



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA**

TÍTULO:

***ESCHERICHIA COLI* PRODUCTORES DE BLEE EN
UROCULTIVOS DE DIABÉTICOS TIPO II HOSPITAL
CARLOS ALCANTARA BUTTERFIELD, 2019**

ESTUDIANTE:

LIC. TM. DAVID LEIVA FLORES

ASESOR:

DR. PAUL ALFARO FERNANDEZ

LIMA – PERU

2019

ASESOR:

DOCTOR EN MEDICINA

PAUL RUBEN ALFARO FERNÁNDEZ

DEDICATORIA

A mi familia quienes han sido mi mayor motivación para poder superarme y así poder lograr mis anhelos para tener un futuro mejor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la salud e iluminar mis conocimientos y darme la fuerza que necesito para culminar con la elaboración de este proyecto.

A nuestra Universidad Peruana CAYETANO HEREDIA por habernos preparado con eficiencia y responsabilidad.

A todos nuestros profesores por compartir sus conocimientos en el campo del diagnóstico microbiológico con la finalidad de seguir apoyando en el estudio de nuestra carrera. El reconocimiento especial al Dr. Jesús Tamariz Ortiz.

Al Dr. Paul Alfaro Fernández por su gran colaboración en este proyecto impartiendo conocimientos, comentarios y sus acertadas correcciones en la elaboración de este.

A mi familia, amigos y todas aquellas personas que de una u otro manera han contribuido para el logro de mis objetivos.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Autofinanciado

DECLARACIÓN DEL AUTOR

El autor declara que el trabajo académico presentado es original, que se han seguido los lineamientos respectivos para respetar la ética en investigación y que el mismo será utilizado para obtener un Título de Segunda Especialidad.

TABLA DE CONTENIDOS

	Página
Resumen	
I. Introducción	1
II. Objetivos	8
III. Material y Métodos	8
IV. Referencias Bibliográficas	12
V. Presupuesto y cronograma	15
Anexos	16

RESUMEN

La familia *Enterobacteriaceae*, incluye bacilos gramnegativos, destacando *Escherichia coli*, causante de infecciones humanas en diversos órganos, incluyendo las infecciones del tracto urinario (ITU); la importancia del estudio es por el incremento de diabetes mellitus y sus complicaciones, a la elevada resistencia a los antibióticos. La diabetes mellitus produce una disminución de la capacidad inmunológica, la prevalencia de ITU en pacientes diabéticos es alta. La capacidad adaptativa de gérmenes gramnegativos de esta familia microbiana es potente, lo que incrementa su peligrosidad, en particular de *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), enzimas que son capaces de hidrolizar los antimicrobianos betalactámicos, inactivándolos y haciéndolos inefectivos. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de *E. coli* productoras de BLEE de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y urocultivo positivo a *E. coli*, cuyas muestras llegaron al laboratorio del Hospital Carlos Alcántara Butterfield durante el año 2018. **Material y Métodos:** estudio cuantitativo, descriptivo, transversal y retrospectivo, cuya población de estudio es de 200 que corresponde a todos los casos con diagnóstico de urocultivo positivo a *E. coli* en el año 2018. **Procedimientos y técnicas:** Se usaron los paneles del sistema Microscam (paneles para gramnegativos NUC 71), se revisan los antibiogramas de *E. coli* realizados con este sistema y se seleccionan los aislados con concentración mínima inhibitoria (CMI) igual o mayores a 2 [g/ml para cefotaxima, ceftazidima y/o cefepima en los que se precisa “posible productora de BLEE”. **Palabras claves:** Enterobacterias productoras de BLEE, diabetes mellitus tipo 2, Infección del Tracto Urinario.

