

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Medicina

Mecanismos moleculares de resistencia a quinolonas en *Escherichia coli* uropatógena en Sudamérica: Una revisión sistemática

Dominick Farias De Oliveira Xerez¹, Beatriz De Oliveira Rodrigues¹, Felipe Pereira Barbosa¹, Jessica Lemos Rezende¹, Nicole Priscila Da Silva Olbrisch¹, Lucas Silva Bernardo¹, Luana Feitosa dos Santos¹, Andrea Paola Britos Gómez^{1,2}

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay; ²ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay.

Enviado: 28 de diciembre de 2025

Aceptado: 25 de enero de 2026

Publicado: 26 de enero de 2026

DOI: [10.5281/zenodo.21544040](https://doi.org/10.5281/zenodo.21544040)



Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC-BY)

RESUMEN

Introducción: La resistencia a las quinolonas en *Escherichia coli* uropatógena (UPEC) constituye una amenaza crítica para la salud pública en Sudamérica, comprometiendo la eficacia de las fluoroquinolonas, fármacos tradicionalmente de primera elección para las infecciones del tracto urinario (ITU). **Objetivo:** Identificar y analizar los mecanismos moleculares de resistencia, incluyendo mutaciones en la Región Determinante de Resistencia a Quinolonas (QRDR) y genes de Resistencia Mediada por Plásmidos (PMQR), reportados en cepas clínicas de *E. coli* en Sudamérica. **Metodología:** Se condujo una revisión sistemática bajo las directrices PRISMA 2020. Se consultaron las bases de datos PubMed, SciELO y LILACS para estudios publicados entre 2008 y 2025 sobre aislados humanos en la región. La calidad se evaluó mediante herramientas del Joanna Briggs Institute. **Resultados:** Se incluyeron cinco estudios representativos de Brasil, Argentina y una cohorte multinacional. El mecanismo predominante fue la acumulación de mutaciones cromosómicas de alto nivel, específicamente la sustitución D87N en *gyrA* y alteraciones en *parC* (S80I), estrechamente vinculadas al clon pandémico ST131. Entre los

Autor correspondiente: Andrea Paola Britos Gómez. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay; ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay
Correo electrónico: paola.britos@chauxlab.com

Financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales, profesionales, institucionales ni de otra índole relacionados con este trabajo.

determinantes plasmídicos, destacaron los genes *qnrB19* y la variante *aac(6')-Ib-cr*. **Conclusiones:** La resistencia en la región es un proceso multifactorial impulsado por la sinergia entre mutaciones en la QRDR y la diseminación horizontal de genes PMQR, facilitada por linajes de alto riesgo. Estos hallazgos subrayan la necesidad de restringir el uso empírico de fluoroquinolonas en Sudamérica.

Palabras clave: *Escherichia coli*, resistencia a quinolonas, infecciones urinarias, Sudamérica, mecanismos moleculares

INTRODUCCIÓN

La carga global de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) ha alcanzado proporciones alarmantes en la última década. Se estima que, solo en el año 2019, la RAM fue responsable directa de 1,27 millones de muertes a nivel mundial (1). Dentro de este complejo panorama epidemiológico, *Escherichia coli* uropatógena (UPEC) destaca como uno de los patógenos más prevalentes, consolidándose como el agente etiológico principal de las infecciones del tracto urinario (ITU), tanto en el ámbito comunitario como en el nosocomial (2,3).

Durante décadas, las fluoroquinolonas —como la ciprofloxacina y la levofloxacina— han constituido el pilar fundamental del tratamiento empírico de las ITU, gracias a su excelente biodisponibilidad oral y penetración tisular. Sin embargo, su prescripción extensiva y, a menudo, indiscriminada, ha precipitado una crisis de resistencia sin precedentes. Según el reporte más reciente del sistema GLASS de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacina supera el 20 % en la mayoría de las regiones geográficas monitoreadas (4). En el contexto específico de Sudamérica, redes de vigilancia regional como ReLAVRA han documentado prevalencias que superan con creces este umbral, alcanzando niveles que comprometen seriamente la seguridad del paciente y la eficacia terapéutica (5).

Desde una perspectiva molecular, la adquisición de resistencia a las quinolonas es un proceso evolutivo incremental y multifactorial. Se fundamenta principalmente en dos mecanismos biológicos: primero, la ocurrencia de mutaciones cromosómicas puntuales en las Regiones Determinantes de Resistencia a Quinolonas (QRDR, por sus siglas en inglés) de los genes *gyrA* y *parC*; y segundo, la adquisición horizontal de determinantes de Resistencia Mediada por Plásmidos (PMQR) (6). Mientras que las mutaciones en la QRDR confieren

altos niveles de resistencia clínica, los mecanismos PMQR —como los genes *qnr* o la variante enzimática *aac(6')-Ib-cr*— actúan como facilitadores evolutivos. Estos elementos elevan la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) basal, permitiendo la supervivencia bacteriana bajo presiones antibióticas subletales y favoreciendo la selección secundaria de mutaciones cromosómicas (7).

