

The first report of the *qnrB19* and *aac(6')-Ib-cr* in isolates uropathogenic *Escherichia coli* ciprofloxacin-resistant in Ecuador

Primer reporte de genes *qnrB19* y *aac(6')-Ib-cr* en aislados de *Escherichia coli* uropatogénica resistente a ciprofloxacina en Ecuador

Carlos Chiluisa Guacho¹ , Nairovys Gómez Martínez¹ , Elisabeth Germania Vilema Vizuete¹ , Marise Dutra Asensi² 

¹Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Ecuador.

²Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar 4365, Rio de Janeiro 21040-900, Brasil.

Received: 16-01-2024

Revised: 25-05-2024

Accepted: 15-12-2024

Published: 16-12-2024

How to Cite: Chiluisa Guacho C, Gómez Martínez N, Vilema Vizuete EG, Dutra Asensi M. 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. 2024;4:179. <https://doi.org/10.59471/ijhsc2024179>

RESUMEN

El presente estudio fue diseñado para determinar la presencia de Plásmidos Mediadores de Resistencia a Quinolonas (PMQR) en aislamientos clínicos de *Escherichia coli* uropatogénica resistente a ciprofloxacina de pacientes ambulatorios y hospitalizados en Quito-Ecuador. Se investigó resistencia fenotípica a ciprofloxacina en 156 aislamientos no duplicados y almacenados de enero a diciembre de 2011 (120 pacientes ambulatorios y 36 hospitalizados), donde se encontró 50,6 % (79/156) resistentes a ciprofloxacina [75 % (27/36) en pacientes hospitalizados y 43,3 % (52/120) ambulatorios ($p=0,00167$)]. En el análisis genético, 54,4 % (43/79) fueron positivos para el gen *aac(6')-Ib-cr* [(44,2 % (19/43) en pacientes hospitalizados y 55,8 % (24/43) ambulatorios, ($p=0,0002647$)]; y 64,5 % (51/79) fueron positivos para el gen *qnrB* [(41,1 % (21/51) en pacientes hospitalizados y 62,5 % (30/51) ambulatorios ($p=0,0005243$)]; el alelo *qnrB19* estuvo presente en el 100 % de las cepas analizadas; mientras los genes *qnrA*, *qnrC*, *qnrD* y *qnrS* no fueron detectados. La co-oexpresión de los genes *qnrB19* y *aac(6')-Ib-cr* ocurrió en el 36,7 % (29/79) de los aislamientos con altos niveles de resistencia ($MIC_{50}>32$). El análisis de grupos filogenéticos mostró que el 22,8 % (18/79) de las cepas pertenecen al grupo filogenético A; 15,5 % (12/79) grupo B1; 48,1 % (38/79) grupo B2 y 13,9 % (11/79) grupo D. Este estudio es el primer reporte de la presencia de genes *qnrB19* y *aac(6')-Ib-cr* en Ecuador.

PALABRAS CLAVE

qnrB; *aac(6')-Ib-cr*; *Escherichia coli*; Uropatogénica; Ciprofloxacina; Resistencia; Ecuador.

ABSTRACT

The present study was designed to determine the presence of plasmid mediated quinolone resistance (PMQR) in clinical isolates of uropathogenic *Escherichia coli* ciprofloxacin-resistant of inpatients and outpatients in Quito-Ecuador. From January to December 2011, in 156 non-duplicated isolates of uropathogenic *E. coli* (120 outpatients and 36 inpatients) were investigated ciprofloxacin resistance, of these, 50,6 % (79/156) were resistant to ciprofloxacin [inpatients 75 % (27/36) and outpatients 43,3 % (52/120) ($p=0,00167$)]. Genetic analysis resulted

