





ARTÍCULO ORIGINAL

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

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

Carlos Vinicio Chiluisa-Guacho ^{1*}, Nairovys Gómez-Martínez ², Germania Elisabeth Vilema-Vizuete ³, Marise Dutra-Asensi ²

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Matriz Ambato. Ecuador

² Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Laboratório de Pesquisa em Infecção

³ Hospitalar 4365, Rio de Janeiro 21040-900, Brasil.

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

Recibido: 29 de marzo de 2024

Aprobado: 18 de junio de 2024

RESUMEN

Introducción: la Escherichia coli es una de las causas comunes de infecciones del tracto urinario. **Objetivo:** demostrar el perfil de resistencia antimicrobiana mediada por PMQR transferibles (qnrA, qnrB, qnrC, qnrD, qnrS, qnrVC y aac(6')-Ib-cr) y la relación genética mediante análisis de campos pulsados (PFGE) en aislamientos de Escherichia coli uropatogénica recuperados de pacientes comunitarios y hospitalarios en Quito-Ecuador. **Método:** se realizó un estudio correlacionar, descriptivo-transversal para demostrar el perfil de resistencia antimicrobiana mediada por PMQR transferibles (qnrA, qnrB, qnrC, qnrD, qnrS, qnrVC y aac(6')-Ib-cr) y la relación genética mediante análisis de campos pulsados en aislamientos de Escherichia coli uropatogénica. El universo de la

investigación estuvo constituido por 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 Dr. Leopoldo Izquieta Pérez, en la ciudad de Quito; se identificó por técnicas bioquímicas clásicas. **Resultados:** se encontró 50, 6 % resistentes a ciprofloxacina, el análisis genético, 54, 4 % fueron positivos para el gen aac(6')-Ib-cr, 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 % de los aislamientos con altos niveles de resistencia.

Conclusiones: la diseminación de determinantes de resistencia a ciprofloxacino, se asocia con el aumento de resistencia a Escherichia coli.

Palabras clave: qnrB; aac(6')-Ib-cr; ciprofloxacina; resistencia; Echericha coli; Ecuador.

ABSTRACT

Introduction: Escherichia Coli is one of the common causes of urinary tract infections. **Objective:** demonstrate the antimicrobial resistance profile mediated by transferable PMQR (Qnra, QNRB, QNRC, QNRD, QNRS, QNRVC and AAC (6')-IB-CR) and the genetic relationship by analysis of fungry fields in insulation of spherichia coli oupatogenic Retrieved from community and hospitable patients in Quito -Ecuador. **Method:** a correlation, descriptive-transverse study was conducted to demonstrate the antimicrobial resistance profile mediated by transferable PMQR (qnra, qnrb, qnrc, qnrd, qnrs, qnrvc and aac (6')-Ib-cr) and the relationship Genetics by analysis of clustered fields in isolates of Escherichia

coli -opopathogenic. The research universe was constituted by 156 not duplicated insulation from Escherichia coli recovered from urine samples from 2011, which were preserved in the Bacteriology Laboratory of the National Institute of Public Health and Research Dr. Leopoldo Izquieta Pérez, in the city of Quito; It was identified by classical biochemical techniques. **Results:** 50, 6 % resistant to ciprofloxacin was found, genetic analysis, 54, 4 % were positive for the AAC GEN (6') -Ib-CR, the QNRB19 allele was present in 100 % of the analyzed strains; While the qnra, qnrc, qnrd and qnrs were not detected. The co-expression of the QNRB19 and AAC (6')-CR genes occurred in 36, 7 % of the insulation with high levels of resistance. **Conclusions:** The dissemination of determinants of resistance to ciprofloxacin, is associated with the increase in resistance to Escherichia coli. **Key words:** qnrB; aac(6')-Ib-cr; ciprofloxacin; resistant; Echericha coli, Ecuador

Cómo citar este artículo:

Chiluisa-Guacho CV , Gómez-Martínez N , Vilema-Vizuet GE, Dutra-Asensi M. Primer reporte de genes qnrB19 y aac(6')-Ib-cr en aislados de Escherichia coli resistente a ciprofloxacino en Ecuador. Gac Med Est [Internet]. 2024 [citado día mes año]; 5(2):e412. Disponible en: <http://www.revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/412>