I. INTRODUCCION

Las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*, además de ser agentes etiológicos de infecciones en personas inmunodeprimidos o con inmunidad presente, son causa de varios tipos de infección comunitaria, responsables de diferentes procesos infecciosos, entre ellas las ITU, además de ser agentes causales de las infecciones intrahospitalarias (1). Habitan de manera saprofítica en el aparato digestivo del intestino. La *Escherichia coli* es la que tiene mayor importancia clínica por ser una de las causas frecuentes de patologías en los seres humanos (2). La mayor parte de cepas *Escherichia coli* no son patógenas, sin embargo, tienen un comportamiento oportunista especialmente en personas cuyo sistema inmunológico está disminuido. Se caracteriza por tener una gran capacidad de adaptación que le permite desarrollarse en presencia o no de oxígeno (3). Esta capacidad adaptativa se evidencia al aislar cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), enzimas que son capaces de hidrolizar los antimicrobianos betalactámicos y de esa forma los inactivan y por ende resultan inefectivos como opción de tratamiento.

Las BLEE son enzimas conformadas por plásmidos y forman parte del grupo 2be según la clasificación de Bush y Jacoby y son capaces de inactivar a las penicilinas y cefalosporinas desde la primera hasta la cuarta generación; además tienen efecto sobre los monobactam (aztreonam) y las hace resistente a todos los antibióticos betalactámicos, excepto los carbapenems, las cefamicinas y las combinaciones de betalactámicos con inhibidores 2,3 de betalactamasas, como por ejemplo: el tazobactam y el sulbactam (4) (5) (6).

Respecto a la frecuencia de *Escherichia coli* productores de BLEE en los pacientes con Infección Urinaria que tienen urocultivo positivo a *E. coli*, Páramo

F, et al en un estudio realizado en un hospital de México el 2013, reportaron un 38% (7). Un estudio de casos y controles realizado en el Hospital Cayetano Heredia realizado en el 2017 con el objetivo de determinar los factores asociados a ITU por *E.coli* productoras de BLEE incluyeron 150 casos y 150 controles, reportaron que la edad 45 años a más, sexo masculino y hospitalizaciones previas eran factores estaban asociados a ITU producida por E. coli productoras de BLEE. (8)

La identificación laboratorial de las enzimas β -lactamasas producidas por las enterobacterias *Escherichia coli*, es clave para instaurar un adecuado tratamiento y el control de infecciones, ello demanda el uso de procedimientos de laboratorio pertinentes para la identificación de BLEE que la distingan de otros mecanismos de resistencia. Al respecto Álvarez D, (2010) refiere que existen varios métodos fenotípicos, bioquímicos, de bioensayos y genotípicos y si bien, no se dispone de una metodología que conjugue especificidad, sensibilidad y simplicidad, pues es compleja la detección de las BLEE, se debe tener la experiencia en la interpretación de las pruebas de sensibilidad y se debe realizar pruebas de confirmación para BLEE. Recomienda el autor aplicar los criterios de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para descartar o confirmar la presencia de las BLEE (9).

Las infecciones del tracto urinario (ITU) ocurren frecuentemente en pacientes afectados previamente de patologías metabólicas o que padecen de anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario. También pueden complicarse las ITU, en personas de edad avanzada, en embarazadas, en afectados con diabetes mellitus, con trasplante renal, con enfermedades inmunológicas y metabólicas y con hipertrofia prostática y pacientes con estancias hospitalarias extensas. Agregar

que las ITU debidas a agentes patógenos resistentes a antibióticos son consideradas parte de las ITU complicadas. (10)

