTGA | 21147 | | |
| Query 421 | AAAGTGTGAGCTGTGGGAAAACCGTTGGATAGGTGCCAGGACTGGGCGCGACGTTTCAG | 480 | | |
| Sbjct 21148 | AAAGTGTGAGCTGTGGGAAAACCGTTGGATAGGTGCCAGGACTGGGCGCGACGTTTCAG | 21207 | | |
| Query 481 | TGGTTCAGATCTCTCCGCGCGGAGTTTTCGACTTTCGACTGGCGAGCAGCAAATTCAC | 540 | | |
| Sbjct 21208 | TGGTTCAGATCTCTCCGCGCGGAGTTTTCGACTTTCGACTGGCGAGCAGCAAATTCAC | 21267 | | |
| Query 541 | ACATTGCATCTGACCAATTCGGAGTTGGGTGACTTAGATATTCGGGGCGTTGATTTACA | 600 | | |
| Sbjct 21268 | ACATTGCATCTGACCAATTCGGAGTTGGGTGACTTAGATATTCGGGGCGTTGATTTACA | 21327 | | |
| Query 601 | AGGCGTTAAGTTGGACAACTACCAGGCATCGTTGCTCATGGAGCGACTTGGCATCGCGG | 659 | | |
| Sbjct 21328 | AGGCGTTAAGTTGGACAACTACCAGGCATCGTTGCTCATGGAGCGACTTGGCATCGCGG | 21386 | | |

Klebsiella pneumoniae strain ENT1988 plasmid pMDR, complete sequence

GenBank: CP061352.1

[GenBank](#) [FASTA](#)

[Link To This View](#) | [Feedback](#)

CP061352.1 Find: [Search] [Tools] [Tracks] [Download] [Help]

Sequence [20,700] [20,750] [20,800] [20,850] [20,900] [20,950] [21,000] [21,050] [21,100] [21,150] [21,200] [21,250] [21,300] [21,350] [21,400]

Genes [20,700] [20,750] [20,800] [20,850] [20,900] [21,200] [21,250] [21,300] [21,350] [21,400]

(U) BLAST Results for: Nucleotide Sequence

CP061352.1: 21K..21K (723 nt)

ICN80_26415
 Gene: ICN80_26415
 Location: 20,753..21,397
 Length: 645 nt
 [Positional Info]
 CP061352.1 position: 20,914
 Gene position: 162

CDS: QQC40788.1
 Name: quinolone resistance pentapeptide repeat protein QnrB1
 Location: 20,753..21,397
 [Length]
 Span on CP061352.1: 645 nt
 Protein length: 214 aa
 [Positional Info]
 CP061352.1 position: 20,914
 CDS position: 162
 Protein position: 54
 Protein sequence: EFIGCQFYDRESQKGCINFSRAMLKDAIFKS
 [Qualifiers]
 inference: COORDINATES: similar to AA sequence:RefSeq:WP_017900990.1

Download FASTA: [QQC40788.1](#)

Links & Tools
[BLAST Protein: QQC40788.1](#)
[FASTA record: QQC40788.1](#)
[GenBank record: QQC40788.1](#)

Tracks shown: 3/4

Apéndice D

Alineamiento de secuencias realizado en la plataforma BLAST/NCBI para el aislado Kp68.

>qnrB6_Consensus

AAACAGGTACAAATATGGCTCTGGCACTCGTTGGCGAAAAAATTGACAGAAACCGTT
 TCACCGGTGAGAAAATTGAAAATAGTACATTTTTTAACTGTGATTTTTTCAGGTGCCGA
 CCTGAGCGGCACTGAATTTATCGGCTGTCAGTTCTATGATCGTGAAAGCCAGAAAGG
 GTGCAATTTTAGTCGTGCGATGCTGAAAGATGCCATTTTTAAAAGCTGTGATTTATCCA
 TGGCGGATTTTCGCAATGCCAGTGCCTGGGCATTGAAATTCGCCACTGCCGCGCAC
 AAGGCGCAGATTTCCGCGGCGCAAGCTTTATGAATATGATCACCACGCGCACCTGGTT
 TTGTAGCGCATATATCACGAATACCAATCTAAGCTACGCCAATTTTTCGAAAGTCGTGT
 TGGAAAAGTGTGAGCTGTGGGAAAACCGTTGGATGGGTGCCAGGTACTGGGCGCG
 ACGTTCAGTGGTTCAGATCTCTCCGGCGGCGAGTTTTCGACTTTCGACTGGCGAGCA
 GCGAACTTCACACATTGCGATCTGACCAATTCGGAGTTGGGTGACTTAGATATTCGGG
 GCGTTGATTTACAAGGCGTTAAGCTGGACA ACTACCAGGCGTCGTTGCTCATGGAGC
 GGCTTGGCAC

| select all 100 sequences selected | | GenBank | Graphics | Distance tree of results | MSA Viewer | | | |
|--|--------------------------------------|-----------|-------------|--------------------------|------------|------------|----------|----------------------------|
| Description | Scientific Name | Max Score | Total Score | Query Cover | E value | Per. Ident | Acc. Len | Accession |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae strain D17KP0013 plasmid pD17KP0013-2 complete sequence | Klebsiella pneu... | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 55469 | CP052348.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Enterobacter soli strain ECC-115 plasmid pECC-115-4 complete sequence | Enterobacter soli | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 105360 | CP143721.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Enterobacter cloacae NUH12_ECL006 plasmid pNUH12_ECL006_1 DNA complete sequence | Enterobacter clo... | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 323818 | AP019382.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Enterobacter hormaechei FUJ80145 plasmid pFJMB80145_1 DNA complete genome | Enterobacter ho... | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 366190 | AP025860.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae strain 110 plasmid unnamed1 complete sequence | Klebsiella pneu... | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 193029 | CP138774.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Enterobacter hormaechei FUJ80377 plasmid pFJMB80377_1 DNA complete genome | Enterobacter ho... | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 367018 | AP025916.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella quasipneumoniae NUIIM-VK11 plasmid pNUIIMVK11-1 DNA complete genome | Klebsiella quasi... | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 382965 | AP025167.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Raoultella ornithinolytica strain TET32 plasmid pTET32A complete sequence | Raoultella ornith... | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 68533 | CP067414.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae strain VA32 plasmid pVA32-58 complete sequence | Klebsiella pneu... | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 58118 | CP093499.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Salmonella enterica subsp. enterica serovar Thompson strain JNQH950 plasmid pJNQH950-1 complete seq... | Salmonella ente... | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 111466 | CP136147.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Enterobacter hormaechei FUJ80374 plasmid pFJMB80374_1 DNA complete genome | Enterobacter ho... | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 367582 | AP025904.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Escherichia coli strain ET650 plasmid unnamed1 complete sequence | Escherichia coli | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 252113 | CP100937.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae strain 11A14CRGN021 plasmid p11A14021_B_KPC complete sequence | Klebsiella pneu... | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 87325 | OQ821066.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Enterobacter hormaechei strain 2023CB-00606 plasmid unnamed1 complete sequence | Enterobacter ho... | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 5466 | CP143340.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Enterobacter hormaechei subsp. hoffmannii strain ECC-014 plasmid pECC-014-2 complete sequence | Enterobacter ho... | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 62614 | CP143763.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Klebsiella pneumoniae strain GH27 plasmid pGH27_70 complete sequence | Klebsiella pneu... | 1186 | 1186 | 100% | 0.0 | 100.00% | 70382 | MN543572.1 |

