

Artículo original

Primer reporte ecuatoriano de genes qnrB19 y aac(6')-ib-cr en escherichia coli uropatogénica resistente a ciprofloxacina

First ecuadorian report of qnrB19 and aac(6')-ib-cr genes in uropathogenic escherichia coli resistant to ciprofloxacin

Carlos Chiluisa-Guacho^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0233-6168>

Nairovys Gómez Martínez² <http://orcid.org/0000-0001-7986-8328ua>

Germania Elisabeth Vilema-Vizuete² <http://orcid.org/0000-0002-2348-4330>

Marise Dutra-Asensi³ <https://orcid.org/0000-0002-7075-8605>

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Carrera de Enfermería, Ambato – Ecuador. Instituto Nacional de Salud Pública e Investigación – INSPI. Ecuador. Sede Tena – Ecuador. Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Laboratório de Pesquisa em Infecção, Rio de Janeiro, Brasil.

² Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato – Ecuador.

³ Fundação Oswaldo Cruz, Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar 4365, Rio de Janeiro 21040-900, Brasil.

*Autor para la correspondencia: ua.carloschiluisa@uniandes.edu.ec

RESUMEN

Escherichia coli, es una bacteria que se encuentra en el intestino de los seres humanos y de otros animales de sangre caliente. La mayoría de sus cepas son inofensivas y forman parte de la flora intestinal normal, desempeñando un papel importante en la digestión y en la síntesis de vitaminas. Sin embargo, algunas cepas pueden ser patógenas y causar enfermedades como infecciones del tracto urinario, gastroenteritis, meningitis neonatal y septicemia. Este estudio evaluó la presencia de Plásmidos Mediadores de Resistencia a Quinolonas (PMQR) en 156 aislamientos clínicos de *Escherichia coli* uropatogénica resistente a ciprofloxacina en Quito-Ecuador, durante 2011. Se encontró que el 50,6 % de los aislamientos eran resistentes a ciprofloxacina, siendo más prevalente en pacientes hospitalizados (75 %) que en ambulatorios (43,3 %). El análisis genético reveló que el 54,4 % de los aislamientos resistentes portaban el gen *aac(6')-Ib-cr*, y el 64,5 % el gen *qnrB*, con el alelo *qnrB19* presente en el 100 % de las cepas analizadas. No se detectaron los genes *qnrA*, *qnrC*, *qnrD* y *qnrS*. Además, el 36,7 % de los aislamientos mostraron co-oexpresión de los genes *qnrB19* y *aac(6')-Ib-cr*, asociada a altos niveles de resistencia. La distribución de los grupos filogenéticos fue 22,8 % en el grupo A, 15,5 % en el grupo B1, 48,1 % en el grupo B2 y 13,9 % en el grupo D. Este estudio es el primer reporte de la presencia de genes *qnrB19* y *aac(6')-Ib-cr* en Ecuador, resaltando la importancia de monitorear la resistencia a ciprofloxacina y los genes PMQR en *E. coli* uropatogénica.

Palabras clave: *qnrB*; *aac(6')-Ib-cr*; *Escherichia coli*; ciprofloxacina; uropatogénica resistente.

ABSTRACT

Escherichia coli is a bacterium found in the intestine of humans and other warm-blooded animals. Most of its strains are harmless and are part of the normal intestinal flora, playing an important role in digestion and vitamin synthesis.

However, some strains can be pathogenic and cause diseases such as urinary tract infections, gastroenteritis, neonatal meningitis and septicemia. This study evaluated the presence of Plasmid Mediators of Quinolone Resistance (PMQR) in 156 clinical isolates of ciprofloxacin-resistant uropathogenic *Escherichia coli* in Quito-Ecuador, during 2011. It was found that 50.6 % of the isolates were resistant to ciprofloxacin, being more prevalent in hospitalized patients (75 %) than in outpatients (43.3 %). Genetic analysis revealed that 54.4 % of the resistant isolates carried the *aac(6')-Ib-cr* gene, and 64.5 % the *qnrB* gene, with the *qnrB19* allele present in 100 % of the strains analyzed. The *qnrA*, *qnrC*, *qnrD* and *qnrS* genes were not detected. In addition, 36.7 % of the isolates showed co-expression of *qnrB19* and *aac(6')-Ib-cr* genes, associated with high levels of resistance. The distribution of phylogenetic groups was 22.8 % in group A, 15.5 % in group B1, 48.1 % in group B2 and 13.9 % in group D. This study is the first report of the presence of *qnrB19* and *aac(6')-Ib-cr* genes in Ecuador, highlighting the importance of monitoring ciprofloxacin resistance and PMQR genes in uropathogenic *E. coli*.