En personas afectadas de diabetes mellitus, la infección del tracto urinario (ITU) tiene una prevalencia anual de 184 por mil, lo que representa 1.5 veces más probabilidad de experimentar la ITU respecto a otro tipo de pacientes, observándose que se triplica el número de hospitalizaciones por pielonefritis aguda cuando son pacientes mujeres respecto a varones hospitalizados por el mismo problema (10,8% vs 3,3%); y los gérmenes más aislados en ITU de pacientes portadores de DM son: *Escherichia coli* y la *K.pneumoniae*, caracterizados por su mortalidad, resistencia y presentar complicaciones (11). En la actualidad, la DM tipo 2 tiene un incremento cada vez mayor de prevalencia a nivel mundial, es considerada un problema de salud pública porque produce frecuentemente discapacidad y mortalidad, generando altos costos en el sistema de atención de la salud (12). La OMS estimó que cuatrocientos veintidós millones de personas con diabetes el año 2016 (12) y en nuestro país, registró un total de 11,762 casos de DM tipo 2 en cincuenta y cinco hospitales y veintisiete centros de salud (13). El Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) informó que, en el año 2017, tres de cada cien personas de 15 años a más habían sido diagnosticadas de DM, con un aumento de 0.4% respecto al 2016 y que más de 73% obtuvo medicamentos, con un incremento de tres puntos respecto al año 2016 (14). Cualquiera sea el tipo de diabetes, es una enfermedad que conlleva a una disminución de la capacidad inmunológica en los afectados, y por lo tanto las infecciones del tracto urinario tienden a aumentar en estos pacientes y sobre todo de bacterias *Escherichia coli* BLEE (15).

Como antecedentes se tiene:

Diestra K. (2010), refirió que en España se determinó la prevalencia de bacterias generadoras de BLEE, especialmente por *E. coli* y *K. pneumonie sp*, con un incremento entre el 2001 y 2003 de 1.6 a 4.1%, respectivamente. Agrega que un estudio multicéntrico en 40 hospitales españoles realizado en el 2000 reportó que el 70% de enzimas BLEE identificadas correspondía a *Escherichia coli* (16).

García A, et al. (2011) estimaron en un 10% el aislamiento de cepas generadoras de la enzima BLEE en España, con una mayor incidencia en cepas CTX-M respecto a BLEE. Refieren los autores que no queda claro si la BLEEE actúa como factor de virulencia y aumenta el número de muertes en pacientes que tienen *E. coli*, los autores reconocen que el mayor problema era el tratamiento empírico inadecuado que reciben los pacientes, enfatizaron que es una necesidad impostergable no usar antibióticos y de esa manera evitar la presencia de cepas resistentes, sobre todo en ambientes hospitalarios. (17)

Tovar H, et al. (2016) analizaron 470 pacientes DM tipo 2 internados en un centro hospitalario de Bogotá, reportaron entre sus resultados un 14.4% de ITU al ingreso hospitalario y no se presentaron casos de ITU nosocomial. Al 73.5% de participantes en el estudio se les realizó urocultivo y en el 80% se aisló el agente etiológico, correspondiendo el 52.5% a la especie *E. coli*. Respecto al patrón de resistencia, sus resultados refieren que *E. coli* tuvo 24.8% de BLEE. En un caso mortal se encontró *E. coli BLEE*. (18)

Quijada P, et al. (2017) realizaron un estudio en el que se mostraron las características microbiológicas y sintomáticas de ITU en 73 pacientes con catéteres internados en un centro hospitalario venezolano. Fenotípicamente las carbapenemasas y BLEE se identificaron y se hizo su tipificación clonal con PCR.

Refirieron que la media de permanencia del catéter fue de seis y cerca a once días. En el 55% de participantes fueron positivos los resultados del urocultivo. Con respecto a los agentes etiológicos identificados, en orden descendente de frecuencia, el 44.7% fue por levaduras, seguido por el 29.8% debida a enterobacterias. Las enterobacterias identificadas fueron: *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* las que produjeron BLEE y carbapenemasas, estuvieron asociadas a otros marcadores de resistencia antibiótica y en cepas de *E. coli* multirresistentes se identificaron dos grupos clonales. (19)

En el Perú, Colquechagua F, et al. (2015) describieron la frecuencia de enterobacterias productoras de enzimas BLEE, examinaron 235 muestras fecales sospechosas de contener dichas colonias, atendidos ambulatoriamente en consultorios y emergencia del Instituto Nacional del Niño en Lima. Además de la identificación bioquímica se confirmó el fenotipo BLEE mediante PCR. Se realizó el análisis genotípico para detectar el gen de betalactamasa de la familia CTX-M. Reportaron un 64.2% de enterobacterias generadoras de enzimas BLEE, correspondientes en el 86.1% a *Escherichia coli*. El 89.1% de las enterobacterias generadoras de la enzima BLEE presentaron el gen bla_{Se} y una elevada resistencia a diferentes antibióticos: 84 % de resistencia al ácido nalidíxico, 74.2% de resistencia a la ciprofloxacina y al trimetoprim- CTX-M, el 81.5% al sulfametoxazol, 1.3% a la amikacina y todos los patógenos aislados fueron sensibles al imipenem y meropenem. (20)