in 54,4 % (43/79) positive for *aac(6')-Ib-cr* gene [(inpatients 44,2 % (19/43) and outpatients 55,8 % (24/43), (p=0,0002647)]; and 64,5 % (51/79) positive for *qnrB* gene [(inpatients 41,1 % (21/51) and outpatient 62,5 % (30/51) (p=0,0005243)]; *qnrB19* allele was present in 100 % of the strains analyzed, while *qnrA*, *qnrC*, *qnrD* and *qnrS* genes were not detected. The co-expression of *qnrB19* and *aac(6')-Ib-cr* occurred in 36,7 % (29/79) of the isolates, with high levels of resistance (MIC₅₀ >32). The phylogenetic group analyses showed that 22,8 % (18/79) of the strains belonged to phylogenetic group A; 15,2 % (12/79) to group B1; 48,1 % (38/79) to group B2 and 13,9 % (11/79) to group D. This study is the first report of *qnrB19* and *aac(6')-Ib-cr* genes in Ecuador.

KEYWORDS

qnrB; *aac(6')-Ib-cr*; *Escherichia coli*; Uropathogenic; Ciprofloxacin; Resistant; Ecuador.

INTRODUCCIÓN

Escherichia coli es la causa de infecciones del tracto urinario (ITU), representando en el 85 % de las ITU adquiridas en la comunidad y el 50 % de ITU nosocomial.⁽¹⁾ Como tratamiento alternativo, las fluoroquinolonas (FQ) se han convertido en los antimicrobianos más recetados a nivel mundial debido a su amplio espectro de actividad, mostrando efecto bactericida como resultado de la inhibición de las enzimas ADN girasa y topoisomerasa IV.^(2,3) La resistencia a las FQ en Enterobacterias se relaciona principalmente con mutaciones cromosómicas en la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV;⁽⁴⁾ sin embargo, en 1998 se describió el primer determinante de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos (PMQR), detectado inicialmente en una cepa clínica de *Klebsiella pneumoniae*,⁽⁵⁾ y se le ha llamado genes *Qnr*, descritos al momento 6 variantes, *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS* y *qnrVC*.⁽⁶⁾

Otro mecanismo de PMQR está relacionado con el gen *aac(6')-Ib-cr*, descrito en el año 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 *aac(6')-Ib-cr* es una variante salvaje de las acetilasas del grupo AAC(6')-Ib, que contiene una mutación de dos sustituciones de aminoácidos únicas, a saber, Trp102Arg y Asp179Tyr que le permite acetilar fluoroquinolonas y aminoglucósidos, dando esta resistencia mixta.⁽⁸⁾

Hasta el momento no se tiene información sobre la presencia del mecanismo de resistencia a quinolonas mediado por plásmidos (PMQR). Por lo tanto, el objetivo del estudio fue investigar el perfil de resistencia antimicrobiana, identificar PMQR transferibles (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *qnrVC* y *aac(6')-Ib-cr*) y determinar 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 el presente estudio se analizaron 156 aislamientos no duplicados de *Escherichia coli* recuperados de muestras de orina de todo el año 2011, que se encontraban conservados en el laboratorio de bacteriología del Instituto Nacional de Salud Pública e Investigación – INSPI, Dr. Leopoldo Izquieta Pérez, en la ciudad de Quito. Estos aislamientos de *E. coli* pertenecen a pacientes hospitalizados (n=36) y ambulatorios (n=120), con diagnóstico clínico y laboratorio de infección del tracto urinario y con contaje de aerobios >105 UFC/mL, y fueron identificados por técnicas bioquímicas clásicas.⁽⁹⁾ Se usó el método de disco difusión para evaluar la susceptibilidad a los antibióticos, de acuerdo con Clinical and Laboratory Standards Institute Guidelines (CLSI, 2015). El valor de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para ciprofloxacina fue determinado por Etest (AB Biodisk, Solna, Sweden) (CLSI, 2015).⁽¹⁰⁾

Investigación molecular

El agrupamiento filogenético de los aislamientos fueron determinados por Amplificación de Cadena de Polimerasa (PCR) multiplex previamente descrito por Clermont, et al, 2000,⁽¹¹⁾ la determinación de los genes *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *qnrVC* y *aac(6')-Ib-cr* fue realizado por PCR, según lo descrito por Cattoir et al 2007 y Park et al 2006 respectivamente.^(12,13)

El secuenciamiento de DNA fue realizado con Big Dye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA) y analizado mediante ABI Prism 3100 genetic analyser (Applied Biosystems) de la Plataforma de secuenciamiento de PDTIS-IOC DNA.

