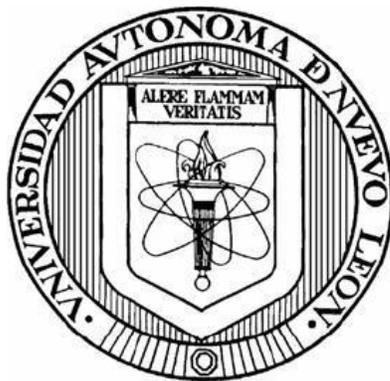


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



EVALUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA  
DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, *ACINETOBACTER BAUMANNII*  
Y *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* CON  
CLASIFICACIÓN NO ASISTIDA

POR

AZAEEL FLORES TREVIÑO

COMO REQUISITO PARCIAL PARA LA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRIA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN INMUNOBIOLOGÍA

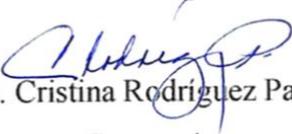
2024

EVALUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA  
DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE, ACINETOBACTER BAUMANNII  
Y PSEUDOMONAS AERUGINOSA CON  
CLASIFICACIÓN NO ASISTIDA

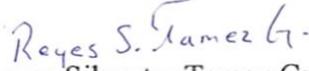
**Comité de Tesis**

  
Dra. Lydia Guadalupe Rivera Morales

Presidente

  
Dra. Cristina Rodríguez Padilla

Secretario

  
Dr. Reyes Silvestre Tamez Guerra

Vocal

  
Dr. Patricio Adrián Zapata Morín

Vocal

  
Dr. José Manuel Vázquez Guillén

Vocal

  
Dra. Katiushka Arevalo Nieto  
DIRECCIÓN  
DE POSGRADO  
Subdirector de Posgrado



EVALUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA RESISTENCIA  
ANTIMICROBIANA DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE, ACINETOBACTER  
BAUMANNII  
Y PSEUDOMONAS AERUGINOSA  
CONCLASIFICACIÓN NO ASISTIDA

**Dirección de Tesis**



Dra. Lydia Guadalupe Rivera Morales

Director interno



Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo

Director externo

## **AVISO DE DERECHOS DE AUTOR**

DERECHOS RESERVADOS©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido, el uso de imágenes, fragmentos de videos y demás material contenido que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde se obtuvo mencionando al autor o autores.

### Financiamiento

Agradecemos el apoyo brindado por Health Security Partners (HSP) y a la Asociación Mexicana de Bioseguridad y Biocustodia (AMEXBIO) por el apoyo brindado en esta investigación basada en minería de datos en el área de la Salud, por el equipo de cómputo para facilitar el acopio de información y su posterior análisis de los resultados de las muestras analizadas.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por permitirme seguir en los caminos que me apasionan.

A mi familia por su apoyo completamente incondicional en este tiempo invertido, su amor y animo que me permitió seguir en los momentos difíciles.

A la Dra. Lydia por su seguimiento, consejo en el desarrollo de este proyecto y permitirme integrar nuevas herramientas para abrir otros panoramas en el laboratorio.

Al Dr. Patricio por guiarme en estas áreas de la programación en sinergia con la biología.

A los compañeros y amigos del laboratorio de UIMO que me han ayudados en estos dos años con su conocimiento y apoyo para realizar todo el trabajo necesario.

A mi amiga Damaris por su apoyo y estar ahí en los momentos que con una simple platica me permitió fluir con nuevas idas.

## **AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES**

A la UANL por ser mi *alma mater* en la que crecido y vivido mi crecimiento profesional.

A la FCB por ser una facultad de calidad donde he adquirido el conocimiento que hoy me permitió estar en este lugar.

A CONACYT por la beca otorgada la cual me permitió realizar esta maestría (Número de Apoyo:814780).

## **DEDICATORIA**

A todos los jóvenes interesados en las nuevas tecnologías y que buscan no quedarse en una sola rama si no buscar la sinergia entre diversas disciplinas, el camino no es sencillo, pero es posible abrir nuevos horizontes.