Klebsiella pneumoniae strain D17KP0013 plasmid pD17KP0013-2, complete sequence

Sequence ID: [CP052348.1](#) Length: 55469 Number of Matches: 1

Range 1: 12284 to 12925 [GenBank](#) [Graphics](#)

[Next Match](#) [Previous Match](#)

| Score | Expect | Identities | Gaps | Strand |
|----------------|--|---------------|-----------|------------|
| 1186 bits(642) | 0.0 | 642/642(100%) | 0/642(0%) | Plus/Minus |
| Query 1 | AAACAGGTACAAATATGGCTCTGGCACTCGTTGGCGAAAAAATGACAGAAACCGTTTCA | 60 | | |
| Sbjct 12925 | AAACAGGTACAAATATGGCTCTGGCACTCGTTGGCGAAAAAATGACAGAAACCGTTTCA | 12866 | | |
| Query 61 | CCGGTGAGAAAATTGAAAAATAGTACATTTTTAACTGTGATTTTCAGGTGCCGACCTGA | 120 | | |
| Sbjct 12865 | CCGGTGAGAAAATTGAAAAATAGTACATTTTTAACTGTGATTTTCAGGTGCCGACCTGA | 12806 | | |
| Query 121 | GCGGCACTGAATTTATCGGCTGTCACTTCTATGATCGTGAAAGCCAGAAAGGGTCAATT | 180 | | |
| Sbjct 12805 | GCGGCACTGAATTTATCGGCTGTCACTTCTATGATCGTGAAAGCCAGAAAGGGTCAATT | 12746 | | |
| Query 181 | TTAGTCGTGCGATGCTGAAAGATGCCATTTTTAAAAGCTGTGATTTATCCATGGCGGATT | 240 | | |
| Sbjct 12745 | TTAGTCGTGCGATGCTGAAAGATGCCATTTTTAAAAGCTGTGATTTATCCATGGCGGATT | 12686 | | |
| Query 241 | TTCGCAATGCCAGTGCCTGGGCATTGAAATTCGCCACTGCCGCGCACAAGGCGCAGATT | 300 | | |
| Sbjct 12685 | TTCGCAATGCCAGTGCCTGGGCATTGAAATTCGCCACTGCCGCGCACAAGGCGCAGATT | 12626 | | |
| Query 301 | TCCGCGGCGCAAGCTTTATGAATATGATCACCACGCCACCTGGTTTTGTAGCGCATATA | 360 | | |
| Sbjct 12625 | TCCGCGGCGCAAGCTTTATGAATATGATCACCACGCCACCTGGTTTTGTAGCGCATATA | 12566 | | |
| Query 361 | TCACGAATACCAATCTAAGCTACGCCAATTTTTCGAAAAGTCGTGTGGAAAAGTGTGAGC | 420 | | |
| Sbjct 12565 | TCACGAATACCAATCTAAGCTACGCCAATTTTTCGAAAAGTCGTGTGGAAAAGTGTGAGC | 12506 | | |
| Query 421 | TGTGGGAAAACCGTTGGATGGGTGCCAGGACTGGGCGCAGCTTCAAGTGGTTCAGATC | 480 | | |
| Sbjct 12505 | TGTGGGAAAACCGTTGGATGGGTGCCAGGACTGGGCGCAGCTTCAAGTGGTTCAGATC | 12446 | | |
| Query 481 | TCTCCGGCGGCGAGTTTTCGACTTTCGACTGGCGAGCAGCGAACTTCACACATTGCGATC | 540 | | |
| Sbjct 12445 | TCTCCGGCGGCGAGTTTTCGACTTTCGACTGGCGAGCAGCGAACTTCACACATTGCGATC | 12386 | | |
| Query 541 | TGACCAATTCGGAGTTGGGTGACTTAGATATTCGGGGCGTTGATTTACAAGGCGTTAAGC | 600 | | |
| Sbjct 12385 | TGACCAATTCGGAGTTGGGTGACTTAGATATTCGGGGCGTTGATTTACAAGGCGTTAAGC | 12326 | | |
| Query 601 | TGGACAAC TACCAGGCGT CGTTGCTCATGGAGCGGCTTGGCA | 642 | | |
| Sbjct 12325 | TGGACAAC TACCAGGCGT CGTTGCTCATGGAGCGGCTTGGCA | 12284 | | |

Klebsiella pneumoniae strain D17KP0013 plasmid pD17KP0013-2, complete sequence

GenBank: CP052348.1

[GenBank](#) [FASTA](#)

[Link To This View](#) | [Feedback](#)

The screenshot shows a GenBank sequence viewer interface. At the top, there is a scale bar from 2K to 55.469K. Below it, a search bar contains 'CP052348.1' and a 'Find' button. The main area shows a BLAST search for 'HJK27_27025'. The results include a table with columns for 'Gene', 'Location', 'Length', 'CDS', 'Protein length', 'Protein position', and 'Protein sequence'. The gene 'HJK27_27025' is located at complement(12,267..12,911) with a length of 645 nt. The protein 'QJK42025.1' has a length of 214 aa and is located at complement(12,267..12,911). The protein sequence is 'CELWENRWMAQVLG[A]TFSGDSLGGFST'. The viewer also shows a 'BLAST Results for: Nucleotide Sequence' section with a single hit for 'CP052348.1:12K..13K (706 nt)'. At the bottom, there are links for 'Download FASTA: QJK42025.1' and 'Links & Tools' including 'BLAST Protein: QJK42025.1', 'FASTA record: QJK42025.1', and 'GenBank record: QJK42025.1'.

Apéndice E

Alineamiento de secuencias realizado en la plataforma BLAST/NCBI para el aislado Kp43.

>qnrB1_like

AAAGTAGGAATCAACGCCCCGAATATCTAAGTCACCCAACCTCCGAATTGGTCAGAT
 CGCAATGTGTGAAGTTTGTCTGCTCGCCAGTCGAAAGTCGAAAACCTCGCCGCCGGAG
 AGATCTGAACCACTGAACGTCGCGCCCAGTACCTGGGCACCTATCCAACGGTTTTCC
 CCCAGCTCACACTTTTCCACCACAACCTTTCGAAAAATTGCCGTACCTTAAATTGTTTT
 TCTTGATATTTCCCCTCCAAACCCAGGGGCCCTGGTGGACCATATTCTTAAACTTTGC
 CCCCCGAAAACCGCCCCCTTTGCCCGGCATGGCCAAATTTTCATGCCCCACCCCCCG
 GAATTTCCAAAACCCCCCTGGATTAATCACACCTTTTAAAATTGCATCCTTCCCAT
 CGCAGACTCAAATTGCACCCCCTTCTGGCTTTCACGATCATATAACTGACAGCCG
 ATAAATTCTCTGCCGCTCACGTCGCCGCTGAAAAATCACAGTTTTTAAAATGTACTA
 TTTTCAATTTTCTTACCGCTGAAACGGTTTCTGTC