INTRODUCCIÓN

Escherichia coli es una de las causas de infecciones del tracto urinario (ITU), representa el 85 % de las ITU adquiridas en la comunidad y el 50 % de ITU nosocomial. ⁽¹⁾ Como tratamiento alternativo, las fluoroquinolonas (FQ) se convierte en los antimicrobianos más recetados a nivel mundial debido a su amplio espectro de actividad, muestra 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 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 llama genes Qnr, descritos al momento 6 variantes, qnrA, qnrB, qnrC, qnrD, qnrS y qnrVC. ⁽⁶⁾

Otro mecanismo de PMQR se relaciona 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 demostrar el perfil de resistencia antimicrobiana mediada por PMQR transferibles (qnrA, qnrB, qnrC, qnrD, qnrS, qnrVC y *aac(6')-Ib-cr*) y la relación genética mediante análisis de campos pulsados (PFGE) en aislamientos de *Escherichia coli* uropatogénica recuperados de pacientes comunitarios y hospitalarios en Quito–Ecuador.

METODO

Se realizó un estudio correlacionar, descriptivo-transversal para demostrar el perfil de resistencia antimicrobiana mediada por PMQR transferibles (qnrA, qnrB, qnrC, qnrD, qnrS, qnrVC y *aac(6')-Ib-cr*) y la relación genética mediante análisis de campos pulsados (PFGE) en aislamientos de *Escherichia coli* uropatogénica recuperados de pacientes comunitarios y hospitalarios en Quito–Ecuador.

El universo de la investigación estuvo constituido por 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 conteo de aerobios >105 UFC/mL, se identificó por técnicas bioquímicas clásicas. ⁽⁹⁾

Se usó el método de disco difusión para evaluar la susceptibilidad a los antibióticos, de acuerdo a Clinical and Laboratory Standards Institute Guidelines. El valor de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para ciprofloxacina se determinó por Etest. ⁽¹⁰⁾



La investigación molecular se determinó por el agrupamiento filogenético de los aislamientos que se determinó por Amplificación de Cadena de Polimerasa (PCR) multiplex previamente descrito por Cameléna y colaboradores, ⁽¹¹⁾ la determinación de los genes qnrA, qnrB, qnrC, qnrD, qnrS, qnrVC y aac(6')-Ib-cr se realizó por PCR, según lo descrito por Esmaeel y colaboradores, ⁽¹²⁾ así como Samer y colaboradores. ⁽¹³⁾

El secuenciamiento de DNA se realizó 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) se realizó usando la enzima de restricción XbaI, de acuerdo a lo descrito por Im et al. ⁽¹⁴⁾ Los patrones obtenidos fueron analizados por Gel Compar II (Applied Maths, Kortrijk, Belgium) al aplicar el coeficiente de similitud de Dice.

Finalmente se encontró las 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

En cuanto al perfil fenotípico de resistencia (Tabla 1), el 50, 6 % de Escherichia coli uropatogénica presentó resistencia fenotípica a ciprofloxacino, en el 75 % en pacientes hospitalizados y 43, 3 % de pacientes ambulatorios, con significación estadística mayor ($p=0,001672$) en pacientes hospitalizados. Otros resultados de resistencia fenotípica fue a ampicilina 87, 8 %. Todos los aislamientos de este estudio fueron susceptibles para imipenem.

Por otro lado, el perfil genético de resistencia de los 79 aislamientos con perfil fenotípico de resistencia a ciprofloxacino, se encontró que el 54, 4 % 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 % en pacientes hospitalizados y el 55, 8 % 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 % y mediante secuenciación genómica se identificó el alelo qnrB19 (número de acceso de GenBank JF923528 - HE613857) en todas las cepas con la variante qnrB; presentó una distribución en 41, 1 % de pacientes de origen hospitalario y 62, 5 % 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 % de los aislamientos con altos niveles de resistencia a ciprofloxacina ($MIC_{50}>32$).



Table 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 value	aac(6')-Ib-cr (n=43)			qnrB19(n=51)		
				Hospitalarios	Ambulatorios	p value	Hospitalarios	Ambulatorios	p value
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	20	28	0.132
NA	28(77,8)	78(65,0)	0.216	19	23	0.048	19	27	0.181

Leyenda: FEP, cefepíme; CTX, cefotaxíme; CAZ, ceftazidíma; ATM, aztreonam; FOX, cefoxítina; AM, ampicilina; CF, cefalotina; IMP, imipenem; AMC, amoxicilina/ácido clavulánico; SXT, trimetoprim/sulfametoxazol; CIP, ciprofloxacina; CN, gentamicina; AK, amikacina.