La situación en Sudamérica se ha visto exacerbada por la emergencia y consolidación de clones bacterianos de alto riesgo, particularmente el secuenciotipo (ST) 131 (8). Estos linajes no solo portan múltiples mecanismos de resistencia a quinolonas, sino que frecuentemente presentan co-resistencia a cefalosporinas de tercera generación mediante la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), limitando drásticamente las opciones terapéuticas a fármacos de última línea como los carbapenémicos (9).

Ante este escenario, el presente estudio tiene como objetivo identificar y analizar sistemáticamente los mecanismos moleculares de resistencia a quinolonas reportados en cepas clínicas de *E. coli* aisladas de pacientes con ITU en Sudamérica, con el fin de proporcionar una base de evidencia actualizada para la toma de decisiones clínicas y epidemiológicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica, siguiendo estrictamente las recomendaciones y la lista de comprobación de la declaración PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). El protocolo se centró en la recolección y síntesis de datos moleculares primarios.

Estrategia de búsqueda y selección

Se ejecutó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos bibliográficas PubMed, SciELO y LILACS, abarcando estudios publicados en el periodo comprendido entre enero de 2008 y enero de 2025. Para maximizar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda, se emplearon combinaciones de términos controlados y palabras clave, incluyendo: «*Escherichia coli*», «Urinary Tract Infections», «Quinolone Resistance», «South America», «gyrA», «parC», «qnr» y «PMQR».

Los criterios de inclusión se definieron de la siguiente manera: se consideraron estudios originales que analizaran aislados clínicos de origen humano obtenidos en países de Sudamérica y que incluyeran caracterización molecular explícita de los mecanismos de resistencia (genotipificación de mutaciones QRDR o detección de genes PMQR). Se excluyeron reportes de casos aislados, revisiones narrativas, estudios exclusivamente veterina-

rios o ambientales sin correlación clínica, y aquellos manuscritos que no desagregaran los datos por país de origen.

Evaluación de calidad y extracción de datos

El proceso de selección fue realizado por dos investigadores de forma independiente. En una primera etapa, se cribaron los registros por título y resumen para descartar duplicados y estudios irrelevantes. Posteriormente, se evaluaron los textos completos de los artículos preseleccionados. Cualquier discrepancia en la selección final se resolvió mediante consenso.

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos y determinar el riesgo de sesgo, se utilizó la herramienta de evaluación crítica del Joanna Briggs Institute (JBI) para estudios de prevalencia. Esta herramienta examina aspectos críticos como la idoneidad del marco muestral, la validez de los métodos de identificación y la precisión en el análisis estadístico.