| | Description | Scientific Name | Max Score | Total Score | Query Cover | E value | Per. Ident | Acc. Len | Accession |
|-------------------------------------|---|---|-----------|-------------|-------------|---------|------------|----------|----------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Klebsiella pneumoniae strain UHD-58_PH plasmid pESBL-PH-58_complete sequence | Klebsiella pneumoniae | 628 | 628 | 99% | 2e-175 | 87.77% | 247179 | CP121142.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Klebsiella pneumoniae strain AMC116055 plasmid unnamed3_complete sequence | Klebsiella pneumoniae | 628 | 628 | 99% | 2e-175 | 87.77% | 243116 | CP185171.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Klebsiella pneumoniae strain Z0117KP0017 plasmid pZ0117KP0017-1_complete sequence | Klebsiella pneumoniae | 628 | 628 | 99% | 2e-175 | 87.77% | 298973 | CP098155.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Enterobacter hormaechei strain 80014967 plasmid pE80014967-1_complete sequence | Enterobacter hormaechei | 628 | 628 | 99% | 2e-175 | 87.77% | 206102 | CP104468.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Klebsiella pneumoniae isolate 147 genome assembly plasmid: P2 | Klebsiella pneumoniae | 628 | 628 | 99% | 2e-175 | 87.77% | 125259 | OJ849318.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Enterobacter hormaechei strain Eh9 plasmid pEh9_1_complete sequence | Enterobacter hormaechei | 628 | 628 | 99% | 2e-175 | 87.77% | 339654 | CP126845.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Klebsiella pneumoniae isolate 392 genome assembly plasmid: P2 | Klebsiella pneumoniae | 628 | 628 | 99% | 2e-175 | 87.77% | 194711 | OJ030689.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Klebsiella pneumoniae isolate 307 genome assembly plasmid: P2 | Klebsiella pneumoniae | 628 | 628 | 99% | 2e-175 | 87.77% | 229632 | OJ030750.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Klebsiella pneumoniae strain NK_H7_010 plasmid pNK_H7_010.1_complete sequence | Klebsiella pneumoniae | 628 | 628 | 99% | 2e-175 | 87.77% | 195930 | CP152590.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Enterobacter hormaechei strain Eh202_LBHALD plasmid pEh202_LBHALD_complete sequence | Enterobacter hormaechei | 628 | 628 | 99% | 2e-175 | 87.77% | 217745 | CP129251.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Klebsiella pneumoniae isolate 392 genome assembly chromosome: main | Klebsiella pneumoniae | 628 | 628 | 99% | 2e-175 | 87.77% | 5394027 | OJ968234.1 |

Klebsiella pneumoniae strain UHD-58_PH plasmid pESBL-PH-58, complete sequence

Sequence ID: [CP121142.1](#) Length: 247179 Number of Matches: 1

Range 1: 236818 to 237358 [GenBank](#) [Graphics](#) [Next Match](#) [Previous](#)

| Score | Expect | Identities | Gaps | Strand |
|---------------|--|--------------|------------|------------|
| 628 bits(340) | 2e-175 | 481/548(88%) | 13/548(2%) | Plus/Minus |
| Query 9 | AATCAACGCCCGAATATCTAAGTCACCCAACCTCCGAATTGGTCAGATCGCAATGTGTGA | 68 | | |
| Sbjct 237358 | AATCAACGCCCGAATATCTAAGTCACCCAACCTCCGAATTGGTCAGATCGCAATGTGTGA | 237299 | | |
| Query 69 | AGTTTGTCTGCTCGCAGTCGAAAGTCGAAAACCTCGCCGCGGAGAGATCTGAACCACTGA | 128 | | |
| Sbjct 237298 | AGTTTGTCTGCTCGCAGTCGAAAGTCGAAAACCTCGCCGCGGAGAGATCTGAACCACTGA | 237239 | | |
| Query 129 | ACGTCGCGCCAGTACCTGGGCACCTATCCAACGGTTTTCCCCAGCTCACACTTTTCCA | 188 | | |
| Sbjct 237238 | ACGTCGCGCCAGTACCTGGGCACCTATCCAACGGTTTTCCCCAGCTCACACTTTTCCA | 237179 | | |
| Query 189 | CCACAACCTTCGAAAAATTGCCGTACCTTAAATTGTTTTCTTGATATTTCCCTCCAAA | 248 | | |
| Sbjct 237178 | ACACGACTTCGAAAAATTGCCGTAGCTTAGATTGGTATTCGTGATATATGCGCTACAAA | 237119 | | |
| Query 249 | CCCAGGGGCC - TGGTGACCATATTCTTAAACTTTgcccccgaaaacc-gccccctt | 306 | | |
| Sbjct 237118 | ACCAGGTGCGCGTGGT - GATCATATTCATAAAGCTTGCGCCGGAATCTGCGCCTGT | 237060 | | |
| Query 307 | gccccggca-tggccaaatttca-tgccccacccccggaatttcaaaaaacccccTGG | 364 | | |
| Sbjct 237059 | GCGC - GGCAGTGGCGAA - TTTCAATGCCAGCGCACTGGAAATTCGAAAAATCCGCCATGG | 237002 | | |
| Query 365 | ATTAATCACCACCTTTTAAAATTG - CATCCTCC - CATCGCAGCACTCAAATTCACCC | 422 | | |
| Sbjct 237001 | ATAAATCAC - AGCTTTTAAAATGGCATCTTCAGCATCGCAGCACT - AAAATTCACCC | 236944 | | |
| Query 423 | CCTTCTGGCTTTCAGCATATATAACTGACAGCGGATAAATCTCTGCCGCTCAGTCCG | 482 | | |
| Sbjct 236943 | T - TTTGGCTTTCAGCATATAGAACTGACAGCGGATAAATTCAGTCCGCTCAGTCCG | 236885 | | |
| Query 483 | CGCCTGAAAAATCACAGTTTAAAATGTACTATTTCAATTTCTTACCCTGAAACGG | 542 | | |
| Sbjct 236884 | CACCTGAAAAATCACAGTTTAAAATGTACTATTTCAATTTCTTACCCTGAAACGG | 236826 | | |
| Query 543 | TTTCTGTC 550 | | | |
| Sbjct 236825 | TTTCTGTC 236818 | | | |

Klebsiella pneumoniae strain UHD-58_PH plasmid pESBL-PH-58, complete sequence

GenBank: [CP121142.1](#)
[GenBank](#) [FASTA](#)

Apéndice F

Aislamientos que no se tuvieron en cuenta para el análisis por la baja calidad de las secuencias.