Animo.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	8
ANTECEDENTES.....	10
Panorama en México .....	14
Antibióticos .....	15
Inmunoinformática .....	20
Análisis de Componentes Principales (PCA) .....	21
Clasificación no Asistida.....	22
JUSTIFICACIÓN .....	24
HIPÓTESIS.....	25
OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	26
Objetivo General .....	26
Objetivos Específicos .....	26
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
Muestras .....	27
WHONET.....	28
PCA .....	28
Clasificación No Asistida .....	28
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	29
Microbiología .....	29
WHONET.....	30
Puntos críticos Internacionales .....	34
PCA .....	36
Plot de correlación entre antibióticos .....	36
PCA dirigido a cada muestra.....	37

PCA dirigido a las variables .....	38
PCA por clusters.....	39
Clasificación no Asistida.....	40
CONCLUSIÓN.....	44
PERSPECTIVAS .....	45
REFERENCIAS.....	46
ANEXOS .....	52

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla No</b>	<b>Título</b>	<b>Página</b>
1	Mecanismos de acción de diversos tipos de antibióticos.	17
2	Principales grupos de antimicrobianos y representantes de ellos.	19
3	Antibióticos implementados en los antibiogramas en comparación con la clasificación de Magiorakos.	29
4	Tipos de alerta y su nivel de prioridad según el tipo de microorganismo.	34
5	Categorización de aislados por bacteria según sus resistencias.	34
6	Prioridad de microorganismo según el tipo de resistencia y los aislados que cumplen con esa característica.	34

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura No</b>	<b>Título</b>	<b>Página</b>
1	Índice de resistencia a los medicamentos a nivel mundial.	11
2	Representación gráfica de los sitios de impacto de las categorías de antibióticos implementados.	18
3	Aislamientos por edad.	31
4	Aislamientos por área del hospital.	32
5	Análisis RIS de Susceptibilidad.	33
6	Cluster de brote prioritario según los aislados por mes reportados en WHONET.	35
7	Correlación entre variables de antibióticos.	36
8	PCA dirigido a las muestras.	37
9	PCA dirigido a variables.	38
10	PCA clusterizado con su relación biológica.	39
11	Gráfico t-SNE basado en perplex=7.	40
12	UMAP basado en variables con presencia de 3 clusters.	41

## LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

<i>Abreviatura y/o símbolo</i>	<b>Descripción</b>
<i>Kp</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> .
<i>Ab</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> .
<i>Pa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
MDR	Multi-drug Resistance (Multi-drogo Resistente).
XDR	Extensively Drug-resistance (Extremadamente resistente).
PDR	Pandrug-resistance (Panresistente).
ESBL	Extended Spectrum $\beta$ -lactamases (Betalactamasas de espectro extendido).
UMAP	Uniform Manifold Approximation and Projection (Unidad Móvil de Análisis y Planificación).
PCA	Principal Component Analysis (Análisis de Componentes Principales).
KNN	K-Nearest Neighbors (K-Vecinos más Cercanos).
t-SNE	T-distributed Stochastic Neighbor Embedding (T-Implante de Vecinos Estocásticos Dispersos).
AMR	Antimicrobial Resistance (Resistencia antimicrobiana (RAM)).
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos.
IAAS	Infección Asociada a la Atención de la Salud.
PROA	Programas de Optimización en el uso de Antibióticos.
No.	Número.

## RESUMEN

Las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) también conocidas como infecciones nosocomiales son causadas por microorganismos que presentan resistencia a los antimicrobianos, y han sido declaradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las 10 principales amenazas para la salud mundial que enfrenta la humanidad, por lo que son consideradas un serio problema de salud pública. Uno de los principales problemas que puede llevar a generar resistencia es el uso incorrecto e indiscriminado de los antibióticos. El objetivo del presente estudio fue utilizar el desarrollo de modelos matemáticos basados en datos Bioinformáticos y Ciencia de los Datos para poder determinar y predecir las tendencias de resistencia bacteriana de tres bacterias causantes de IAAS y poder así optimizar estrategias de control. En este estudio, se recolectaron aislados de muestras de pacientes con probable IAAS correspondientes a: *Klebsiella pneumoniae* (*Kp*), *Acinetobacter baumannii* (*Ab*), y *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) de la UMAE No. 25 del IMSS. Se confirmó la pureza de las muestras y se analizó su perfil epidemiológico. Se incluyeron 94 muestras de *Kp*, 26 de *Ab* y 62 de *Pa*. Los aislados fueron identificados como, no MDR (39%), MDR (15%), posibles XDR (30%) y posibles PDR (16%). Algunos fueron clasificados como de prioridad crítica por resistencia total o parcial a carbapenémicos y como posibles productoras de betalactamasa de espectro extendido (ESBL). El análisis reveló una tendencia de resistencia a Tigeciclina, Doripenem, Imipenem y Piperaciclina con Tazobactam, usados como último recurso. El análisis UMAP mostró 3 clusters y sugiriendo tendencias de resistencia relacionada a las clasificaciones de las bacterias. La bacteria que más demostró posible PDR fue *Acinetobacter baumannii*. Los clústers generados por PCA y UMAP permiten determinar tendencias de resistencia bacteriana para tomar acciones específicas y optimizar estrategias de control en el manejo de antibióticos.