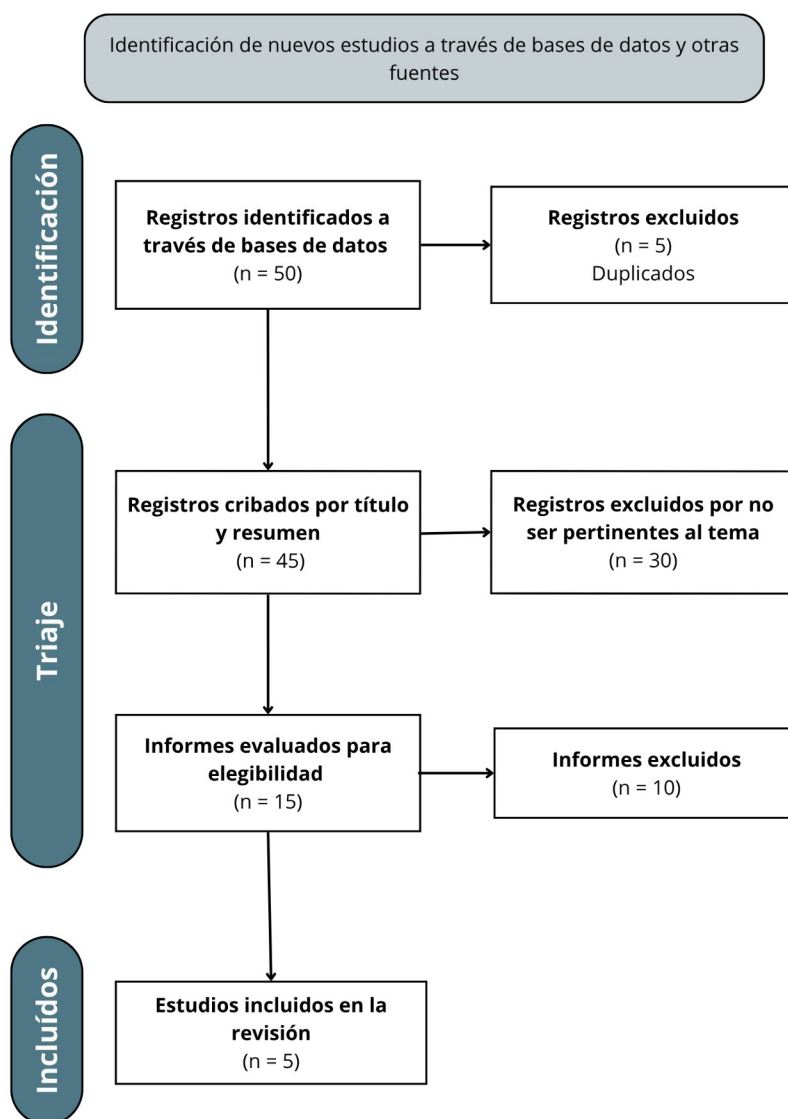


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

RESULTADOS

Selección y características de los estudios

El proceso de búsqueda inicial identificó un total de 50 registros. Tras la eliminación de duplicados ($n = 5$) y el cribado preliminar por título y resumen ($n = 45$), se excluyeron 30 trabajos que no abordaban la pregunta de investigación. De los 15 informes restantes evaluados a texto completo, 10 fueron descartados por no cumplir con la delimitación geográfica estricta o por carecer de datos moleculares detallados. Finalmente, cinco estudios cumplieron con todos los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la síntesis cualitativa (2,3,10–12). El proceso detallado de selección se presenta en el flujo-grama PRISMA (Figura 1).

La evidencia recopilada representa datos principalmente de Brasil y Argentina, con un estudio multinacional que amplía la cobertura a otros países de la región. Las técnicas moleculares empleadas variaron desde la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) convencional hasta la Secuenciación de Genoma Completo (WGS), lo que refleja la evolución tecnológica en el periodo estudiado.

Hallazgos moleculares y epidemiológicos

Los mecanismos moleculares identificados revelan un patrón complejo de resistencia. La Tabla 1 resume las características técnicas y los hallazgos críticos de los estudios incluidos. Se observó una clara predominancia de mutaciones en la región QRDR. Específicamente, Ferreira et al. (2) reportaron mediante WGS en Brasil la sustitución D87N en el gen *gyrA* en el 100 % de los aislados resistentes, un hallazgo consistente con el estudio

multinacional de Caballero et al. (10) que identificó una alta prevalencia de la mutación S80I en *parC* a lo largo de seis países latinoamericanos.

Respecto a los determinantes mediados por plásmidos (PMQR), Silva et al. (11) documentaron la presencia de genes *qnr* tanto en muestras clínicas como ambientales en Brasil. Por su parte, Guacho et al. (3) reportaron recientemente desde Argentina la co-presencia signifi-

cativa de *qnrB19* y la variante *aac(6')-Ib-cr*, destacando la ausencia de otros genes comunes como *qnrA* y *qnrS*. Adicionalmente, múltiples estudios, incluyendo el de Souza da-Silva et al. (12), vincularon estos perfiles de resistencia con la expansión del clon pandémico ST131 (específicamente el sublinaje H30-Rx), subrayando su rol en la diseminación de la resistencia a fluoroquinolonas en la región.

Tabla 1. Características técnicas y hallazgos moleculares de los estudios incluidos.

Autor (año)	País	Técnica	Hallazgos críticos (QRDR/PMQR)
Silva et al. (2019)	Brasil	PCR	Presencia de genes <i>qnr</i> en muestras clínicas y ambientales.
Ferreira et al. (2021)	Brasil	WGS	Mutación D87N (<i>gyrA</i>) en 100 % de aislados resistentes; presencia de ST131.
Souza da-Silva et al. (2020)	Brasil	Genotipificación	Predominancia del clon ST131 (H30-Rx) vinculado a resistencia a fluoroquinolonas.
Guacho et al. (2024)	Argentina	PCR/ Secuenciación	Co-presencia de <i>qnrB19</i> y <i>aac(6')-Ib-cr</i> ; ausencia de <i>qnrA</i> y <i>qnrS</i> .
Caballero et al. (2025)	Multinacion al	WGS	Alta prevalencia de mutaciones en <i>parC</i> (S80I) en 6 países de Latinoamérica.