Keywords: *qnrB*; *aac(6')-Ib-cr*; *Escherichia coli*; ciprofloxacin; uropathogenic resistant.

Recibido: 04/03/2024

Aceptado: 29/03/2024

Introducción

Este estudio se justifica porque el reporte de genes en *E. coli* uropatogénica resistente a ciprofloxacina en Ecuador es relevante para la salud pública, la investigación científica y la toma de decisiones en salud.

El estudio aborda el problema científico de la resistencia a los antimicrobianos en *Escherichia coli* uropatogénica, específicamente la resistencia a la ciprofloxacina, un antibiótico comúnmente utilizado para tratar infecciones del tracto urinario.

Escherichia coli es responsable del 85 % de las infecciones del tracto urinario (ITU) adquiridas en la comunidad y del 50 % de las ITU nosocomiales.⁽¹⁾ Como alternativa terapéutica, las fluoroquinolonas (FQ) se han convertido en los antimicrobianos más recetados a nivel mundial, debido a su amplio espectro de actividad y su efecto bactericida, que resulta de la inhibición de las enzimas ADN girasa y topoisomerasa IV.^(2,3)

La resistencia a las FQ en Enterobacterias se asocia principalmente con mutaciones cromosómicas en la ADN girasa o la topoisomerasa IV.⁽⁴⁾ Sin embargo, en 1998 se describe el primer determinante de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos (PMQR),⁽⁵⁾ detectado inicialmente en una cepa clínica de *Klebsiella pneumoniae*, denominado genes *Qnr*, con 6 variantes descritas hasta el momento: *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS* y *qnrVC*.⁽⁶⁾

Otro mecanismo de PMQR está relacionado con el gen *aac(6')-Ib-cr*, descrito en 2006, que codifica una nueva variante de enzima modificadora de aminoglucósidos que confiere resistencia mixta tanto para FQ como ciprofloxacina y norfloxacina, y para aminoglucósidos como tobramicina, kanamicina y amikacina.⁽⁷⁾ Este gen es una variante de las acetilasas del grupo AAC(6')-Ib, con una mutación de dos sustituciones de aminoácidos únicas, Trp102Arg y Asp179Tyr, que le permite acetilar fluoroquinolonas y aminoglucósidos, otorgando esta resistencia mixta.⁽⁸⁾

Hasta el momento, no se tiene información sobre la presencia de PMQR en *Escherichia coli* uropatogénica en Ecuador. Por lo tanto, el objetivo del estudio es investigar el perfil de resistencia antimicrobiana, identificar PMQR transferibles (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *qnrVC* y *aac(6')-Ib-cr*), determinando la relación

genética mediante análisis de campos pulsados (PFGE) en aislamientos de *Escherichia coli* uropatogénica recuperados de pacientes comunitarios y hospitalarios en Quito, Ecuador.

Métodos

- **Aislamientos bacterianos**

En este estudio, se analizaron 156 aislamientos únicos de *Escherichia coli* obtenidos de muestras de orina durante el año 2011. Estos aislamientos estaban conservados en el laboratorio de bacteriología del Instituto Nacional de Salud Pública e Investigación – INSPI, Dr. Leopoldo Izquieta Pérez, en Quito. Se clasificaron en dos grupos: 36 provenientes de pacientes hospitalizados y 120 de pacientes ambulatorios, todos con diagnóstico clínico y de laboratorio de infección del tracto urinario y un conteo de aerobios superior a 10⁵ UFC/mL. Los aislamientos de *E. coli* fueron identificados mediante técnicas bioquímicas estándar.⁽⁹⁾ Para evaluar la susceptibilidad a los antibióticos, se utilizó el método de disco difusión, siguiendo las pautas del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2015). La Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para ciprofloxacina se determinó mediante Etest (AB Biodisk, Solna, Suecia).⁽¹⁰⁾

- **Investigación molecular**

La clasificación filogenética de los aislamientos se determinó mediante la técnica de Amplificación de Cadena de Polimerasa (PCR) multiplex, según lo descrito por Clermont *et al.*, 2000.⁽¹¹⁾ La identificación de los genes *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *qnrVC* y *aac(6)-Ib-cr* se realizó mediante PCR, de acuerdo con los métodos descritos por Cattoir *et al.*, 2007 y Park *et al.*, 2006, respectivamente.^(12,13)

El secuenciamiento de ADN se llevó a cabo utilizando el kit Big Dye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing (Applied Biosystems, Foster City, CA) y se analizó con el secuenciador genético ABI Prism 3100 (Applied Biosystems) de la Plataforma de secuenciamiento de PDTIS-IOC DNA.