En relación con el análisis filogenético (Figura 1), encontramos que de los 79 aislamientos con resistencia a ciprofloxacina, el 48, 1 % pertenece al grupo filogenético B2, 22, 8 % pertenece grupo A, 15, 2 % grupo B1; y 13, 9 % grupo D. Al realizar una correlación entre los genes investigados y encontrados qnrB19 y aac(6')-Ib-cr con los grupo filogenético de Escherichia coli, se encontró que de los 29 aislamientos que coexpresan los dos genes, el 48, 2 % pertenecen al grupo filogenético B2, 31 % grupo A, 13, 7 % grupo B1 y 10, 3 % pertenece al grupo D, destacando que el grupo filogenético B2 se caracteriza por presentar mayor 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 mostraron una distribución tanto en ambientes comunitarios como hospitalarios; y también patrones de agrupamiento según el origen de los aislamientos



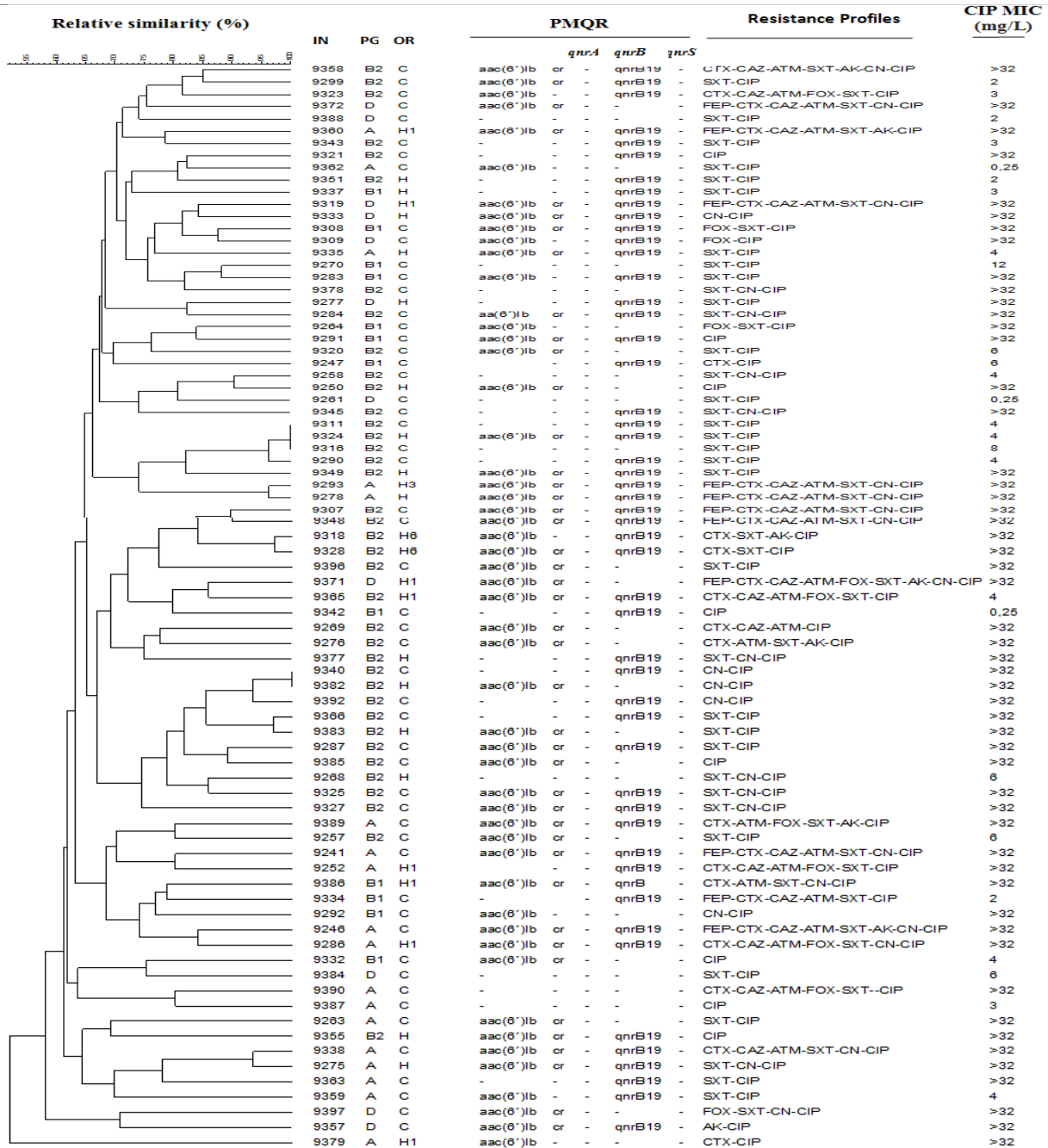


Figura 1. Dendrograma, patrones generados por Electroforesis en Gel de Campo Pulsado (PFGE) de E. coli uropatogénica.