La Electroforesis en Gel de Campo Pulsado (PFGE) fue realizado usando la enzima de restricción XbaI, de acuerdo a lo descrito por Ribot et al 2006.⁽¹⁴⁾ Los patrones obtenidos fueron analizados por GelCompar II (Applied

Maths, Kortrijk, Belgium) aplicando el coeficiente de similaridad 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 encontramos 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), ceftaxidima 7,6 % (12/156) y amikacina 5,7 % (9/156). Todos los aislamientos de este estudio fueron susceptibles para imipenem (tabla 1).

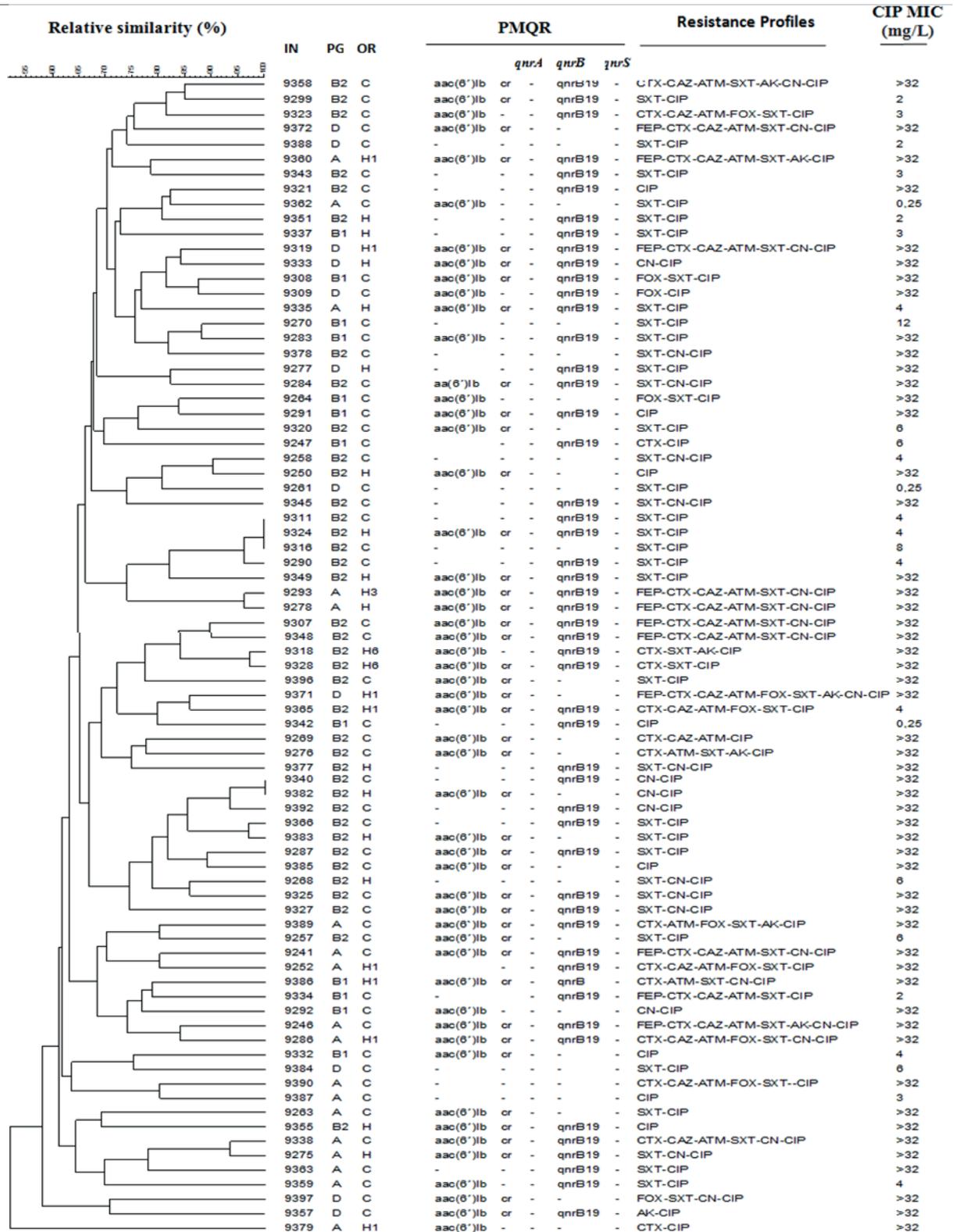
Tabla 1. Perfil de Resistencia fenotípica de los 156 aislamientos de *Escherichia coli* uropatogénica con determinantes genéticos de Resistencia a Quinolonas Mediada por Plásmidos (PMQR) en pacientes ambulatorios y hospitalarios