La Electroforesis en Gel de Campo Pulsado (PFGE) se realizó utilizando la enzima de restricción XbaI, siguiendo el protocolo descrito por Ribot *et al.*, 2006.⁽¹⁴⁾ Los patrones de bandas obtenidos fueron analizados con el software GelCompar II (Applied Maths, Kortrijk, Bélgica), utilizando el coeficiente de similitud de Dice.

- **Análisis estadístico**

Para encontrar correlaciones estadísticamente significativas entre los aislamientos de pacientes comunitarios y de origen hospitalario, se aplicó la prueba de Chi-cuadrado con la corrección de Yates.

Resultados

- **Perfil de fenotípico de resistencia**

En este estudio se encontró que el 50,6 % (79/156) de *Escherichia coli* uropatogénica presentó resistencia fenotípica a ciprofloxacino, encontrando el 75 % (27/36) en pacientes hospitalizados y 43,3 % (52/120) de pacientes ambulatorios, con significación estadística mayor ($p=0,001672$) en pacientes hospitalizados. Otros resultados de resistencia fenotípica fue a ampicilina 87,8 % (137/156), trimetoprim-sulfametoxazol 77,6 % (121/156), cefalotina 48,8 % (75/156), amoxicilina/ácido clavulánico 32,7 % (51/156), gentamicina 22,4 % (35/156), cefotaxime 19,23 % (30/156), ceftazidima 12,85 (20/156), cefepime 7,6 % (12/156), cefoxitina 7,6 % (12/156) y amikacina 5,7 % (9/156). Todos los aislamientos de este estudio fueron susceptibles para imipenem (Tabla 1).

- **Perfil genético de resistencia**

Se realizó el análisis genético de los 79 aislamientos con perfil fenotípico de resistencia a ciprofloxacina, encontrando que el 54,4 % (43/79) de los aislados portaban la variante *aac(6′)-Ib-cr*, confirmada por secuenciación (número de acceso de GenBank EF542813-EU675686.2), con el 44,2 % (19/43) en pacientes hospitalizados y el 55,8 % (24/43) en pacientes ambulatorios, con significancia estadística mayor ($p = 0,0002647$) en pacientes ambulatorios.

En relación a la presencia de genes *qnr*, se identificó la variante *qnrB* en el 64,5 % (51/79) y mediante secuenciación genómica se identificó el alelo *qnrB19* (número de acceso de GenBank JF923528 - HE613857) en todas las cepas con la variante *qnrB*; presentando una distribución en 41,1 % (21/51) de pacientes de origen hospitalario y 62,5 % (30/51) en pacientes ambulatorios, con significancia estadística mayor ($p=0,0005243$) en pacientes ambulatorios. No se encontraron genes que codificaran para *qnrA*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrVC*. Destacar la presencia de co-expresión de genes *qnrB19* y *aac(6′)-Ib-cr* en el 36,7 % (29/79) de los aislamientos con altos niveles de resistencia a ciprofloxacina ($MIC_{50} > 32$).

En la Tabla 1 se expone el perfil de resistencia fenotípica de los 156 aislamientos de *Escherichia coli* uropatógena con determinantes genéticos de Resistencia a Quinolonas Mediada por Plásmidos (PMQR) en pacientes ambulatorios y hospitalarios.

- **Análisis filogenético**

En relación con el análisis filogenético, se encontró que de los 79 aislamientos con resistencia a ciprofloxacina, el 48,1 % (38/79) pertenece al grupo filogenético B2, 22,8 % (18/79) pertenece grupo A, 15,2 % (12/79) grupo B1; y 13,9 % (11/79) grupo D. Al realizar una correlación entre los genes investigados y encontrados *qnrB19* y *aac(6′)-Ib-cr* con los grupo filogenético se *Escherichia coli*, se halló que de los 29

aislamientos que coexpresan los dos genes, el 48,2 % (14/29) pertenecen al grupo filogenético B2, 31 % (9/29) grupo A, 13,7 % (4/29) grupo B1 y 10,3 % (3/29) pertenece al grupo D, destacando que el grupo filogenético B2 se caracteriza por presentar mayo perfil de resistencia.