## ABSTRACT

Health care-associated infections (HAIs) or nosocomial infections are caused by microorganisms that present resistance to antimicrobials, this has been declared by the World Health Organization (WHO) as one of the 10 main threats to global health that humanity faces, which is why it is considered a serious public health problem. One of the main problems that can lead to resistance is the incorrect and indiscriminate use of antibiotics. The aim of the present study was to use the development of mathematical models based on Bioinformatics Data and Data Science to determine and predict bacterial resistance trends of three bacteria that cause IAAS and to optimize control strategies. In this study, isolates were collected from samples of patients with probable IAAS corresponding to: *Klebsiella pneumoniae* (Kp), *Acinetobacter baumannii* (Ab), and *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) were collected from UMAE No. 25 of the IMSS. The purity of the samples was confirmed, and their epidemiological profile was analyzed. A total of 94 Kp isolates, 26 Ab isolates and 62 Pa isolates were included. Isolates were identified as non-MDR (39%), MDR (15%), possible XDR (30%), and possible PDR (16%). Some were classified as critical priority due to total or partial resistance to carbapenems and as possible producers of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL). The analysis revealed a trend of resistance to Tigecycline, Doripenem, Imipenem and Piperacilicline with Tazobactam, used as a last resort. The UMAP analysis showed 3 clusters and suggested resistance trends related to the classifications of the bacteria. The data reaffirm the importance of new strategies against drug resistance. The bacterium that demonstrated the most possible PDR was *Acinetobacter baumannii*. The clusters generated by PCA and UMAP, they allow determining trends in bacterial resistance to take specific actions and optimize control strategies in the management of antibiotics.

## INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son utilizados generalmente como agentes terapéuticos para el tratamiento y prevención de infecciones causadas por bacterias en la salud humana, además en ganadería, agricultura y en la piscicultura. La resistencia antimicrobiana (RAM) se produce debido a **los diferentes tipos** de adaptaciones de los diversos microorganismos que son capaces de causar enfermedades, esto hace que los tratamientos antimicrobianos disponibles sean menos efectivos o bien no funcionar para poder contener una infección.

La resistencia se puede producir cuando las bacterias mutan en respuesta a la exposición constante de los fármacos. Estas bacterias reciben el nombre de “farmacorresistentes” (AMR por sus siglas en inglés antimicrobial resistance). La resistencia a los antimicrobianos ha sido declarada como “una de las 10 principales amenazas para la salud mundial que enfrenta la humanidad” por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Ghosh, 2021) y por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), ya que esta resistencia hace que se incrementen los costos médicos, se prolonguen las estancias hospitalarias y se aumente la mortalidad, por lo que se convierte en un serio problema de salud pública (Chioro et al. 2015; Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016).

Las infecciones nosocomiales o ahora conocidas como Infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS), son causadas por una serie de microorganismos incluidos, bacterias, hongos, virus y parásitos que causan infecciones y que suelen afectar a los pacientes durante su estancia en los hospitales o centros de atención médica, pero estos agentes microbianos no estaban presentes en el momento del ingreso del paciente.