	Perfil Resistencia Fenotípica (n=156)			Aislamientos resistentes CIP / PMQR (n=79)					
	Hospitalarios (n=36)(%)	Ambulatorios (n=120)(%)	p	<i>aac(6')-Ib-cr</i> (n=43)			<i>qnrB19</i> (n=51)		
				Hospitalarios	Ambulatorios	p	Hospitalarios	Ambulatorios	p
FEP	6 (16,7)	6 (5,0)	0,051	6	5	0,233	4	4	0,547
CTX	13 (31,1)	17 (14,2)	0,007	10	10	0,146	10	9	0,095
CAZ	9 (25)	11 (9,2)	0,027	8	8	0,231	7	7	0,288
ATM	10 (27,8)	13 (10,8)	0,024	9	10	0,266	8	8	0,231
FOX	4 (11,1)	8 (6,7)	0,602	3	3	0,687	3	5	0,853
AMC	20 (55,6)	31 (25,8)	0,001	15	14	0,023	16	17	0,042
AM	34 (94,4)	103 (85,8)	0,274	19	18	0,005	19	24	0,070
CF	25 (69,4)	50 (41,7)	0,006	12	15	0,2567	12	15	0,256
IMP	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SXT	30 (83,3)	91 (75,8)	0,472	15	20	0,2260	18	23	0,097
AK	4 (11,1)	5 (4,2)	0,246	2	5	0,928	2	3	0,838
CN	12 (33,3)	23 (19,2)	0,119	9	11	0,363	8	9	0,329
CIP	27 (75,0)	52 (43,3)	0,001	19	24	0,070	21	30	0,132
NA	28 (77,8)	78 (65,0)	0,216	19	23	0,048	19	27	0,181

FEP, cefepime; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidima; ATM, aztreonam; FOX, ceftaxidima; AM, ampicilina; CF, cefalotina; IMP, imipenem; AMC, amoxicilina/ácido clavulánico; SXT, trimetoprim/sulfametoxazol; CIP, ciprofloxacina; CN, gentamicina; AK, amikacina.

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 ($MIC_{50}>32$).



IN, número de aislamiento; PG, Grupo Filogenético; OR, Origen; C, Comunitario; H1-H3-H6, Hospitalario, FEP, cefepime; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidima; ATM, aztreonam; FOX, cefoxitina; AM, ampicilina; CF, cefalotina; IMP, imipenem; AMC, amoxicilina/ácido clavulánico; SXT, trimetoprim/sulfametoxazol; CIP, ciprofloxacina; CN, gentamicina; AK, amikacina.