En relación a la caracterización molecular por Electroforesis en Gel de Campo Pulsado (PFGE), observamos que los genes *qnrB19* y *aac(6')-Ib-cr* detectados muestran una distribución tanto en ambientes comunitarios como hospitalarios; y tenemos también patrones de agrupamiento según el origen de los aislamientos.

Tabla 1- Perfil de resistencia fenotípica de los 156 aislamientos de *Escherichia coli* uropatogénica

Antimicrobiano	Hospitalarios (n=36) (%)	Ambulatorios (n=120) (%)	p value	<i>aac(6')-Ib-cr</i> (n=43)	<i>qnrB19</i> (n=51)
	Hospitalarios	Ambulatorios	p value	Hospitalarios	Ambulatorios
FEP	6 (16,7)	6 (5,0)	0,051	6	5
CTX	13 (31,1)	17 (14,2)	0,007	10	10
CAZ	9 (25)	11 (9,2)	0,027	8	8
ATM	10 (27,8)	13 (10,8)	0,024	9	10
FOX	4 (11,1)	8 (6,7)	0,602	3	3
AMC	20 (55,6)	31 (25,8)	0,001	15	14
AM	34 (94,4)	103 (85,8)	0,274	19	18
CF	25 (69,4)	50 (41,7)	0,006	12	15
IMP	0	0	0	0	0
SXT	30 (83,3)	91 (75,8)	0,472	15	20
AK	4 (11,1)	5 (4,2)	0,246	2	5
CN	12 (33,3)	23 (19,2)	0,119	9	11
CIP	27 (75,0)	52 (43,3)	0,001	19	24
NA	28 (77,8)	78 (65,0)	0,216	19	23

FEP, cefepime; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidima; ATM, aztreonam; FOX, ceftoxitina; AM, ampicilina;

CF, cefalotina; IMP, imipenem; AMC, amoxicilina/ácido clavulánico;

SXT, trimetoprim/sulfametoxazol; CIP, ciprofloxacina; CN, gentamicina; AK, amikacina.

Discusión

Los autores consideran que el primer reporte ecuatoriano de los genes *qnrB19* y *aac(6')-Ib-cr* en *Escherichia coli* uropatogénica resistente a ciprofloxacina se justifica por varias razones:

- **Importancia en salud pública:** la resistencia a ciprofloxacina en *E. coli* uropatogénica es una preocupación creciente para la salud pública, ya que limita las opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, que son comunes y pueden tener complicaciones graves.
- **Contribución al conocimiento científico:** este reporte amplía el conocimiento sobre la epidemiología de la resistencia a antimicrobianos en Ecuador, proporcionando información valiosa sobre la presencia y distribución de genes de resistencia específicos en la región.
- **Base para futuras investigaciones:** la identificación de estos genes en *E. coli* uropatogénica puede servir como base para futuros estudios que exploren la dinámica de transmisión, los mecanismos de resistencia y el desarrollo de estrategias de intervención para controlar la propagación de cepas resistentes.
- **Guía para la toma de decisiones clínicas y políticas:** los hallazgos pueden informar a los profesionales de la salud y a los responsables de la formulación de políticas sobre la necesidad de monitorear la resistencia a los antimicrobianos y ajustar las guías de tratamiento y prevención de infecciones en función de la resistencia local a los antimicrobianos.

El uso indiscriminado de antibióticos para el control de infecciones, tanto en medicina humana como en veterinaria,^(15,16) es un factor que favorece la aparición de resistencia a estos medicamentos. Estudios en América Latina y particularmente en Ecuador,⁽¹⁷⁾ tanto en áreas urbanas como rurales, reportan perfiles de resistencia mixta para varios grupos de antibióticos,^(18,19) lo que coincide con los hallazgos de este estudio respecto a los porcentajes de resistencia a las fluoroquinolonas (FQ), especialmente a la ciprofloxacina, en sectores comunitarios y hospitalarios.⁽²⁰⁾

Es importante destacar que este estudio evidencia resistencia a varias familias de antibióticos, como los β -lactámicos, sulfas y aminoglucósidos, indicando que estos aislamientos portan simultáneamente varios genes de resistencia plasmidial.