Pendleton y col (2013) destacaron la presencia de bacterias productoras de biopelículas que presentaban además resistencia a los antibióticos, en un principio se les conoció como bacterias multirresistentes que formaban biopelículas, esta característica les permitía a estas bacterias 'escapar' de la acción bactericida de los antibióticos y finalmente en el año 2012 se propuso clasificarlos con el término llamado **ESKAPE**, dentro de este

acrónimo se incluyeron los siguientes microorganismos: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*

El término **ESKAPE** ha sido utilizado en el ambiente hospitalario para describir estas 6 bacterias formadoras de biopelículas que presentan resistencia antimicrobiana y que causan infecciones difíciles de tratar. Existe una preocupación alarmante, simplemente en el año 2022, *Attre* describió que sólo en Estados Unidos se produjeron cada año más de 2,8 millones de infecciones resistentes a los antibióticos, además en sólo Estados Unidos el costo anual de tratar estas infecciones es superior a los 4.600 millones de dólares. Desde el punto de vista de la salud pública en todo el mundo, la elevada prevalencia de enfermedades infecciosas está aumentando el riesgo de infecciones graves o mortales en los pacientes hospitalizados.

El hablar de los estudios en torno a las secuencias de DNA supone de manera individual un aspecto bastante estático de información, teniendo sus comienzos a partir de la construcción de bases de datos, las cuales con el pasar del tiempo se han ido logrado fortalecer gracias al apoyo de la bioinformática mediante el análisis y organización de estos mismos datos acerca de toda una diversidad de genomas. Con la llegada de nuevos y novedosos softwares, con el fin de usarse como herramientas, nos permitieron visualizar un aspecto más dinámico de esos mismos genomas a partir de las secuencias de los genes que los constituyen, la transcripción de estos, su correspondiente traducción, e incluso las interacciones que se pudieran llegar a dar entre ellos; a todo esta red de relaciones es lo que conocemos como Genómica Funcional, y que de hecho si seguimos yendo por el mismo camino, con el pasar del tiempo será nuestra principal y más importante arma en la lucha contra la resistencia antimicrobiana (Secretaría de Salud (SS) 2019).

El presente estudio nos permitió implementar en el laboratorio la combinación de algoritmos como el Análisis de Componentes Principales (PCA) y la búsqueda de patrones por medio de clasificación No Asistida, para obtener patrones atípicos de la Resistencia a los antimicrobianos con respecto a lo que se conoce tradicionalmente.

## ANTECEDENTES

### Panorama Internacional

En el año 2020 todo el mundo vivimos la pandemia COVID-19, enfermedad causada por un coronavirus, el SARS-CoV-2, ahí nos dimos cuenta lo frágil que somos y que este tipo de entidades clínicas cuando se presenta no respeta fronteras, sin embargo, nosotros hemos vivido una pandemia silenciosa causada por la resistencia antimicrobiana (Avershina y cols, 2021). La resistencia se limitaba al sector nosocomial, incluso las infecciones fueron denominadas hospitalarias o adquiridas en hospital, en la última década nuevas especies de bacterias que se han hecho resistentes se han extendido más allá del nosocomio, éstas constituyen un motivo de preocupación para la medicina ambulatoria, quien hoy se enfrenta al mismo problema, teniendo transmisión a las familias, escuelas, guarderías o casas de reposo (Oromí Durich 2000).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el reporte sobre la resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial publicado el 3 marzo del 2021, publicó que cada año en el mundo ocurren más de setecientas mil muertes debidas a la resistencia antimicrobiana, lo que la ha convertido en un serio problema de salud mundial que incluso podría causar en los siguientes 25 años más de 10 millones de muertes con una pérdida económica que sería mayor a los 100 billones de dólares para el año 2050. En la RAM participan varios factores que es importante que la sociedad conozca porque son considerados como grandes retos, no solo a nivel nacional sino internacional para poder tomar acciones como es el uso indiscriminado de antibióticos tanto en la salud humana como en la sanidad animal, la contaminación del agua con medicamentos antimicrobianos o bien contacto directo a través de los alimentos.

En el Figura 1, se observa el mapa global con el índice de resistencia a los medicamentos a nivel mundial. Solo se representan los países que informaron datos sobre el uso de antibióticos para  $\geq 5$  patógenos y para  $\geq 15$  combinaciones de patógeno-antibiótico durante al menos 1 año entre 2012 y 2015 (Avershina et al. 2021).