Nota: WGS = secuenciación de genoma completo; PCR = reacción en cadena de la polimerasa.

Calidad metodológica

La evaluación de riesgo de sesgo mediante la metodología JBI, detallada en la Tabla 2, indicó que la mayoría de los estudios presentan una calidad metodológica aceptable. Las investigaciones de Silva et al. (11) y Guacho et al. (3) mostraron un riesgo global bajo, caracterizándose por diseños de muestreo robustos y criterios de selección

explícitos. En contraste, los estudios de Ferreira et al. (2), Souza da-Silva et al. (12) y Caballero et al. (10) presentaron un riesgo moderado, debido principalmente a limitaciones en la descripción detallada de los métodos de selección de la muestra o del marco muestral inicial. A pesar de estas limitaciones, todos los estudios aportaron datos válidos para la síntesis cualitativa.

Tabla 2. Evaluación de riesgo de sesgo (metodología JBI).

Autor	Muestreo	Selección	Medición	Análisis	Riesgo global
Silva et al.	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo
Ferreira et al.	No claro	No	Sí	Sí	Moderado
Souza da-Silva et al.	No claro	No claro	Sí	Sí	Moderado
Guacho et al.	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo
Caballero et al.	No	No claro	Sí	Sí	Moderado

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática ofrece una síntesis crítica de los determinantes moleculares que sustentan la actual crisis de resistencia a quinolonas en Sudamérica. Nuestros hallazgos confirman que la resistencia en la región no es un evento estocástico o aislado, sino un fenómeno evolutivo altamente estructurado. Este proceso está impulsado por una sinergia sofisticada entre la

acumulación de mutaciones cromosómicas de alto nivel y la diseminación horizontal de mecanismos plasmídicos (PMQR).

El pilar fundamental de la resistencia clínica observada en los estudios analizados es la acumulación de mutaciones puntuales en las regiones QRDR de los genes *gyrA* y *parC*. El reporte de Ferreira et al. (2) sobre la prevalencia absoluta de la sustitución D87N en *gyrA* en

aislados resistentes es consistente con un patrón de resistencia de alto nivel que inhabilita por completo el uso terapéutico de la ciprofloxacina. A nivel bioquímico, estas mutaciones alteran la conformación del sitio de unión del antibiótico con la ADN girasa y la topoisomerasa IV, reduciendo drásticamente la afinidad de las fluoroquinolonas por sus dianas moleculares (6).

No obstante, el hallazgo epidemiológico más trascendente derivado de esta revisión es la asociación casi insoluble de estos perfiles mutacionales con el éxito pandémico del clon ST131 (10,12). Este linaje no solo actúa como un reservorio pasivo de multirresistencia, sino que su sublinaje específico H30-Rx ha demostrado una capacidad de diseminación superior en Sudamérica. Esta hegemonía biológica se atribuye probablemente a una mayor aptitud biológica (*fitness*) y a la posesión de un arsenal de factores de virulencia que le permiten colonizar y persistir en el tracto urinario incluso en ausencia de presión antibiótica constante (9). La consolidación del ST131 como el principal vehículo de resistencia en la región sugiere que las estrategias de contención basadas exclusivamente en la restricción del uso de antibióticos podrían ser insuficientes si no se acompañan de medidas estrictas de control de infecciones para frenar la transmisión clonal.

Nuestra síntesis destaca también una epidemiología molecular particular para los genes PMQR en el Cono Sur. Mientras que en otras latitudes los genes *qnrA* o *qnrS* suelen ser los más reportados, los datos provenientes de Argentina (3) y Brasil (11) apuntan a *qnrB19* y, de forma prominente, a *aac(6')-Ib-cr* como los protagonistas regionales. La enzima *aac(6')-Ib-cr* es de especial preocupación clínica debido a su bifuncionalidad: posee la capacidad de acetilar tanto a las fluoroquinolonas como a ciertos aminoglicósidos (como la kanamicina y tobramicina), generando un fenotipo de co-resistencia que limita severamente las opciones de rescate terapéutico (7).

Es imperativo discutir la «hipótesis del facilitador» en el contexto sudamericano. Aunque los PMQR por sí solos confieren niveles de resistencia subclínicos (bajos aumentos de la CIM), funcionan como un peldaño evolutivo esencial. Al permitir que la bacteria sobreviva a concentraciones subinhibitorias del fármaco —un escenario común en casos de dosificación inadecuada o automedicación—, estos genes amplían la «ventana de selección mutacional». Esto facilita la emergencia y posterior fijación de las mutaciones definitivas de alto

nivel en la QRDR. Además, la co-localización frecuente de estos genes en plásmidos altamente conjugativos (tipo IncF), que también portan determinantes de resistencia a betalactámicos (como el gen *blaCTX-M-15*), explica por qué la resistencia a quinolonas es hoy un marcador clínico confiable de multirresistencia en nuestra región (13).