Las fluoroquinolonas son antibióticos sintéticos que se utilizan ampliamente en todo el mundo, tanto en la práctica clínica para el tratamiento de diversas infecciones, incluidas las infecciones del tracto urinario (ITU) en seres humanos,⁽²¹⁾ como en medicina veterinaria.⁽²²⁾ Esto lleva al surgimiento de resistencia a este grupo de antibióticos, lo cual se reporta en varios estudios en América Latina.^(21,23) En cuanto a los mecanismos de resistencia a las FQ, estos se deben principalmente a mutaciones en ciertas regiones cromosómicas de las topoisomerasas (topoisomerasa IV y ADN girasa)^(3,4,6) Desde 1988, se reportan en varias partes del mundo los Plásmidos Mediadores de Resistencia a Quinolonas (PMQR),⁽⁵⁾ entre los que se encuentra el gen *qnr*, que codifica la proteína Qnr que se une y protege a la girasa y a la topoisomerasa IV de la acción de las quinolonas.⁽²⁴⁾

Este estudio demuestra la presencia de genes *qnr*, principalmente la variante *qnrB19*, en aislamientos de *Escherichia coli* de origen urinario humano, similar a lo reportado por Armas-Freire et al. en 2015, quienes encontraron porcentajes

menores de genes tipo qnrB en aislamientos comunitarios en comparación con los de origen hospitalario.⁽²⁵⁾ El presente estudio identifica el alelo predominante (qnrB19) de la variante qnrB en todas las muestras con resistencia a ciprofloxacina, sin hallar otras variantes de qnrB. La predominancia del gen qnrB respecto a otras variantes de genes qnr en Ecuador concuerda con lo que se espera, ya que estudios en otros países latinoamericanos como Perú y Bolivia también indican una predominancia de la variante del gen qnrB, tanto a nivel comunitario como hospitalario.

Esto podría deberse a que estos genes se encuentran en elementos genéticos móviles que facilitan su diseminación junto con otros genes de resistencia, otorgando perfiles amplios de resistencia en seres humanos.^(6,25,26,27) La presencia de estos genes qnr también se describe en aves de granja.⁽²⁸⁾ Palecchi *et al.* en 2010⁽²⁶⁾ reportan la presencia exclusiva del alelo qnrB19 en cepas comensales de *Escherichia coli* aisladas de niños sanos en áreas urbanas de Perú y Bolivia, similar a los presentes hallazgos, sugiriendo que este alelo qnrB19 podría ser prevalente en la región del Pacífico de los países de Ecuador, Perú y Bolivia.

En Ecuador, hay escasos estudios centrados en el gen *aac(6')-Ib* y su alelo *aac(6')-Ib-cr*, por lo que este estudio es pionero en describir la presencia de este gen, que confiere resistencia mixta a aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Desde su descubrimiento en 2006,⁽¹³⁾ diversos países como Túnez,⁽²⁹⁾ China,⁽³⁰⁾ Italia⁽³¹⁾ e Irán⁽³²⁾ reportan la presencia del gen *aac(6')-Ib-cr*, con porcentajes inferiores a los encontrados en el presente estudio. En América Latina, Chile⁽³³⁾ reporta una prevalencia del 54 % en cepas de *K. pneumoniae* y 74 % en cepas de *Escherichia coli* de origen hospitalario productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE); Bolivia⁽³⁴⁾ reporta el hallazgo del 85,7 % del gen *aac(6')-Ib-cr* en muestras ambulatorias, y Argentina reporta la presencia de este gen en el 55,5 % de las muestras provenientes del Perú, Colombia y Argentina de origen comunitario. Es

importante resaltar que los resultados de Chile y Bolivia son superiores a los de nuestro estudio, mientras que Argentina⁽³⁵⁾ presenta un porcentaje similar.