DISCUSION

El uso indiscriminado de antibióticos para control de infecciones, así como el uso en veterinaria, ^(15,16) son factores que favorecen el apareamiento de resistencia a los antibióticos. Actualmente, varios estudios en latino américa y en nuestro país, ^(17,18) 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 ciprofloxacino 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, lo que indica que estos aislamientos llevan 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⁾ esto lleva al apareamiento de resistencia a este grupo antibiótico, el mismo que se ha reporta en varios estudios en Latinoamérica.^(21,22) 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 reporta 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 protege a la girasa y a la topoisomerasa IV de la acción de las quinolonas.⁽²³⁾

El presente estudio demuestra la presencia de genes *qnr*, que determina la variante *qnrB19* en aislamientos de *Escherichia coli* humanas de origen urinario, similar a lo reportado por Valenzuela y colaboradores,⁽²⁴⁾ quienes reportaron porcentajes menores a nuestro estudio de genes tipo *qnrB* en aislamientos comunitario, en relación con los de origen hospitalario.

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

Hay que destacar que nuestro estudio identificó 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 predominio 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 predominio 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, lo que favorece su diseminación a otros aislados bacterianos, otorgando amplios perfiles de resistencia en seres humanos.^(6,24,25,26)



Se ha descrito también la presencia de estos genes qnr en aves de granja. ⁽²⁷⁾ Estudios realizados por Carvajal y colaboradores, ⁽²⁵⁾ 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 Ecuador, 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, varios países a nivel mundial ⁽²⁴⁻²⁷⁾ se reporta la presencia del gen *aac(6')-Ib-cr* con porcentajes inferiores a lo reportado en nuestro estudio; México ⁽²⁶⁾ reportó 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 Cuba ⁽²⁸⁾ reportó cifras superiores a 60 % de *Escherichia coli* resistente a los antimicrobianos, valores muy superiores a lo reportado en este estudio; Perú ⁽²⁹⁾ reportó hallazgos de este gen en el 67 (48,5%) fueron positivos para proteínas qnr por el método genotípico. De los cuales 38 (56,7%) presentaron determinantes qnrB y 48 (71,6%) determinantes qnrS. Ningún aislado presentó determinantes qnrA

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; 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. ⁽³⁰⁾

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 genética 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. [Internet], 2020; [Citado 12 de marzo 2024]; 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. [Citado 12 de marzo 2024]; 5(3):e382. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/382>
3. Bush N.G, Diez-Santos I, Abbott L.R, Maxwell A. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. Molecules. [Internet], 2020. [Citado 12 de marzo 2024]; 25(23), 5662. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25235662>.
4. Kariuki K, Diakhate M.M, Musembi S, Tomberg-Balanger SN, Rwigi D, Mutuma T. et al. Plasmid-mediated quinolone resistance genes detected in Ciprofloxacin non-susceptible Escherichia coli and Klebsiella isolated from children under five years at hospital discharge, Kenya. BMC Microbiol. [Internet], 2023. [Citado 12 de marzo 2024]; 23(129). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02849-2>.
5. Vázquez X, Fernández J, Hernáez S, Rodicio R, Rodicio M.R. Plasmid-Mediated Quinolone Resistance (PMQR) in Two Clinical Strains of Salmonella enterica Serovar Corvallis. Microorganisms. [Internet], 2022. [Citado 12 de marzo 2024]; 10(3), pag 579. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10030579>.
6. García J, Martínez D, Caña L, González D, Rodríguez L, Rodulfo H, et al. Genes qnr en Enterobacteriaceae aisladas en un hospital de Venezuela. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2018 Abr [citado 2024 Jun 02]; 35(2): 147-154. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000200147>.
7. Zubyk HL, Wright GD. CrpP Is Not a Fluoroquinolone-Inactivating Enzyme. Antimicrob Agents.Chemother. [Internet], 2021Junio. [Citado 11 mayo 2024]; 65(8). 1128/aac.00773-21. DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.00773-21>.
8. Rocha K, Magallon J, Reeves C, Phan K, Vu P. Inhibition of Aminoglycoside 6'-N-Acetyltransferase Type Ib [Aac(6')-Ib]: Structure-Activity Relationship of Substituted[Aac(6')-Ib]: Structure-Activity Relationship of Substituted Pyrrolidine



Pentamine Derivatives as Inhibitors. Nova Southeastern University, NSUWorks. [Internet], 2021 Agosto. [Citado 11 mayo 2024]; Mathematics Faculty Articles. 313. Disponible en: https://nsuworks.nova.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1313&context=math_facarticles.