Arias P, (2018) con el objetivo de identificar enterobacterias productoras de BLEE, realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, no experimental con 127 pacientes ambulatorios afectados de ITU en un centro hospitalario de Ica. Reportó

una prevalencia de 15%, siendo más frecuente en mujeres (71%) y en adultos mayores (63%). Las comorbilidades asociadas más frecuentes fueron: el 44% para diabetes mellitus, el 39% para enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y 37% para insuficiencia renal. La enterobacteria más frecuentemente identificada fue la *Escherichia Coli* (70%) (21).

Paredes R, (2012) determinó la prevalencia de enterobacterias generadoras de BLEE en pacientes que se atendían en el centro hospitalario Bob Hope en Lima. De una población 1672 casos con enterobacterias que se aislaron durante el periodo de la investigación, 354 presentaron enterobacteriáceas productoras de enzimas BLEE. Reportó enterobacteriáceas en el 52.5% de adultos mayores y en el 77.4% de pacientes del sexo masculino mayores de 61 años. Las enterobacteriáceas BLEE en el 80.5% correspondieron a *Escherichia coli*. El hábitat del 87.3% de las enterobacteriáceas productoras de enzima BLEE fue la orina y en el 11% fue secreciones vaginales. Los factores predisponentes para *E coli* BLEE fueron: en caso de pacientes ambulatorios fueron. Tener diabetes mellitus con 14 %, tener infección del tracto urinario con 6% y estar en gestación con 6%; para el caso de pacientes hospitalizados, los factores predisponentes identificados fueron: padecer Diabetes mellitus (36%) y estar en gestación (20%). Con respecto a la resistencia antibiótica, *Escherichia coli* tuvo 97.3% de resistencia a amoxicilina/Ac. clavulánico, 88.8% a ciprofloxacino y 81.2% a sumetropin, y fueron en un 99.6% sensibles a imipenem 72.3% a nitrofurantoína, y 60.4% a amikacina. (22)

Rivera M, et al. (2015) realizaron un estudio para determinar el genotipo BLEE de 15 cepas de enterobacterias resistentes a betalactámicos, aisladas de superficies de mobiliarios y equipos de ambientes hospitalarios. Mediante PCR, identificaron en

once cepas, fragmentos de 1078 pb y 544 pb, concordante con BLEE tipo TEM y CTX-M y en tres cepas, solamente blaCTX-M. Concluyeron que la presencia de genes productoras de la enzima BLEE en cultivos recogidos en mobiliarios y equipos hospitalarios, brindaba información clave que podría ser útil para tomar medidas de preventivas y mejorar la bioseguridad hospitalaria en la atención a los pacientes. (23)

Determinar la prevalencia de *Echerichia coli* generadora de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) será importante, especialmente en un grupo de alta vulnerabilidad, como son los pacientes diabéticos con cuadro clínico de Infección del Tracto Urinario (ITU) atendidos en el Hospital Carlos Alcántara Butterfield, cuyas muestras de orina fueron enviadas al laboratorio del mencionado centro hospitalario durante el año 2018, a fin de generar conocimientos sobre la magnitud y distribución de este tipo de bacteria multirresistente, contribuir también en la vigilancia laboratorial de la resistencia a los antimicrobianos en el mencionado centro hospitalario.

Por todo lo anterior la formulación del problema de investigación es:

¿Cuál es la prevalencia de *E. coli* productores de BLEE de todos los urocultivos positivos a *E. coli* identificados a pacientes con DM tipo 2 que llegan al servicio de laboratorio del Hospital Carlos Alcántara Butterfield durante el año 2018?