Este estudio describe la co-expresión de los genes *qnrB19* y *aac(6')-Ib-cr* en aislamientos con amplios perfiles de resistencia a fluoroquinolonas y aminoglucósidos en muestras ambulatorias, similar a lo que se reporta en Ecuador,⁽³⁶⁾ Brasil^(37,38) y Argentina.⁽³⁹⁾ En cuanto a los grupos filogenéticos de *Escherichia coli* con perfil fenotípico de resistencia múltiple, se encuentra que los genes *qnrB19* y *aac(6')-Ib-cr* están diseminados en los cuatro grupos filogenéticos, principalmente en el grupo B2, tanto en el medio hospitalario como en el comunitario. Esto sugiere que las cepas comensales y patogénicas de *Escherichia coli* comparten los Plásmidos Mediadores de Resistencia a Quinolonas (PMQR) junto con determinantes genéticos de virulencia y resistencia, debido a la fácil transmisión de estos genes en elementos genéticos móviles.⁽⁴⁰⁾

Se recomienda que futuras investigaciones enfocadas en el perfil de resistencia fenotípica de aislamientos de *Escherichia coli* uropatogénica consideren la aplicación de la neutrosofía para manejar la incertidumbre inherente a estos estudios. La neutrosofía, como herramienta matemática y filosófica, permite un enfoque más holístico al abordar los aspectos indeterminados y contradictorios de la información, lo que resulta especialmente útil en la interpretación de datos complejos y variables. Su aplicación en el ámbito de la resistencia a los antibióticos podría proporcionar una comprensión más profunda y matizada de los patrones de resistencia, facilitando así el diseño de estrategias más efectivas para combatir las infecciones bacterianas. Esta metodología ya demuestra su utilidad en otros campos de investigación, como se evidencia en estudios recientes,^(41,42,43) y su incorporación en el estudio de la resistencia a los antibióticos podría ser igualmente provechosa.

Conclusiones

La diseminación de determinantes de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos, como los genes *qnr* y *aac(6)-Ib-cr*, se ha asociado con el aumento mundial de las tasas de resistencia a fluoroquinolonas en aislados clínicos de Enterobacteriaceae, principalmente en *Escherichia coli*. Se ha demostrado la presencia de estos genes de resistencia en los ambientes hospitalarios y comunitarios, lo cual representa una amenaza debido a la facilidad de diseminación entre enterobacterias, ya que al encontrarse en elementos genéticos móviles pueden fácilmente compartirse varios genes de resistencia y virulencia entre bacterias comensales y patógenas.

Este estudio explica la causa genéticas de resistencia a fluoroquinolonas, especialmente a ciprofloxacina, que es muy utilizada en ambientes hospitalarios y comunitarios, por lo que nos alerta a continuar con investigaciones que nos ayude a conocer mejor el perfil real de resistencia fenotípica y genotípica a fármacos antibióticos, entendiendo y conociendo genes que causan mayor resistencia a antibióticos de amplio espectro, lo que nos ayuda en la toma de decisiones de salud pública, principalmente en lo relacionado a implementar esquemas de tratamientos antibiótico en procesos infecciosos, tanto a nivel comunitario como hospitalario.

Referencias bibliográficas

1. Guzmán Natalia, García-Perdomo Herney Andrés. Novedades en el diagnóstico y tratamiento de la infección de tracto urinario en adultos. Revista mexicana de urología. 2020; 80(1): e06. <https://doi.org/10.48193/rmu.v80i1.546>

2. Malpartida Ampudia MK. Infección del tracto urinario no complicada. Rev.méd.sinerg. [Internet]. 2020;5(3):e382. <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/382>
3. Hernández A, Sánchez MB, Martínez JL. Quinolone resistance: much more than predicted. Front Microbiol. 2011;2(22):1-6. <http://10.3389/fmicb.2011.00022>.
4. Rodríguez-Martínez JM. Mechanisms of plasmid-mediated resistance to quinolones. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23(1):25-31. <http://10.1157/13070406>
5. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. The Lancet. 1998;351 (9105): 797-9. [http://10.1016/S0140-6736\(97\)07322-4](http://10.1016/S0140-6736(97)07322-4).
6. García José, Martínez Dianny, Caña Luisa, González Diorelis, Rodríguez Lucy, Rodolfo Hectorina et al . Genes qnr en Enterobacteriaceae aisladas en un hospital de Venezuela. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2018; 35(2):147-154. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000200147>
7. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, Bush K, Hooper DC. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. Nature Medicine. 2006;12(1):83-8. <https://doi.org/10.1038/nm1347>
8. Vetting MW, Park CH, Hegde SS, Jacoby GA, Hooper DC, Blanchard JS. Mechanistic and structural analysis of aminoglycoside N-acetyltransferase AAC(6')-Ib and its bifunctional, fluoroquinolone-active AAC(6')-Ib-cr variant. Biochemistry. 2008;47(37): 9825-35. <http://10.1021/bi800664x>
9. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. 2005. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