Figura 1. Dendrograma, patrones generados por Electroforesis en Gel de Campo Pulsado (PFGE) de *E. coli* uropatogénica, conteniendo mecanismo de resistencia mediada por plásmidos

Análisis filogenético

En relación con el análisis filogenético, encontramos 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*, encontramos 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 (figura 1)

DISCUSIÓN

El uso indiscriminado de antibióticos para control de infecciones, así como el uso en veterinaria,^(15,16) son factores que han favorecido el apareamiento de resistencia a los antibióticos. Actualmente, varios estudios en latino américa y en nuestro país,⁽¹⁷⁾ tanto en el sector urbano y rural refieren perfiles de resistencia mixta para varios grupos de antibióticos^(18,19) que concuerda con lo encontrado en el presente estudio, referente a los porcentajes de resistencia a FQ, especialmente a ciprofloxacina en sector comunitario y hospitalario.⁽²⁰⁾ Hay que resaltar que este estudio evidenció resistencia a varias familias de antibióticos como β-lactámicos, sulfas y aminoglucósidos, indicando que estos aislamientos estarían llevando varios genes de resistencia plasmidial simultáneamente.

Las fluoroquinolonas son antibióticos sintéticos ampliamente utilizados alrededor de todo el mundo, en la práctica clínica para tratamiento de varias infecciones, incluidas las ITU en seres humanos;⁽²¹⁾ igualmente son utilizada en medicina veterinaria,⁽²²⁾ esto ha llevado al apareamiento de resistencia a este grupo antibiótico, el mismo que ha sido reportado en varios estudios en Latinoamérica.^(21,23) En relación con los mecanismos de resistencia a las FQ, está principalmente las mutaciones en ciertas regiones cromosómicas de las topoisomerasas (topoisomerasa IV y ADN girasa).^(3,4,6) Desde 1988 se ha reportado en varias partes del mundo, un nuevo elemento de resistencia a FQ, denominados Plásmidos Mediadores de Resistencia a Quinolonas (PMQR),⁽⁵⁾ donde encontramos el gen *qnr*, que sintetiza la proteína Qnr que actúa uniéndose y protegiendo a la girasa y a la topoisomerasa IV de la acción de las quinolonas.⁽²⁴⁾

El presente estudio demuestra la presencia de genes *qnr*, determinando principalmente la variante *qnrB19* en aislamientos de *Escherichia coli* humanas de origen urinario, similar a lo reportado por Armas-Freire *et al* 2015, quien reportó porcentajes menores a nuestro estudio de genes tipo *qnrB* en aislamientos comunitario, en relación con los de origen hospitalario.⁽²⁵⁾ Hay que destacar que nuestro estudio identifico el alelo predominante (*qnrB19*) de la variante *qnrB*, en todas las muestras identificadas con perfil de resistencia a ciprofloxacina, igualmente no encontramos otras variantes de *qnrB*. Estos hallazgos de predominancia del gen *qnrB* con respecto a las otras variantes de genes *qnr* en el Ecuador está dentro de lo esperado, ya que otros estudios a nivel latinoamericano como Perú y Bolivia indican predominancia de la variante del gen *qnrB*, tanto a nivel comunitario como hospitalario; probablemente debido a que estos genes se encuentran en elementos genéticos móviles que se transportan fácilmente con otros genes de resistencia, favoreciendo su diseminación a otros aislados bacterianos, otorgando amplios perfiles de resistencia en seres humanos.^(6,25,26,27) Se ha descrito también la presencia de estos genes *qnr* en aves de granja.⁽²⁸⁾ Estudios realizados por Palecchi y cols en 2010,⁽²⁶⁾ reportan encontrar únicamente el alelo *qnrB19* en cepas comensales de *Escherichia coli* aisladas de niños sanos residentes en diferentes áreas urbanas de Perú y Bolivia, similar a lo encontrado en nuestro estudio, lo que sugiere que este alelo *qnrB19* podría ser prevalente en esta área del Pacífico de los países de Ecuador, Perú y Bolivia.