II. OBJETIVOS

Objetivos generales

Determinar la prevalencia de *E. coli* productoras de BLEE de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y urocultivo positivo a *E. coli*, cuyas muestras llegaron al laboratorio del Hospital Carlos Alcántara Butterfield durante el año 2018.

Objetivos específicos

1. Describir las características generales de la población de estudio según edad, sexo y hospitalización previa.
2. Describir la prevalencia de *Echerichia coli* productoras de BLEE según edad y sexo.

III. MATERIAL y METODOS

Diseño de estudio

El estudio es cuantitativo, observacional, de tipo descriptivo, transversal, de prevalencia y retrospectivo.

Población

La población de estudio son los pacientes con diagnóstico de Diabetes tipo 2 y con urocultivo positivo a *E. coli* registrados en el área de Microbiología del Hospital Carlos Alcántara Buterfield en el año 2018, a los cuales se le hace las pruebas confirmatorias de BLEE. Se estudiará toda la población que aproximadamente son 200.

La unidad de análisis es el paciente que tiene el diagnóstico de Diabetes tipo 2 y con urocultivo positivo a *E. coli* a la cual se le hace las pruebas confirmatorias de BLEE.

Los criterios que se utilizarán para definir la población son:

Criterios de inclusión:

- ✓ Paciente con DM tipo 2 con cuadro clínico de ITU definido con urocultivo positivo a *E. coli* a los cuales se le hace las pruebas confirmatorias de BLEE.

Criterios de exclusión:

- ✓ Si los registros de laboratorio e historia clínica no contienen datos de las variables principales.

Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION	DEFINICIÓN OPERACIONAL E INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS Y VALORES
<i>Echerichia coli</i> productores de BLEE	Bacteria gramnegativa, productora de betalactamasas de espectro extendido, enzima que hidroliza antimicrobianos betalactámicos	Identificación de la bacteria en urocultivos, se evalúa la resistencia a cefalosporinas de tercera generación con sensibilidad a cefoxitina.	Nominal / Dicotómica	Positivo o Negativo
Edad	Años de vida	Años de vida de los Diabéticos tipo II incluidos en el estudio al momento de la atención médica	Razón	Años cumplidos
			Nominal	45 años a más Menos de 45
Sexo	Caracteres sexuales	Características fenotípicas para la clasificación hombre o mujer.	Cualitativa/ Dicotómica	Femenino o Masculino

Procedimientos y Técnicas:

Los métodos de Diagnóstico de *E. coli* BLEE usados en el laboratorio de microbiología del hospital Carlos Alcántara son:

1. Aislamiento clínico

Se usaron los paneles del sistema Microscam (paneles para gramnegativos NUC 71), se revisan los antibiogramas de *E. coli* realizados con este sistema y se seleccionan los aislados con concentración mínima inhibitoria (CMI) igual o mayores a 2 [g/ml para cefotaxima, ceftazidima y/o cefepima en los que se precisa “posible productora de BLEE”.

2. Pruebas fenotípicas de confirmación de BLEE

2.1 Test de sinergia de doble disco: prueba descrita por Nicolás Jarlier en 1988 para confirmar fenotípicamente la presencia de BLEE, utiliza inhibidores de Betalactamasas en un antibiograma convencional, cuyo procedimiento consiste en la difusión de agar en una placa de Mueller-Hinton y se inocula una suspensión bacteriana ajustada al patrón 0,5 de la escala de Mc Farland, sobre ella se colocan los discos (Becton Dickinson) de carga estándar (30 µg) de cefotaxima y ceftazidima a una distancia de 20 mm (de centro a centro) de un disco de amoxicilina /ácido clavulánico (20/10 mg) colocado en el centro. Las placas se incuban a 37°C 24 horas. Es positiva cuando se observa una ampliación o distorsión del halo de inhibición de cefotaxima y/o ceftazidima en la zona de intersección con amoxicilina/clavulánico. (24) (25). Esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad de 100% (26).