10. Clinical Laboratory Standards Institute. 2015. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-first Informational Supplement M100–S21. CLSI, Wayne, PA, USA.
11. Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66(10):4555-8. <http://10.1128/AEM.66.10.4555-4558.2000>
12. Cattoir V, Poirel L, Rotimi V, Soussy CJ, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated quinolone resistance qnr genes in ESBL-producing enterobacterial isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Aug;60(2):394-7. <http://10.1093/jac/dkm204>
13. Park CH, Robicsek A, Jacoby GA, Sahm D, Hooper DC. Prevalence in the United States of aac(6)-Ib-cr encoding a ciprofloxacin-modifying enzyme. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(11):3953-5. <http://10.1128/AAC.00915-06>
14. Ribot EM, Fair MA, Gautam R, Cameron DN, Hunter SB, Swaminathan B, Barrett TJ. Standardization of pulsed-field gel electrophoresis protocols for the subtyping of *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella*, and *Shigella* for PulseNet. *Foodborne Pathog Dis*. 2006 Spring;3(1):59-67. <http://10.1089/fpd.2006.3.59>
15. Sousa Ferreira, E. M. de, Barbosa de Sousa , G., Leite Barbosa, K., Sousa Monteles, K. de, & Silva Gomes, B. Os riscos que o uso indiscriminado de antibióticos pode ocasionar em crianças: uma revisão bibliográfica. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar*. 2021; 2(11):e211901. <https://doi.org/10.47820/recima21.v2i11.901>
16. Golovliov K, León D, Silva P, Falcón N. Medicación sin prescripción veterinaria en animales de compañía en Lima, Perú. *Rev Inv Vet Perú*. 2021;32(5):e21343 <http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v32i5.21343>

17. Arias Negrete MF, Véliz Castro TI. Bacterial resistance to ciprofloxacin and nitrofurantoin due to indiscriminate use in patients with urinary symptoms. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS*. 2023;5(3):435-450. <http://https://doi.org/10.59169/pentaciencias.v5i3.561>
18. Solís M.B, Romo S, Granja M, Sarasti JJ, Paz y Miño A & Zurita, J. Infección comunitaria del tracto urinario por *Escherichia coli* en la era de resistencia antibiótica en Ecuador. *Metro Ciencia*. 2022;30(1):37-48. <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol30/1/2022/37-48>
19. Ross J, Larco D, Colon O, Coalson J, Gaus D, Taylor K, Lee S. Evolución de la Resistencia a los antibióticos en una zona rural de Ecuador. *Práctica Familiar Rural*. 2020;5(1). <http://https://doi.org/10.23936/pfr.v5i1.144>
20. Montañez-Valverde RA, Montenegro-Idrogo JJ, Arenas-Significación FR, Vásquez-Alva R. Ciprofloxacin-resistant *E. coli* community-acquired upper urinary tract infection: associated characteristics in patients of a national hospital in Peru. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2015;76(4):385-91. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000500009&lng=es.
21. Vidoni GE, Pizarro NC, Gai M. Resistencia a ciprofloxacina en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. *Hig. Sanid. Ambient*. 2020;20(1):1829-1834. Disponible en: <https://saludpublica.ugr.es/investigacion/revista-electronica/contenido/2020>.
22. Santos M, Mariotto L, Massitel IL, Rubim FM, Almeida JVFC, Carvalho EEN, Ferrant M. Uso de fluoroquinolonas en perros y gatos domésticos. *Investigación, Sociedad y Desarrollo*. 2021;10(9):e25110917858. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17858>

23. López B, Calderón E, Olivar V, Parra I, Alcáza V, Castellanos M, et al. Susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos causantes de infección de vías urinarias bajas en un hospital pediátrico. Bol Med Hosp Infant Mex 2014; 71 (6): 339-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhix.2015.01.001>
24. Álvarez-Hernández, Diego Abelardo, Garza-Mayén, Gilda Sofía, & Vázquez-López, Rosalno. Quinolonas: perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. Revista chilena de infectología. 2015;32(5):499-504. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000600002>
25. Armas-Freire PI, Trueba G, Proaño-Bolaños C, Levy K, Zhang L, Marrs CF, Cevallos W, Eisenberg JN. Unexpected distribution of the fluoroquinolone-resistance gene qnrB in Escherichia coli isolates from different human and poultry origins in Ecuador. Int Microbiol. 2015;18(2):85-90. <http://10.2436/20.1501.01.237>.
26. Pallecchi L, Riccobono E, Sennati S, Mantella A, Bartalesi F, Trigoso C, Gotuzzo E, Bartoloni A, Rossolini GM. Characterization of small ColE-like plasmids mediating widespread dissemination of the qnrB19 gene in commensal enterobacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Feb;54(2):678-82. <http://10.1128/AAC.01160-09>
27. Rincón G, Radice M, Sennati S, Pallecchi L, Rossolini M, Gutkind G, et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants among oxyiminocephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in Argentina. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014; 7: 924-7. <http://10.1590/0074-0276130084>.
28. Carvajal BE, Rueda GE, Talavera RM, Torres CM, López VD, Vásquez RMC. Resistencia a antibióticos betalactámicos y quinolonas en Escherichia coli aislada de pollos broiler. Revista De Investigaciones Veterinarias Del Perú, 2021;32(2), e20012. <https://doi.org/10.15381/rivep.v32i2.20012>