Kp55**>qnrB_F**

```
GAACTAAAATTCACCCAACCTCAAATTGATAAATCCCGTGTGGGGATGCCGGGCCACCCGCAAAAAACAACAC
CTCGCCCGGAGAACTGAACCGATGAACGTGCCCCCAAACCTGGCTACAAACAGGGTTTTCCCCCAGCTCGA
CTTTTCCAAGACGAATTTAAAAATGTTGGCGTTGCTGAGGTTGGTATTGAGAGATATGCCGCCACAAAAGGTGG
GAGCGCGTGGTGAACATATAAAAATTGTAGCCCCGAAAAGCGCGCTGTTTGC GCGCGTGGGAAATTTATTTGC
CCACCCACTGGATTGGAAAAAAAACCCCCATAGAAACAGATTTTTTTTTTGGAGTGTTATACTTCCGCATC
ACACAAATAGATTCTTCTTTTGTGGATTTCAATATAAAAAGACCTGACATAAAATTTCTGCCTTGCCGCGGGG
TCGGACCTGTAAAAATTTAAGTGCAATAGTACT
```

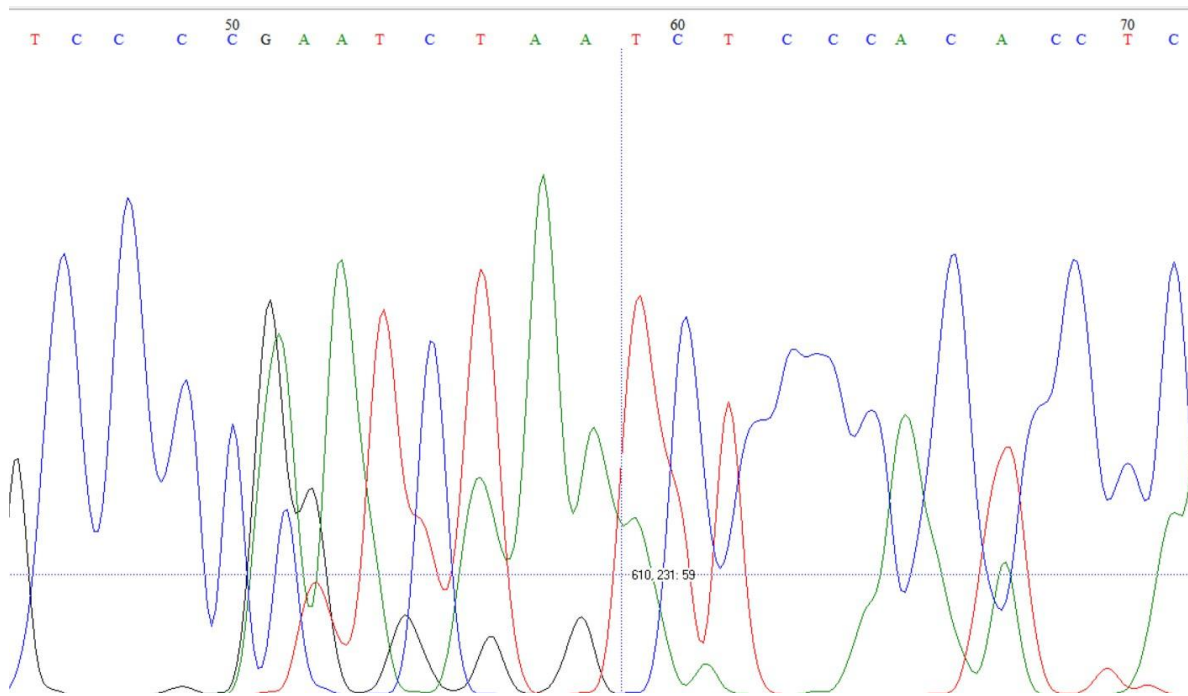
(59-535) *

>qnrB_R

```
CCCCGAATCTAATCTCCACACCTCATTTTTCTATCTCAATTTTTTGGTTTCCTCTCACCCCTCTGAATTTAAC
ACTCGCCCCCTCCAAGATCCTGACCACCGAACATCGCGCCCTTTTCCTCGTGCGCTATCCTACAGATGTTCCCT
CCACTCCCTCTTTTTACACCACGTTTCAATTTCTTGTGCGCGTGGTATTGATCTCCACTCCGCC
ACACAAAGCGCACATTTTTGCGGATCTCTCTATATTGCTCCCCGCACATCTCGCCCTTGTGTGCGCCGCTGGCT
AATTTCAATGCCCCCCCACTCAACTCGCTTTAATCCACCCCGCGTTGTAACACCTTT
```

> qnrB_Consensus

```
GAACTAAAATTCACCCAACCTCAAATTGATAAATCCCGTGTGGGGATGCCGGGCCACCCGCAA
AAAACAACACCTCGCCGCCGAGAACTGAACCGATGAACGTGCCCCCAAACCTGGCTACAAAM
AGGTGTTWYMACSCSRGSTSGACTTTTCMAAGACGAAKTAAARATGTKGSGKKGCTGAGGTT
GRWATTGAGAGMYATGCSGCGCACAMAAGGTGSGAGAYGYGYGGKGARCATATAWARATTGTAG
MYCCGCAAAAATGYGCGCTTTGTGTKGCGMGTGGGARATCWTRWWTRCCMASCSCASYGGAY
WGSAAAGAAWRAACSYSSYRTAGAAAMAGATTTKKKWKTTGGAGKGAWYATACTKYMGSATAGC
GCACGASGAAAWRGRYKCSWTSYTYKGTGGATTTTCAGGATCWTRRARGRSSYGASWGTWAAATT
TCWGCCTWGCCGSGKGRGWSGRAMCYRWAAAATTGWKATAGWRMAATGAGKWSTGGGAGATTAG
ATTCGGGG
```



Nota: Electroferograma de la secuencia reverse del aislado Kp55.

[← Edit Search](#)
[Save Search](#)
[Search Summary ▾](#)
[How to read this report?](#)
[BLAST Help Videos](#)
[Back to Traditional Results Page](#)

| | |
|---------------|--|
| Job Title | Nucleotide Sequence |
| RID | 70AX07KU015 <small>Search expires on 07-12 05:07 am</small> Download All ▾ |
| Program | Citation ▾ |
| Database | core_nt See details ▾ |
| Query ID | lcl Query_6286505 |
| Description | None |
| Molecule type | dna |
| Query Length | 477 |
| Other reports | ? |

Filter Results

| | | |
|--|--|--|
| Percent Identity | E value | Query Coverage |
| <input type="text"/> to <input type="text"/> | <input type="text"/> to <input type="text"/> | <input type="text"/> to <input type="text"/> |
| Filter | | Reset |

⚠ No significant similarity found. For reasons why, [click here](#)

Nota: No se obtuvo ninguna coincidencia con ninguna de las dos secuencias.