2.2. Prueba confirmatoria para BLEE del CLSI: Se determina la CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) de ceftazidima y cefotaxima solas y en combinación con 4 µg/ml de ácido clavulánico. Se consideran productoras de BLEE cuando las cepas que presentan una disminución de la CMI igual o mayor a 3 concentraciones al doble para cefotaxima y/o ceftazidima en combinación con clavulánico con respecto a la CMI del antibiótico solo. Según recomendaciones técnicas de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), se determina además las CMIs de aztreonam y cefepima solas y en combinación con 4 µg/ml de ácido clavulánico.

Los datos adicionales referidos al origen de la muestra (ambulatoria u hospitalaria), servicio de procedencia (en las muestras hospitalarias), sexo, edad

del paciente, así como fecha y número del aislamiento se encuentran en los registros de la historia clínica y del laboratorio de microbiología.

En el presente estudio se empleará la ficha de recolección de datos (anexo), donde se ingresarán todas las variables y los valores de acuerdo con los indicadores de la operacionalización de las variables y las categorías respectivas.

Plan de análisis

Se realizará la base de datos en el programa de Excel y el procesamiento de datos en el programa estadístico SPSS, para la presentación de resultados se hará mediante tablas y gráficos. El hallazgo de prevalencia será el índice entre la población con BLEE sobre la población total de urocultivos positivos a *E. coli* de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. Las prevalencias se presentarán según edad y sexo.

Aspectos Éticos:

Se solicitará el permiso de las autoridades del Hospital Carlos Alcántara Butterfield para realizar el presente estudio en el laboratorio de microbiología. (Anexo 2). Se guardará la confidencialidad de los datos de los pacientes que ingresen al estudio, utilizando códigos específicos para su identificación y no los nombres.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez P, Galán F, GutiérrezD , Guerrero L. Infecciones por enterobacterias. Elsevier Programa de formación mpedica continua. 2014 may; 11(55: 3276-3282).
2. Puerta A, Mateos F. Enterobacterias. Unidad de enfermedades infecciosas Servicio de Medicina interna. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete España. Medicine. 2010; 10(51: 3426-31).
3. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Enfermedades no transmisibles y transmisibles. [Online].; 2017 [cited 2019 may 7. Available from: [HYPERLINK "https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digiales/Est/Lib1526/"](https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digiales/Est/Lib1526/)
https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digiales/Est/Lib1526/ .
4. Enterobacterias productoras de β -lactamasas plasmídicas de espectro extendido. Servicios de Microbiología. Hospital Universitario Son Dureta. España. [Online].; 2010 [cited 2019 mar. Available from: [HYPERLINK "https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Blees.pdf"](https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Blees.pdf)
<https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Blees.pdf> .
5. Oliveira J, Reygaert. W. Gram Negative Bacteria. StatPearls [Internet]. Mar 2019 Mar; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538213/>.
6. Thaden J. Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively. Drug Resistant Gram- Negative Bacteria. Antibiotics (Basel). 2019 Apr; 8(2).
7. Páramo F, Tovar A, Rendón M. Resistencia antimicrobiana en pacientes con infección de vías urinarias hospitalizadas en el servicio de Medicina Interna del Nuevo Sanatorio Durango, de enero a diciembre de 2013. Medicina Interna de México. 2015 en-feb; 31(1).
8. Calle A, Colqui K, Rivera D, Cieza J. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por Escherichia coli productoras de betalactamasas de espectro extendido. Rev Med Hered. 2017; 28(142-149).