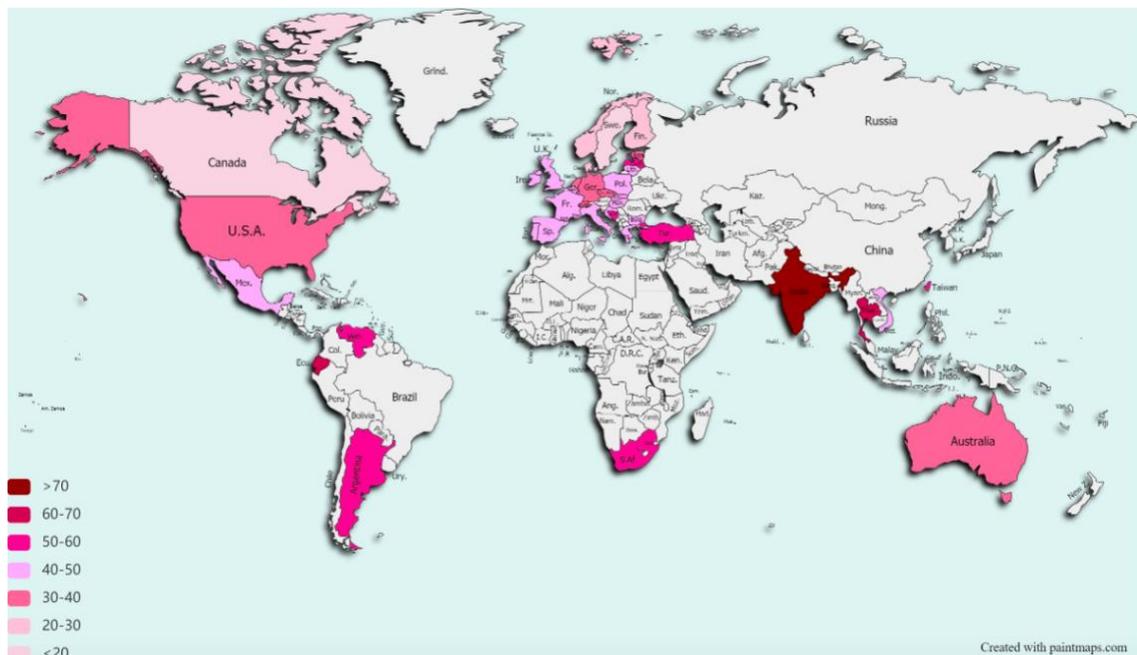


Figura 1 Índice de resistencia a los medicamentos a nivel mundial. Fuente: (Avershina et al. 2021).

Dentro del grupo de bacterias agrupadas en el acrónimo ESKAPE, las bacterias que se estudiaron en este estudio son: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, es una bacteria que presenta resistencia a carbapenémicos, uno de los antibióticos de última generación considerado dentro de los grupos de antibióticos más potentes que se tienen, paralelo a ello se tiene a *Staphylococcus aureus*, el cual se caracterizó por la capacidad de resistencia a meticilina o SARM, llegando incluso a reportar infecciones atípicas por microbios de vida libre como lo es *Psychrobacter*, aislado a partir de líquido cefalorraquídeo y con un amplio perfil de resistencia a diversos antibióticos, llegando al punto de estar relacionado de manera directa con consecuencias fatales en el paciente infectado (Secretaría de Salud (SS) 2019).

La Asamblea Mundial de la Salud en el 2015 postuló y aprobó un plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, que incluye la resistencia a los antibióticos. Su finalidad es asegurar la existencia de fármacos eficaces y seguros para el tratamiento de enfermedades infecciosas. Este plan de acción tiene 5 objetivos principales, entre ellos: difundir el conocimiento sobre resistencia a los antimicrobianos, vigilancia e

investigación, reducción de incidencia de infecciones, optimizar el uso de antimicrobianos, y asegurar que haya inversiones sostenibles en la lucha de resistencias antimicrobiana. La OMS decretó como emergencia de salud la resistencia antimicrobiana, y declaró que cada país tiene la responsabilidad de acción y contención de este problema público. En junio de 2023 la OMS tomó como prioridad la investigación contra la resistencia a antibióticos como parte de su visión a 2030 (Chioro et al. 2015; Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016).