9. Winn W.C, Allen S.D. Janda W.M, Koneman E.W. Procop G, Schreckenberger P. Color Atlas an Textbook of Diagnostic Microbiology. VL-JO, Philadelphia Lippincott-Raven Publishers ER. Woods, G.L. PY. 2005, January.

10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Laboratory Standards Institute. 30th Edition. [Internet], 2020. 950 West Valley Road, Suite 2500. [Citado 11 mayo 2024]. Disponible en: <https://www.nih.org.pk/wp-content/uploads/2021/02/CLSI-2020.pdf>.

11. Caméléna F, Birgy A, Smail Y, Courroux C, Mariani-Kurkdjian P, Le Hello S, et all. Rapid and simple universal Escherichia coli genotyping method based on multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis using single-tube multiplex PCR and standard gel electrophoresis. Bidet P. Appl Environ Microbiol. [Internet], 2019. [Citado 11 mayo 2024]; 85(6):e02812-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM>.

12. Esmaeel NE, Gerges MA, Hosny TA, Ali AR. Detection of Chromosomal and Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Among Escherichia coli Isolated from Urinary Tract Infection Cases. Zagazig University Hospitals, Egypt, Infection and Drug Resistance, Manar G Gebriel. [Internet], 2020, Febrery. [Citado 11 mayo 2024]; 13(310), 413-421, DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S240013>.

13. Samer A. MH. Al-Hilali, Zainab Jaber Hadi, Kreem G. Aljayashi. Prevalence of Plasmid-mediated quinolone resistance genes among Ciprofloxacin-nonsusceptible Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolated from clinical isolates in Najaf, Iraq. Research Journal of Pharmacy and Technology. [Inernet], 2021. [Citado 2 junio 2024]; 14(4):1966-2. DOI: <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00348>.

14. Im SB, Gupta S, Jain M, Chande AT, Carleton HA, Jordan IK, Rishishwar L. Genome-Enabled Molecular Subtyping and Serotyping for Shiga Toxin-Producing Escherichia coli. Front. Sustain. Food Syst. [Internet], 2021. [Citado 2 Junio 2024]; 5:752873. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsufs.2021.752873>.

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. [Internet], 2021. [Citado 2 Junio 2024]; 2(11):e211901. DOI: <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. [Internet], 2021. [Citado 2 Junio 2024]; 32(5):e21343. DOI: <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. [Internet], 2023. [Citado 2 Junio 2024]; 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. [Internet], 2022. [Citado 2 Junio 2024]; 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. [Internet], 2020. [Citado 2 Junio 2024];5(1). DOI: <https://doi.org/10.23936/pfr.v5i1.144>.
20. Rondon C, Garcia C, Krapp F, Machaca I, Olivera M, Fernández V, et ell. Antibiotic point prevalence survey and antimicrobial resistance in hospitalized patients across Peruvian reference hospitals. ELSEVIER, Journal of Infection and Public Health. [Internet], 2023, Diciembre. [Citado 2 Junio 2024]; 16(1), Pag 52-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.10.030>.
21. Vidoni GE, Pizarro NC, Giai M. Resistencia a ciprofloxacina en infecciones urinarias por Escherichia coli. Hig. Sanid. Ambient. [Internet], 2020. [Citado 2 Junio 2024]; 20(1):1829-1834. Disponible en: <https://saludpublica.ugr.es/investigacion/revista-electronica/contenido/2020>.
22. Mendieta-Tello Ivonne, Arnao-Noboa Adriana, Calderón-Robalino Diana, Gea-Izquierdo Enrique. Análisis retrospectivo de perfil microbiológico y resistencia antimicrobiana en infección urinaria pediátrica de hospitales públicos de Quito-Ecuador. Salud, Barranquilla [Internet]. 2023 Apr [cited 2024 June 02]; 39(1): 95-108. DOI: <https://doi.org/10.14482/sun.39.01.614.589>.
23. Ortiz F, weiler N, Álvarez M, Orrego V, Mrtínez J, Melgarejo N, et al. Mecanismos plasmídicos de resistencia a quinolonas, betalactámicos y colistina en Salmonella enterica. Paraguay 2020-2021. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud [Internet]. 2023, [cited 2024 June 02]; 1.21(1), e21122313. DOI: <https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2023.e21122313>.
24. Valenzuela X, Hedman H, Villagomez A, Cardenas P, Eisenberg Joseph N.S, Karen Levy, et all. Distribution of blaCTX-M-gene variants in E. coli from different origins in Ecuador.