9. Alvarez D. Identificación de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias. Rev haban cienc méd. 2010; 9(4: 516-524).
10. Pemberthy C, Gutierrez J, Arango N, Monsalve M, Giraldo N, Gutiérrez F, et al. Aspectos clínicos y farmacoterapéuticos de la Infección del Tracto Urinario. Revisión Estructurada. Rev CES Med. 2011; 25(2:135-152).
11. Puerta A, Mateos F. Enterobacterias. Unidad de enfermedades infecciosas Servicio de Medicina interna. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete España. Medicine. 2010; 10(51: 3426-31).
12. Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Temas de salud: Diabetes. [Online].; 2017 [cited 2019 enero 10. Available from: HYPERLINK "http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/"]
13. Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Temas de salud: Diabetes. [Online].; 2017 [cited 2019 enero 10. Available from: HYPERLINK "http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/"] .
14. INstituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Enfermedades no transmisibles y transmisibles. [Online].; 2017 [cited 2019 may 7. Available from: HYPERLINK "https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitaes/Est/Lib1526/"]
15. MINSA. Directiva Sanitaria para la Vigilancia Epidemiológica de Diabetes.. Informe normativo. Lima: Ministerio de Salud, Dirección General de Epidemiología; 2014. Report No.: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/normas/2014/RM961-2014-MINSA.pdf>.
16. Diestra K. Caracterización del entorno genético de genes bla_{BLEE} y plásmidos asociados en cepas circulantes de Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae en España. para obtener el grado de doctor. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Genética y microbiología; 2010. Report No.: <https://www.tdx.cat/handle/10803/32070>.

17. García A, García E, Hernández A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero J, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Revista Española de Quimioterapia*. 2011; 24(2): 57-66).
18. Tovar H, Barragan B, Sprockel J, Alba M. Infección del tracto urinario en pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2. *Rev Chil Endocrinol*. 2016; 9(1:6-10).
19. Quijada P, Flores A, Labrador I, Araque M. Estudio clínico y microbiológico de la Infección Urinaria asociada a catéter en los servicios de medicina interna de un hospital venezolano. *Rev Per Med Exp y Sal Pub*. 2017; 34(1).
20. Quijada P, Flores A, Labrador I, Araque M. Estudio clínico y microbiológico de la Infección Urinaria asociada a catéter en los servicios de medicina interna de un hospital venezolano. *Rev Per Med Exp y Sal Pub*. 2017; 34(1).
21. Arias P. Prevalencia de las infecciones del Tracto Urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido de la comunidad de adultos en el hospital Augusto Hernández Mendoza durante el periodo de enero a junio del año 2017 Ica. para optar el título profesional de médico cirujano. Lima: Universidad Privada San Juan Bautista, Facultad de Medicina; 2018. Report No.: <http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/upsjb/1594>.
22. Enterobacterias productoras de β -lactamasas plasmídicas de espectro extendido. Servicios de Microbiología. Hospital Universitario Son Dureta. España. [Online].; 2010 [cited 2019 mar. Available from: HYPERLINK "https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Blees.pdf" <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Blees.pdf> .
23. Rivera M, Rodríguez C, Flores R, Serquén L, Arce Z. Betalactamasas de espectro extendido tipo TEM y CTX-M en *Klebsiella* spp y *Escherichia coli* aisladas de superficies de ambientes hospitalarios. *Rev Per Med Exp y Sal Pub*. 2015 oct; 32(4).

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

PRESUPUESTO

INSUMOS Y REACTIVOS	COSTO S/.
Medio de Cultivo Selectivo (3) (Mac conkey, CLED, M. Hilton)	1500
Kit de Coloración Gram	150
Placas Petri descartables	150
Laminas portaobjetos	50
Asas descartables	50
Laminillas cubreobjetos	50
Pipetas Pasteur	50
Agua destilada	25
Solución Salina Fisiológica	25
Discos de Sensibilidad	250
Equipo de Protección Personal	50
Gasto aproximado	2350

CRONOGRAMA

2019-2020

ACTIVIDADES	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar
Elaboración de Proyecto y aprobación del proyecto						
Muestreo y recolección de datos						
Procesamiento y análisis de datos						
Elaboración del informe						
Publicación de informe de investigación						

ANEXOS

Anexo 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° de orden: _____ N° Ficha de laboratorio: _____ código: _____

Edad: _____ años De 45 a más años _____ Menos de 45 años _____

Sexo: 1. Masculino () 2. Femenino ()

Muestra para cultivo:

Enterobacterias:

E. coli

Resistente: _____ *Sensible:* _____

BLEE: _____