29. Jouini A, Slama KB, Vinué L, Ruiz E, Saénz Y, Somalo S, et al. Detection of Unrelated Escherichia Coli Strains Harboring Genes of CTX-M-15, OXA-1, and AAC(6')-Ib-Cr Enzymes in a Tunisian Hospital and Characterization of Their Integrons and Virulence Factors. *Journal of Chemotherapy*. 2010; 22(5): p. 318-23.
30. Yang H, Chen H, Yang Q, Chen M, Wang H. High Prevalence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes qnr and aac(6')-Ib-cr in Clinical Isolates of Enterobacteriaceae from Nine Teaching Hospitals in China. *Antimicrobial Agents Chemoter*. 2008; 52(12): p. 4268-4273.
31. Frasson I, Cavallaro A, Bergo C, Richter S, Palú G. Prevalence of aac(6')-Ib-cr plasmid-mediated and Chromosome-Encoded fluoroquinolone resistance in Enterobacteriaceae in Italy. *Gut Pathogens*. 2011; 3(12).
32. Goudarzi M, FazeliMaryam. Quinolone Resistance Determinants qnr, qep, and aac(6')-Ib-cr in Extended-Spectrum B-Lactamase producing Escherichia coli Isolated From Urinary Tract Infections in Tehran, Iran. *Shiraz E-Med J*. 2017;18(5).
33. Elgorriaga E, Guggiana P, Dominguez M, Gonzales G, Mella S, Labarca J, et al. Prevalencia del determinante de resistencia plasmídica a quinolonas aac(6')-Ib-cr en cepas de Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productoras de BLEE aisladas en diez hospitales de Chile. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30(8): p. 466-68.
34. Saba Villarroel PM. Caracterización de los determinantes de resistencia a β -Lactámicos y quinolonas de localización plasmídica en Enterobacterias. Tesis de Maestría. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2014.
35. Rincon G. Genes de Resistencia a Quinolonas de Localización Plasmídica en Enterobacteriaceae. Tesis doctoral. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2015.

36. Chiluisa-Guacho C, Escobar-Perez J, Dutra-Asensi M. First Detection of the CTXM-15 Producing *Escherichia coli* O25-ST131 Pandemic Clone in Ecuador. *Pathogens*. 2018; 7(2):42. <https://doi.org/10.3390/pathogens7020042>
37. Minarini L.A, Poirel L, Cattior V, Darini A.L and Nordmann P. Plasmidmediated quinolone resistance determinants among enterobacterial isolates from outpatients in Brazil. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;62(3):474–8 <http://10.1093/jac/dkn237>
38. Paiva MC, Amaral AM, Baratella IL. The first report of the qnrB19, qnrS1 and aac(6')-Ib-cr genes in urinary isolates of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(5):687-9. <http://10.1590/s0074-02762012000500018>.
39. Andres P, Lucero C, Soler-Bistué A, Guerriero L, Albornoz E, Tran T, Zorreguieta A; PMQR Group; Galas M, Corso A, Tolmasky ME, Petroni A. Differential distribution of plasmid-mediated quinolone resistance genes in clinical enterobacteria with unusual phenotypes of quinolone susceptibility from Argentina. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(6):2467-75. <http://10.1128/AAC.01615-12>.
40. Gal-Mor O, Finlay BB. Pathogenicity islands: a molecular toolbox for bacterial virulence. *Cell Microbiol*. 2006 Nov;8(11):1707-19. <http://10.1111/j.1462-5822.2006.00794.x>