De acuerdo con el último informe de infecciones nosocomiales de la OMS, el impacto que tienen las IAAS sobre la mortalidad general pudiera alcanzar el 30% de las defunciones en algunos países. Además, si se consideran por separado los pacientes que utilizan una unidad de cuidados intensivos, se alcanza un 54% de letalidad. Los costos al Estado debido a las infecciones nosocomiales son muy variados, se estima que pueden rondar entre 100 a 200 mil pesos aprox. por paciente en un periodo promedio de 20 días, así mismo se estima que el gasto anual ronda los 1,500 millones de pesos. Además de incalculables pérdidas sociales (Organización Mundial de la Salud 2022).

Así mismo otros organismos internacionales como es el caso de la Asociación Panamericana de Infectología define en su manual PROA (Programas de Optimización en el uso de Antibióticos) la importancia de un programa de identificación y optimización de antibióticos para el control de resistencias antimicrobianas, debido a que este tipo de estrategias ayudan a la reducción de: uso de antimicrobianos, costos que esto conlleva, efectos adversos a los fármacos, prevalencia de IAAS, prevalencia de la resistencia antimicrobiana (Bavestrello et al. 2016).

De acuerdo con un estudio realizado en el año 2019 en el que se secuenció el genoma de un aislado clínico de *E. anopheles*, demostró una resistencia a 20 antibióticos encontrando genes codificantes a diferentes betalactamasas y bombas de expulsión (M. Wang et al. 2019).

Por otro lado, una comparación de cinco cepas, tres clínicas y dos ambientales del mismo agente mostraron RAM, concluyendo que los ecosistemas en que se desenvuelven tienen relación con la resistencia (Gil-Gil et al. 2019; Martínez 2008).

Se tiene conocimiento acerca de aquellos pacientes en estado crítico por COVID-19 ingresados a hospitales y que presentaron al menos una infección nosocomial, especialmente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) representa alrededor del 40% de los pacientes según diversos estudios, respecto a que han llegado a sufrir de diversas infecciones nosocomiales de origen bacteriano o fúngico. Existen factores de riesgo que van a influir en el que un paciente pueda llegar a presentar este tipo de complicaciones, lo son por ejemplo: como la edad avanzada, el padecimiento de enfermedades sistémicas, la ventilación mecánica y estancias hospitalarias prolongadas; aunado a esto, se sabe que las infecciones bacterianas secundarias pueden llegar a presentarse como consecuencia de infecciones respiratorias de origen viral asociándose con altas tasas de morbilidad y mortalidad en los pacientes afectados (Ansari et al. 2021; Bardi et al. 2021).

Esto ha llevado que el consumo mundial de antimicrobianos aumentara un 11.2%, de 714 unidades por 1000 habitantes en marzo de 2019 a 793.9 unidades por 1000 habitantes en marzo de 2020, debido al uso excesivo por la contingencia sanitaria internacional que inició vivida en los últimos años (Khouja et al. 2022).

Un estudio realizado en Pakistán, que analiza la relación entre los precios del mercado de valores y los casos diarios de COVID-19 presenta una tendencia negativa muy notoria entre Precios y Casos, esto conforme se fue agravando la Contingencia Sanitaria. Lo que se puede extrapolar a los mismos patrones vividos en otros países en vías de desarrollo (Zhao et al. 2021).

En 2020 durante un estudio realizado en Perú, se informó que el uso de antibióticos para tratar coinfecciones bacterianas con COVID-19 podría ayudar a incrementar la resistencia que estos organismos presentan ante los mismos fármacos, por lo cual, en un estudio más reciente publicado en 2022, realizados en México se comprobó con resultados muy

alarmantes que la resistencia incrementó entre un 10 a 20% en los centros COVID-19 en comparación con Hospitales generales (Chiara Chilet y Saavedra Velasco 2020).

### **Panorama en México**

En el caso de México las infecciones nosocomiales se definen, según la NOM-045-SSA2-2005, como: “la condición localizada o generalizada resultante de la reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o su toxina, que no estaba presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso del paciente al hospital y que puede manifestarse incluso después de su egreso” (Secretaría de Gobernación (SEGOB) 2009).