Kp77

>**qnrB_F**

GAGAAAATAGCCCAAATCCCATTTTTTTTTCTCTGAGTTTTTTGGTGCGCCCCGACCGCCCCCAAATTTTATC
 AGCTGTCTTCTCTGAGATTGAGAAAGCCAAAGGGGGCGCCTTTTTTCTCGTGAGACGGTAACAGACGCCTTTTT
 TAAAAGCTGTTATTTACCCGAGGGAGATTTACTTAATTCCTGTGCTCTGGGTGGTAAAATTCCCCACCGCCGCA
 CAAAACGCGCAGATTTCCGCGGCGCAATCTTTATGAATAAGATGACCACGCGCACCTGGTGTGTGGCGTGTAT
 ATCATCAATGCCAATCTAAGTGACCTCAATTAATCCAAACATGGGTGAGTCAAAGTGAGCCGTGAGAAAACCA
 TTGGATAGCTGCACACGTACTGGGCGCGACCTTCCTTGGTTCATAATTCCTCCGGAGGCGAGTTTTCTACTTTCT
 ACTGGCGAGCAGCACACTTCACTCGTTGCCATCTGACCTATTCGGAGTTGGTTGACTTAGATATTCGGGGTGT
 GATTTATAAGGCGTTAAGTTGGACCACTACCCAGCATCGTTGCTCTTGTAGCCA

>**qnrB_R**

AACGCATGGGGGAAGTTGCTGCTCCCCGCCCAAATCAAAAACCCCCGCCCAAAAAACAGAAACCCCGAAC
 GTCGCGGCCAATTTCCCGGCACCCCTTCCCAACGGTTTTCCCCCTTTCCACCTTTTCTACCCAACTTTCAAAA
 AATTGGCTTACTTGAAATGGGTATTCTAAATTTTTGCCGTCCAAACCCAGGGGGCGGTGGTGACGGATTCCCTA
 GTTAATACCGGAACACCAGCCCCTTGTGGTTTTGGGTGGAGAATTTCAATGCAACGCCCTGGAGACGACTTTT
 CCTCCATGGTGGAGTCACAACTTTTTTAAATGGGAAAAAATTTTTAGCTGGACGAGCATTGGGCGCGTTCTTGC
 TTGGGTGATTTCAGAACTCACCGGGGATTAATTTTTTGCCTTGCACGGGGGCACCTGAAACTTCAAACCTAAAG
 ATCTAATATTTTCGTTTTCTCACGAGAAAAACGGTTTTCGGTCTTTTTTTTTCGCCAACCTAGAGCAGAAC

>**qnrB_Consensus**

GTTCTGCTCTAGTTGGCGAAAAAAAAGACCGAAACCGTTTTTCTCGTGAGAAAATAGCCSAAATCCCATWTTWK
 WTCTYTRAGTTTGAAGTTTSRKYGCCCCGWSCRMSSCMMAAWTTWATCMSCKGTSWKYTCTGARATYRSM
 AAGCCAAAGRSGCGCTYWWTKCTCGTCSAGMYRRWAAWTKWYSCCWTTTWWAAAAGYTGTKACTYYACCAY
 GRRGGARAWKTACKTAMTYCMKKGCKYTGSRGGTTRAAATTCYCCACCGCMRMMCAMAASGSGCWGRTKTYCG
 CGGYRYWAWCTTWRKGAATMMGATSACCACCGCGCMCCTGGTGTGTGGACGGYRWAWATYWWSAATRCCMATY
 TCAAGTRASCTCAATTWWTYSAASWTGGGTGAGKMAAARGTGGARMMGKGRGAAAACCRTTGGGAWRGSTGCM
 CRSGWAYTGGSCGCGACSTTCCCKGGTTYMTRWTTYTYSGGRSGSRGTTTTTYKAYTTTGSKRCKGGSGAGCAG
 CACACTTACACYCSWTGCSWTCTGACCTATTCGGAGTTGGTTGACTTAGATATTCGGGGTGTGATTTATAAGGC
 GTTAAGTTGGACCACTACCCAGCATCGTTGCTCTTGTAGCCA

Citrobacter braakii strain S08-YN93 plasmid pS08-YN93 QnrB10 (qnrB10) gene, complete cds

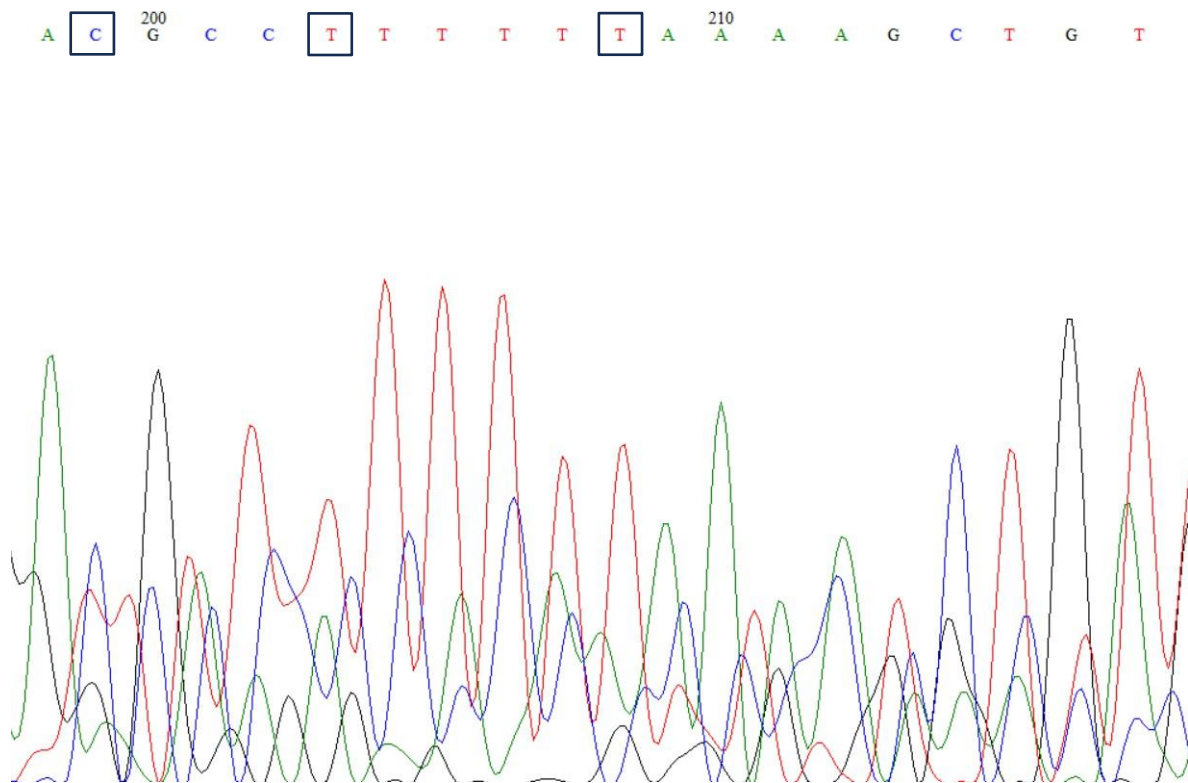
Sequence ID: [HM439647.1](#) Length: 645 Number of Matches: 1