En nuestro país existen pocos estudios enfocados en el estudio del gen *aac(6')-Ib* y su alelo *aac(6')-Ib-cr*, por lo que el presente estudio es el primero en describir la presencia de este gen, que otorga resistencia mixta para aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Desde su identificación en 2006,⁽¹³⁾ varios países a nivel mundial han reportado la presencia del gen *aac(6')-Ib-cr* como Túnez,⁽²⁹⁾ China,⁽³⁰⁾ Italia,⁽³¹⁾ Irán⁽³²⁾ con porcentajes inferiores a lo reportado en nuestro estudio; y en América latina, países como Chile⁽³³⁾ reporto 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); igualmente Bolivia⁽³⁴⁾ reportó el hallazgo del 85,7 % del gen *aac(6')-Ib-cr* en muestras ambulatorias, valores muy superiores a lo reportado en este estudio; Argentina⁽³⁵⁾ reportó hallazgos de este gen en el 55,5 % en muestras provenientes del Perú, Colombia y Argentina de origen comunitario y Es importante destacar que los resultados reportados desde Chile y Bolivia son valores superior a lo encontrado en el presente estudio, mientras que Argentina reporta un porcentaje similar. El presente estudio describe la co-expresión de ambos genes *qnrB19* y *aac(6')-Ib-cr*, en aislamientos con perfiles amplios de resistencia a Fluoroquinolonas y aminoglucósidos en muestras ambulatorias, similar a lo reportado en Ecuador,⁽³⁶⁾ Brasil^(37,38) y Argentina.⁽³⁹⁾

En relación con los grupos filogenéticos de *Escherichia coli* con perfil fenotípico de resistencia múltiple, encontramos que los genes *qnrB19* y *aac(6')-Ib-cr* se encuentran diseminados en los cuatro grupos filogenéticos, principalmente en el grupo filogenético B2, encontrándose distribuido tanto en el medio hospitalario como en el comunitario (figura 1); lo que sugiere que las cepas comensales y patogénicas de *Escherichia coli* comparten los Plásmidos Mediadores de Resistencia a Quinolonas (PMQR) conjuntamente con determinantes genéticos de virulencia y resistencia, debido a que estos genes se transportan fácilmente en elementos genéticos móviles.⁽⁴⁰⁾

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. doi: 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. DOI: 10.1157/13070406
5. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. The Lancet. 1998;351 (9105): 797-9. doi: 10.1016/S0140-6736(97)07322-4.
6. García José, Martínez Dianny, Caña Luisa, González Diorelis, Rodríguez Lucy, Rodulfo 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. DOI: 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. DOI: 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. DOI: 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. DOI: 10.1128/AAC.00915-06
14. Ribot EM, Fair MA, Gautom 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. DOI: 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. DOI: <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). DOI: <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, Giai 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. DOI: <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. doi: 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. DOI: 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. doi: 10.1590/0074-0276130084.
28. Carvajal B., E., Rueda G., E., Talavera R., M., Torres C., M., López V., D., & Vásquez R., M. C. 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 Villarreal 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 DOI: 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. DOI: 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. doi: 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. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00794.x

FINANCIACIÓN

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORAÍA

Conceptualización: Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Elisabeth Germania Vilema Vizuete, Marise Dutra Asensi.

Supervisión: Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Elisabeth Germania Vilema Vizuete, Marise Dutra Asensi.

Metodología: Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Elisabeth Germania Vilema Vizuete, Marise Dutra Asensi.

Análisis formal: Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Elisabeth Germania Vilema Vizuete, Marise Dutra Asensi.

Recursos: Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Elisabeth Germania Vilema Vizuete, Marise Dutra Asensi.

Curación de datos: Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Elisabeth Germania Vilema Vizuete, Marise Dutra Asensi.

Redacción - borrador original: Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Elisabeth Germania Vilema Vizuete, Marise Dutra Asensi.

Redacción - revisión y edición: Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Elisabeth Germania Vilema Vizuete, Marise Dutra Asensi.