Desde la perspectiva de la infectología clínica, estos hallazgos validan la obsolescencia de las fluoroquinolonas como terapia empírica de primera línea en Sudamérica para infecciones complicadas o en pacientes con factores de riesgo. Las guías internacionales de la IDSA son claras al desaconsejar su uso cuando la resistencia local supera el 10 % (14). Nuestros datos sugieren que, en los principales centros urbanos de Sudamérica, la prevalencia de mecanismos moleculares de alto nivel supera con creces este umbral. La consecuencia más grave de esta resistencia es el «daño colateral» masivo sobre otras clases de antibióticos, forzando a los clínicos a escalar el tratamiento hacia los carbapenémicos, lo que a su vez impulsa la emergencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas (15).

Reconocemos que esta revisión sistemática presenta un sesgo geográfico evidente hacia Brasil y Argentina, lo cual refleja la disparidad en las infraestructuras de vigilancia genómica en el subcontinente. Países como Paraguay, Bolivia o Venezuela permanecen subrepresentados, lo que podría estar ocultando dinámicas moleculares locales divergentes. Es fundamental que la región transite de una vigilancia fenotípica convencional hacia una vigilancia genómica activa, integrando técnicas de WGS para monitorear en tiempo real la trayectoria de los «superclones».

En conclusión, la resistencia a quinolonas en UPEC en Sudamérica es un fenómeno multifactorial dominado por mutaciones canónicas en la QRDR y facilitado por la diseminación horizontal de genes PMQR específicos (*qnrB19* y *aac(6')-Ib-cr*), los cuales son vehiculizados primordialmente por el éxito evolutivo del clon pandémico ST131. Estos resultados confirman la necesidad urgente de actualizar las guías de práctica clínica, desaconsejando el uso empírico de fluoroquinolonas en la región y fomentando la inversión en sistemas de vigilancia genómica regional y programas de optimización de antimicrobianos (PROA) para contener la progresión hacia la panresistencia bacteriana.

REFERENCIAS

1. Global Burden of Disease (GBD) 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
2. Ferreira R, Silva B, Rezende G, Nakamura-Silva R, Pitondo-Silva A, Campanini-Ezequiel V, et al. Genome profiling of fluoroquinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* isolates from Brazil. *Lett Appl Microbiol*. 2021;73(2):180-8.
3. Guacho CC, et al. First report of *qnrB19* and *aac(6')-Ib-cr* in clinical *E. coli* isolates from Argentina. *J Glob Antimicrob Resist*. 2024;39:295-8.
4. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2024. Geneva: WHO; 2024.
5. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Informe de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) 2022. Washington, D.C.: OPS; 2023.
6. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1354(1):12-31.
7. Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC, Robicsek A. Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(4):664-89.
8. Pitout JDD, Finn TJ. The evolutionary and clinical success of *Escherichia coli* ST131. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2):e00113-19.
9. Nicolas-Chanoine MH, Bertrand X, Madec JY. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):543-74.
10. Caballero F, Martinez-Ventura A, Cuicapuza D, Gutierrez-Ajalcriña R, Soto-Pastrana J, Asmat-Marrufo P, et al. Genomic diversity of uropathogenic *Escherichia coli* in clinical isolates from six latin american countries, 2018-2023. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2025;42(2):156-65.
11. Silva R, Moreira-Marconi E, Siqueira F, Peres A, Gonçalves D, de Souza C, et al. Detection of multidrug-resistant Enterobacteriaceae isolated from river waters flowing to the Guanabara Bay and from clinical samples of hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2019;61:e50.
12. Souza da-Silva AP, Pereira-Gonçalves M, de-Oliveira-Santos M, da-Silva-Freitas G, da-Silva-Brito K, Dias-Moreira C, et al. Prevalence of fluoroquinolone-resistant and broad-spectrum cephalosporin-resistant community-acquired urinary tract infections in Rio de Janeiro: Impact of *Escherichia coli* genotypes ST69 and ST131. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:339-45.
13. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20.
14. Tamma PD, Aitken SL, Anderson DJ, Bonomo RA, Kerbel R, Jenkins TC. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2024;78(7):e108-e175.
15. Bonelli RR, Moreira BM, Picão RC. Therapeutic options for multidrug-resistant urinary tract infections: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(5):483-97.