Range 1: 186 to 619 [GenBank](#) [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

| Score | Expect | Identities | Gaps | Strand |
|---------------|---|--------------|-----------|-----------|
| 298 bits(161) | 7e-76 | 345/436(79%) | 4/436(0%) | Plus/Plus |
| Query 137 | AGACGCCTTTTTTAAAAGCTGTTATTTACCCGAGGGAGATTACTTAATTCCTGTGCTCT | 196 | | |
| Sbjct 186 | AGATGCCATTTTCAAAGCTGTGATTTATCAATGGCAGATTTCCGCAACGTCAGTGCCTT | 245 | | |
| Query 197 | GGGTGGTAAAATTCACCACGCCGACAAAACGCGCAGATTTCCGCGCGCAATCTTTAT | 256 | | |
| Sbjct 246 | GGGCATTGAAATTCGCCACTGCCGCGCACAAGGCGCAGATTTCCGCGGTGCAAGCTTTAT | 305 | | |
| Query 257 | GAATAAGATGACCACGCGCACCTGGTGTGTGGCGTGTATATCATCAATGCCAATCTAAG | 316 | | |
| Sbjct 306 | GAATATGATCACCACGCGCACCTGGTTTTGCAGCGCATATACCTAATACCAATCTAAG | 365 | | |
| Query 317 | TGACCTCAATTAATCCAAACATGGGTGAGTCAAAA--GTGAGCCGTGAGAAAACCATTGG | 374 | | |
| Sbjct 366 | CTACGCCAATTTTCGAAA-GT-CGTGTTGGAAAAGTGTGAGCTATGGGAAAACCGCTGG | 423 | | |
| Query 375 | ATAGCTGCACACGTACTGGGCGGACCTTCCTTGGTTCATAATTCTCCGGAGGCGAGTTT | 434 | | |
| Sbjct 424 | ATGGGGACTCAGGTACTGGGTGCGACGTTTCAGTGGTTCAGATCTCTCCGGCGGCGAGTTT | 483 | | |
| Query 435 | TCTACTTTCTACTGGCGAGCAGCACACTTCACTCGTTGCCATCTGACCTATTCGGAGTTG | 494 | | |
| Sbjct 484 | TGACTTTTCGACTGGCGAGCAGCAAACATTCACACATTGCGATCTGACCAATTCGGAGTTA | 543 | | |
| Query 495 | GTTGACTTAGATATTCGGGGTGTGATTTATAAGGCGTTAAGTTGGACCACTACCCAGCA | 554 | | |
| Sbjct 544 | GGTGACTTAGATATTCGGGGTGTGATTTACAAGGCGTTAAGTTAGACAACCTACCAGGCA | 603 | | |
| Query 555 | TCGTTGCTCTTGTAGC | 570 | | |
| Sbjct 604 | TCGTTGCTCATGGAGC | 619 | | |

Nota: Alineamiento con la secuencia Forward del aislado Kp77.



Nota: Electroferograma donde se muestran las inconsistencias con encontradas en los alineamientos para el aislado Kp77.

Apéndice G

Alineamiento de secuencias realizado en la plataforma BLAST/NCBI para el aislado Kp21.

> **qnrC_Consensus**

TTATTGAATCGAATGATTTTGAAGGATGTAATTTTATCTATGCAGACCTACGAGATG
 CTTCATTTATGAATTGCATGCTTTCAATGGCGAATTTCCAAGGGGCAAACCTGTTTTGG
 CCTTGAATTGAGAGAATGCGATTTAAAAGGTGCTAATTTCTCACAGGCAAACCTTTGT
 TAATCATGTTTCTAACAAAATGTATTTTGGCTCTGCTTACATTACGGGTTGTAATTTG
 TCTTATGCTAATTTGATAAGCAATGCCTTGAAAAGTGTGATTTATTTGAAAA

| Description | Scientific Name | Max Score | Total Score | Query Cover | E value | Per. Ident | Acc. Len | Accession |
|--|-------------------------------------|-----------|-------------|-------------|---------|------------|----------|-----------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Proteus mirabilis strain 06-489 plasmid pHS10 insertion sequence ISPmi1 putative transposase ORFA and p... | Proteus mirabilis | 523 | 523 | 100% | 5e-144 | 100.00% | 4409 | EU917444.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Achromobacter spanius strain C1 QnrC family quinolone resistance pentapeptide repeat protein (qnrC) gene... | Achromobacter... | 523 | 523 | 100% | 5e-144 | 100.00% | 651 | OR533302.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Synthetic construct plasmid pHS12 clone QnrC-L38A mutant QnrC (qnrC) gene complete cds | synthetic construct | 523 | 523 | 100% | 5e-144 | 100.00% | 666 | HM011098.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Synthetic construct plasmid pHS12 clone QnrC-D11-20aa mutant QnrC (qnrC) gene complete cds | synthetic construct | 523 | 523 | 100% | 5e-144 | 100.00% | 636 | HM011092.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Synthetic construct plasmid pHS12 clone QnrC-I216T mutant QnrC (qnrC) gene complete cds | synthetic construct | 523 | 523 | 100% | 5e-144 | 100.00% | 666 | HM011097.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Synthetic construct plasmid pHS12 clone QnrC-S153P mutant QnrC (qnrC) gene complete cds | synthetic construct | 523 | 523 | 100% | 5e-144 | 100.00% | 666 | HM011102.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Proteus mirabilis 06-489 pHS10 qnrC gene for QnrC family quinolone resistance pentapeptide repeat protein... | Proteus mirabilis | 523 | 523 | 100% | 5e-144 | 100.00% | 866 | NG_048054.1 |

Proteus mirabilis strain 06-489 plasmid pHS10 insertion sequence ISPmi1 putative transposase ORFA and putative transposase ORFB genes, complete cds; and QnrC (qnrC) and amidase family protein genes, complete cds

Sequence ID: [EU917444.1](#) Length: 4409 Number of Matches: 1

Range 1: 1859 to 2141 [GenBank](#) [Graphics](#)

[Next Match](#) [Previous Match](#)

| Score | Expect | Identities | Gaps | Strand |
|---------------|---|---------------|-----------|-----------|
| 523 bits(283) | 5e-144 | 283/283(100%) | 0/283(0%) | Plus/Plus |
| Query 1 | TTATTGAATCGAATGATTTTGAAGGATGTAATTTTATCTATGCAGACCTACGAGATGCTT | 60 | | |
| Sbjct 1859 | TTATTGAATCGAATGATTTTGAAGGATGTAATTTTATCTATGCAGACCTACGAGATGCTT | 1918 | | |
| Query 61 | CATTTATGAATTGCATGCTTTCAATGGCGAATTTCCAAGGGGCAAACCTGTTTTGGCCTTG | 120 | | |
| Sbjct 1919 | CATTTATGAATTGCATGCTTTCAATGGCGAATTTCCAAGGGGCAAACCTGTTTTGGCCTTG | 1978 | | |
| Query 121 | AATTGAGAGAATGCGATTTAAAAGGTGCTAATTTCTCACAGGCAAACCTTGTAAATCATG | 180 | | |
| Sbjct 1979 | AATTGAGAGAATGCGATTTAAAAGGTGCTAATTTCTCACAGGCAAACCTTGTAAATCATG | 2038 | | |
| Query 181 | TTTCTAACAAAATGATTTTGGCTCTGCTTACATTACGGGTGTAATTTGCTTATGCTA | 240 | | |
| Sbjct 2039 | TTTCTAACAAAATGATTTTGGCTCTGCTTACATTACGGGTGTAATTTGCTTATGCTA | 2098 | | |
| Query 241 | ATTTGATAAGCAATGCCTTGAAAAGTGTGATTTATTTGAAAA | 283 | | |
| Sbjct 2099 | ATTTGATAAGCAATGCCTTGAAAAGTGTGATTTATTTGAAAA | 2141 | | |