Medicine in Microecology. [Internet], 2023 December. [cited 2024 June 02]; 18: 100092. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2023.100092>.

25. 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- [Internet], 2021, [cited 2024 June 02]; 32(2), e20012. DOI: <https://doi.org/10.15381/rivep.v32i2.20012>.

26. López-Velandia D, Carvajal-Barrera E, Rueda-Garrido E, Talavera-Rojas M, Vásquez M, Torres-Caycedo M. Isolated Escherichia coli resistance genes in broiler chicken. Rev. Mex. Cienc. Pecu. [Internet]. 4 de julio de 2022 [citado 2 de junio de 2024];13(3):584-95. Disponible en: <https://cienciaspecuarias.inifap.gob.mx/index.php/Pecuarias/article/view/5627>

27. Whelan, S.; Lucey, B.; Finn, K. Uropathogenic Escherichia coli (UPEC)-Associated Urinary Tract Infections: The Molecular Basis for Challenges to Effective Treatment. Microorganisms 2023, 11, 2169. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11092169>.

28. Cabrera Rodríguez LE, Díaz Rigau L, Díaz Oliva S, Carrasco Miraya A, Ortiz García G. Multirresistencia de Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae provenientes de pacientes con infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2019 Mar [citado 2024 Jun 04] ; 35(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252019000100006&lng=es.

29. Toribio Arias Lesdyth Jessica, Sevilla Andrade Carlos Raúl, Gonzales-Escalante Edgar. Marcadores de resistencia plasmídica a quinolonas qnr en aislamientos clínicos de enterobacterias productoras de betalactamasas CTX-M en Lima, Perú. Rev. perú. med. exp. Salud Publica [Internet]. 2019 Jun [citado 2024 Jun 04]; 36(2): 265-269. DOI: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.362.3960>.

30. Iman Y, Rayane R, Marwan O, Hassan M, Fouad D, Monzer Hamze. Plasmid-mediated quinolone resistance: Mechanisms, detection, and epidemiology in the Arab countries. Infection, Genetics and Evolution. [Internet], 2019 December, [citado 2024 Jun 04]; 76, 104020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.104020>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Financiación

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.



Contribución de autoría

1. **Conceptualización** – Chiluisa Guacho Carlos Vinicio
2. **Curación de datos** – Chiluisa Guacho Carlos Vinicio, Gómez Martínez Nairovys, Germania Elisabeth Vilema Vizuete, Marise Dutra-Asensi
3. **Análisis formal** – Chiluisa Guacho Carlos Vinicio, Gómez Martínez Nairovys.
4. **Adquisición de fondos** – Chiluisa Guacho Carlos Vinicio, Gómez Martínez Nairovys, Germania Elisabeth Vilema Vizuete, Marise Dutra-Asensi
5. **Investigación** – Chiluisa Guacho Carlos Vinicio, Gómez Martínez Nairovys, Germania Elisabeth Vilema Vizuete, Marise Dutra-Asensi
6. **Metodología** – Chiluisa Guacho Carlos Vinicio, Marise Dutra-Asensi
7. **Administración del proyecto** – Chiluisa Guacho Carlos Vinicio, Gómez Martínez Nairovys.
8. **Recursos** – Chiluisa Guacho Carlos Vinicio, Gómez Martínez Nairovys, Germania Elisabeth Vilema Vizuete, Marise Dutra-Asensi
9. **Supervisión** – Chiluisa Guacho Carlos Vinicio, Gómez Martínez Nairovys,
10. **Validación** – Chiluisa Guacho Carlos Vinicio, Gómez Martínez Nairovys, Germania Vizuete Elisabeth Vilema.
11. **Redacción – borrador original** – Chiluisa Guacho Carlos Vinicio, Gómez Martínez Nairovys, Germania Elisabeth Vilema Vizuete, Marise Dutra-Asensi