Proteus mirabilis strain 06-489 plasmid pHS10 insertion sequence IS_{Pmi1} putative transposase ORF_A and putative transposase ORF_B genes, complete cds; and QnrC (qnrC) and amidase family protein genes, complete cds

GenBank: EU917444.1

[GenBank](#) [FASTA](#)

GenBank: EU917444.1

Link To This View | Feedback

EU917444.1 | Find: [Search] [Tools] [Tracks] [Download]

Sequence

Genes

(U) BLAST Results for: Nucleotide Sequence

Gene: qnrC
 Location: 1,717..2,382
 Length: 666 nt
 [Positional Info]
 EU917444.1 position: 1,951
 Gene position: 235
 CDS: ACK75961.1
 Name: QnrC
 Location: 1,717..2,382
 [Length]
 Span on EU917444.1: 666 nt
 Protein length: 221 aa
 [Positional Info]
 EU917444.1 position: 1,951
 CDS position: 235
 Protein position: 79
 Protein sequence: LRDA SFMNCMLSMAN[F]QGANCFLGLELRCD
 Download FASTA: [ACK75961.1](#)
 Links & Tools
 BLAST Protein: [ACK75961.1](#)
 FASTA record: [ACK75961.1](#)
 GenBank record: [ACK75961.1](#)
 Graphical View: [ACK75961.1](#)

BioEdit Sequence Alignment Editor - [C:\BioEdit\Temp\--out.tmp]

File Edit Sequence Alignment View Accessory Application RNA World Wide Web Options Window Help

3 total sequences

Mode: [Select / Slide] Selection: 0 Position: [Sequence Mask: None] [Numbering Mask: None] Start: ruler at [1]

QnrC Ref
 QNR_21
 Consensus

3 total sequences

Mode: [Select / Slide] Selection: 0 Position: [Sequence Mask: None] [Numbering Mask: None] Start: ruler at [1]

QnrC Ref
 QNR_21
 Consensus

[Download](#) [GenPept](#) [Graphics](#) [Next](#) [Previous](#) [Descriptions](#)

QnrC family quinolone resistance pentapeptide repeat protein [Proteus mirabilis]

Sequence ID: [WP_032492368.1](#) Length: 221 Number of Matches: 1

[See 2 more title\(s\)](#) [See all Identical Proteins\(IPG\)](#)

Range 1: 49 to 141 [GenPept](#) [Graphics](#) [Next Match](#) [Previous Match](#)

| Score | Expect | Method | Identities | Positives | Gaps | Frame |
|---------------|--------|---|-------------|-------------|----------|-------|
| 190 bits(483) | 8e-59 | Compositional matrix adjust. | 93/93(100%) | 93/93(100%) | 0/93(0%) | +3 |
| Query 3 | | IESNDFEGCNI FYADLRDASF MNCMLSMANFQGANCFGLELRCDLKGANFSQANFVNHV | | 182 | | |
| Sbjct 49 | | IESNDFEGCNI FYADLRDASF MNCMLSMANFQGANCFGLELRCDLKGANFSQANFVNHV | | 182 | | |
| Query 183 | | SNKMYFCSAYITGCNLSYANFDKQCLEKCDLFE | | 281 | | |
| Sbjct 109 | | SNKMYFCSAYITGCNLSYANFDKQCLEKCDLFE | | 141 | | |

Related Information
[AlphaFold Structure](#) - 3D structure displays
[Identical Proteins](#) - Identical proteins to WP_032492368.1

Apéndice H

Alineamiento de secuencias realizado en la plataforma BLAST/NCBI para el aislado Kp35.

>qnrC_Consensus

TTATTGAATCGAATGATTTTGAAGGATGTAATTTTATCTATGCAGACCTACGAGATG
 CTTCATTTATGAATTGCATGCTTTCAATGGCGAATTTCCAAGGGGCAAACCTGTTTTGG
 CCTTGAATTGAGAGAATGCGATTTAAAAGGTGCTAATTTCTCACAGGCAAACCTTTGT
 TAATCATGTTTCTAACAAAATGTATTTTGGCTCTGCTTACATTACGGGTTGTAATTTG
 TCTTATGCTAATTTGATAAGCAATGCCTTGAAAAGTGTGATTTATTTGAAAATAAA

| Description | Scientific Name | Max Score | Total Score | Query Cover | E value | Per. Ident | Acc. Len | Accession |
|--|-------------------------------------|-----------|-------------|-------------|---------|------------|----------|-----------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Proteus mirabilis strain 06-489 plasmid pHS10 insertion sequence ISPmi1 putative transposase ORFA and p... | Proteus mirabilis | 531 | 531 | 100% | 3e-146 | 100.00% | 4409 | EU917444.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Achromobacter spanius strain C1 QnrC family quinolone resistance pentapeptide repeat protein (qnrC) gene... | Achromobacter... | 531 | 531 | 100% | 3e-146 | 100.00% | 651 | OR533302.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Synthetic construct plasmid pHS12 clone QnrC-L38A mutant QnrC (qnrC) gene, complete cds | synthetic construct | 531 | 531 | 100% | 3e-146 | 100.00% | 666 | HM011098.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Synthetic construct plasmid pHS12 clone QnrC-D11-20aa mutant QnrC (qnrC) gene, complete cds | synthetic construct | 531 | 531 | 100% | 3e-146 | 100.00% | 636 | HM011092.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Synthetic construct plasmid pHS12 clone QnrC-I216T mutant QnrC (qnrC) gene, complete cds | synthetic construct | 531 | 531 | 100% | 3e-146 | 100.00% | 666 | HM011097.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Synthetic construct plasmid pHS12 clone QnrC-S153P mutant QnrC (qnrC) gene, complete cds | synthetic construct | 531 | 531 | 100% | 3e-146 | 100.00% | 666 | HM011102.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Proteus mirabilis 06-489 pHS10 qnrC gene for QnrC family quinolone resistance pentapeptide repeat protein... | Proteus mirabilis | 531 | 531 | 100% | 3e-146 | 100.00% | 866 | NG_048054.1 |

Proteus mirabilis strain 06-489 plasmid pHS10 insertion sequence ISPmi1 putative transposase ORFA and putative transposase ORFB genes, complete cds; and QnrC (qnrC) and amidase family protein genes, complete cds

Sequence ID: [EU917444.1](#) Length: 4409 Number of Matches: 1

Range 1: 1859 to 2145 [GenBank](#) [Graphics](#)

[Next Match](#) [Previous Match](#)

| Score | Expect | Identities | Gaps | Strand |
|---------------|---|---------------|-----------|-----------|
| 531 bits(287) | 3e-146 | 287/287(100%) | 0/287(0%) | Plus/Plus |
| Query 1 | TTATTGAATCGAATGATTTTGAAGGATGTAATTTTATCTATGCAGACCTACGAGATGCTT | 60 | | |
| Sbjct 1859 | TTATTGAATCGAATGATTTTGAAGGATGTAATTTTATCTATGCAGACCTACGAGATGCTT | 1918 | | |
| Query 61 | CATTTATGAATTGCATGCTTTCAATGGCGAATTTCCAAGGGGCAAACCTGTTTTGGCCTTG | 120 | | |
| Sbjct 1919 | CATTTATGAATTGCATGCTTTCAATGGCGAATTTCCAAGGGGCAAACCTGTTTTGGCCTTG | 1978 | | |
| Query 121 | AATTGAGAGAATGCGATTTAAAAGGTGCTAATTTCTCACAGGCAAACCTTTGTTAATCATG | 180 | | |
| Sbjct 1979 | AATTGAGAGAATGCGATTTAAAAGGTGCTAATTTCTCACAGGCAAACCTTTGTTAATCATG | 2038 | | |
| Query 181 | TTTCTAACAAAATGTATTTTGGCTCTGCTTACATTACGGGTTGTAATTTGCTTATGCTA | 240 | | |
| Sbjct 2039 | TTTCTAACAAAATGTATTTTGGCTCTGCTTACATTACGGGTTGTAATTTGCTTATGCTA | 2098 | | |
| Query 241 | ATTTGATAAGCAATGCCCTTGAAAAGTGTGATTTATTTGAAAATAAA | 287 | | |
| Sbjct 2099 | ATTTGATAAGCAATGCCCTTGAAAAGTGTGATTTATTTGAAAATAAA | 2145 | | |

Proteus mirabilis strain 06-489 plasmid pHS10 insertion sequence ISPmi1 putative transposase ORFA and putative transposase ORFB genes, complete cds; and QnrC (qnrC) and amidase family protein genes, complete cds

GenBank: EU917444.1
[GenBank](#) [FASTA](#)

Link To This View | Feedback

EU917444.1

Sequence

Genes

(U) BLAST Results for: Nucleotide Sequence

Gene: qnrC
 Location: 1,717..2,382
 Length: 666 nt
 [Positional Info]
 EU917444.1 position: 1,944
 Gene position: 228
 CDS: ACK75961.1
 Name: QnrC
 Location: 1,717..2,382
 [Length]
 Span on EU917444.1: 666 nt
 Protein length: 221 aa
 [Positional Info]
 EU917444.1 position: 1,944
 CDS position: 228
 Protein position: 76
 Protein sequence: YADLRDASFMCMLS[M]ANFQGANCFGLLR
 Download FASTA: [ACK75961.1](#)
 Links & Tools
 BLAST Protein: [ACK75961.1](#)
 FASTA record: [ACK75961.1](#)
 GenBank record: [ACK75961.1](#)
 Graphical View: [ACK75961.1](#)

BioEdit Sequence Alignment Editor - [C:\BioEdit\Temp\out.tmp]

File Edit Sequence Alignment View Accessory Application RNA World Wide Web Options Window Help

3 total sequences

shades threshold 100%

Mode: Select / Slide

Selection: null

Position:

Sequence Mask: None

Numbering Mask: None

Start ruler at: 1

QnrC REF
 QnrC 35
 Consensus

QnrC REF
 QnrC 35
 Consensus

| Description | Scientific Name | Max Score | Total Score | Query Cover | E value | Per. Ident | Acc. Len | Accession |
|---|---------------------------------------|-----------|-------------|-------------|---------|------------|----------|--------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> mutant QnrC [synthetic construct] | synthetic construct | 194 | 194 | 99% | 2e-60 | 100.00% | 221 | ADO60981.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> mutant QnrC [synthetic construct] | synthetic construct | 194 | 194 | 99% | 2e-60 | 100.00% | 221 | ADO60978.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> QnrC family quinolone resistance pentapeptide repeat protein .partial [Achromobacter spanius] | Achromobacter spanius | 194 | 194 | 99% | 2e-60 | 100.00% | 217 | WOC99104.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> mutant QnrC [synthetic construct] | synthetic construct | 194 | 194 | 99% | 2e-60 | 100.00% | 221 | ADO60979.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> mutant QnrC [synthetic construct] | synthetic construct | 194 | 194 | 99% | 2e-60 | 100.00% | 221 | ADO60983.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> QnrC family quinolone resistance pentapeptide repeat protein [Vibrio gangliei] | Vibrio gangliei | 194 | 194 | 99% | 2e-60 | 100.00% | 221 | WP_105901077.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> QnrC family quinolone resistance pentapeptide repeat protein [Proteus mirabilis] | Proteus mirabilis | 194 | 194 | 99% | 2e-60 | 100.00% | 221 | WP_032492368.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> mutant QnrC [synthetic construct] | synthetic construct | 194 | 194 | 99% | 2e-60 | 100.00% | 221 | ADO60980.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> mutant QnrC [synthetic construct] | synthetic construct | 194 | 194 | 99% | 2e-60 | 100.00% | 218 | ADO60977.1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> mutant QnrC [synthetic construct] | synthetic construct | 194 | 194 | 99% | 3e-60 | 100.00% | 211 | ADO60973.1 |

QnrC family quinolone resistance pentapeptide repeat protein [Proteus mirabilis]

Sequence ID: [WP_032492368.1](#) Length: 221 Number of Matches: 1

[See 2 more title\(s\)](#) [See all Identical Proteins\(IPG\)](#)

Range 1: 49 to 143 [GenPept](#) [Graphics](#)

[Next Match](#) [Previous Match](#)

| Score | Expect | Method | Identities | Positives | Gaps | Frame |
|---------------|--------|---|-------------|-------------|----------|-------|
| 194 bits(494) | 2e-60 | Compositional matrix adjust. | 95/95(100%) | 95/95(100%) | 0/95(0%) | +3 |
| Query 3 | | I E S N D F E G C N F I Y A D L R D A S F M N C M L S M A N F Q G A N C F G L E L R E C D L K G A N F S Q A N F V N H V | | | | 182 |
| Sbjct 49 | | I E S N D F E G C N F I Y A D L R D A S F M N C M L S M A N F Q G A N C F G L E L R E C D L K G A N F S Q A N F V N H V | | | | 108 |
| Query 183 | | S N K M Y F C S A Y I T G C N L S Y A N F D K Q C L E K C D L F E N K | | 287 | | |
| Sbjct 109 | | S N K M Y F C S A Y I T G C N L S Y A N F D K Q C L E K C D L F E N K | | 143 | | |

QnrC family quinolone resistance pentapeptide repeat protein [Proteus mirabilis]
gi695270299(ref|WP_032492368.1)

The screenshot displays a BLAST search interface. At the top, the sequence viewer shows the query sequence: `QCTP I E S N D F E G C N F I Y A D L R D A S F M N C M L S M A N F Q G A N C F G L E L R E C D L K G A N F S Q A N F V N H V S N K M Y F C S A Y I T G C N L S Y A N F D K Q C L E K C D L F E N K V V G A S`. Below this, the BLAST results table shows a single hit: `WP_032492368.1:45..148 (104 aa)`. A detailed alignment window is open, showing the alignment between the query (Query_4017221) and the subject (WP_032492368.1). The alignment statistics are: **Span on WP_032492368.1: 95**, **Segments: 1**, **Coverage: 33.1%**, **Identity: 100.0%**, **Mismatches: 0**, and **Gaps: 0**. The alignment window also includes options to download the FASTA file and links to the BLAST protein, FASTA record, and GenBank record.