Se estima que en México se presentan 450 mil casos anuales de infecciones nosocomiales, así mismo, en países de ingresos altos, el problema sigue siendo de gran relevancia al calcularse una prevalencia de 7 de cada 100 pacientes hospitalizados. En países de ingresos bajos/medios como el nuestro, se estima que 15 de cada 100 pacientes hospitalizados tendrá una IAAS, sin contabilizar el riesgo agregado por uso de unidad de cuidados intensivos. Se establece que cada una de estas infecciones aumenta los días de estancia hospitalaria, el riesgo de uso de métodos invasivos y la exposición a microorganismos multidrogoresistentes (Organización Mundial de la Salud 2022).

Durante el 2018, se llevó a cabo un estudio en el hospital nacional de oncología demostró que aquellos pacientes con la presencia de neoplasias hematológicas poseían un mayor número de aislamientos de cepas RAM. Una vez que se analizaron cada una de las bacterias encontradas, únicamente *E. coli*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *A. baumannii* drogo resistente exhibieron significancia estadística (Velázquez-Acosta et al. 2018).

Mientras tanto, en el año 2019, se realizó otra serie de investigaciones, en donde fue requerida la participación de 47 hospitales de 20 estados diferentes del país, a partir de los cuales se estudiaron 22,943 aislamientos obtenidos en un período oscilando de entre enero a junio del año 2018, los cuales reflejaron un alto porcentaje de bacterias Gram negativas

resistentes a carbapenémicos: más de 50% de *Acinetobacter baumannii*, 40% de *Pseudomonas aeruginosa* y 12% de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*. Se reportaron resistencias elevadas en *Acinetobacter baumannii* (53%) y *Klebsiella pneumoniae* (22%), mientras que en el grupo de las bacterias gram positivas: 21% fueron *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y 21% fueron enterococos resistentes a vancomicina (Díaz et al. 2021).

Desde mediados de los años 40's la resistencia a los antibióticos fue un tema que empezó a tomar importancia, desde entonces solo ha ido escalando la preocupación e investigación dedicada a este ámbito, no fue hasta 1989 con la llegada del software WHONET que se comenzó a implementar tecnologías de punta para la época, nacido de la necesidad de implementar una vigilancia a nivel global, usando como medio la creciente popularidad del "internet" en la época (Morgan et al. 1990).

## **Antibióticos**

Los antibióticos son compuestos producidos por bacterias y hongos de forma natural y que son capaces de inhibir o matar a ciertos microorganismos. La penicilina descubierta por Alexander Fleming en 1928 marcó la era de los antibióticos, ya que no existía tratamiento para infecciones como neumonías o infecciones de transmisión sexual.

Los antibióticos fueron aplicados en uso clínico por los humanos a mediados del siglo XX, aunque en la naturaleza posiblemente han existido por millones de años. Sus aplicaciones han permitido la creación de muchos protocolos médicos modernos, pero esto mismo ha generado que con el tiempo los mecanismos de defensa bacterianos contra los antibióticos aumentasen rápidamente. Aunque en la actualidad el más sonado y preocupante es la resistencia a betalactámicos de forma general debemos recordar que cada tipo de antibiótico no actúa de la misma manera (Tabla 1, Figura 2) (S. R. Bushby y Hitchings 1968; S. R. M. Bushby 1975; D'Aimmo et al. 2023; Higdon 2015; Hutchings et al. 2019; Marín y Gudiol 2003; Projan 2000; Spagnolo et al. 2021; Yaghoubi et al. 2022).

Los agentes antimicrobianos pueden ser divididos en grupos basados en los mecanismos de su actividad antimicrobiana. Los principales grupos son: agentes que inhiben la pared celular, los que despolarizan la membrana celular, los que inhiben la síntesis de proteínas, los que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos y los que inhiben las vías metabólicas en las bacterias.

Los antibióticos se clasifican por su estructura química y tienen diferentes modos de acción, incluida la inhibición de la síntesis de la pared celular (p. ej., betalactámicos, fosfomicina y vancomicina), la inhibición de la replicación del ADN (p. ej., fluoroquinolonas), la síntesis de proteínas. inhibición (p. ej., tetraciclinas y aminoglucósidos), inhibición de vías metabólicas (p. ej., trimetoprima y sulfonamidas) (Ma et al., 2020). Las décadas de 1950 y 1960 son una “Era Dorada” de los antibióticos (Lyddiard et al., 2016). Más de la mitad de las clases de antibióticos que se utilizan actualmente se descubrieron en ese momento y la mayoría de los antibióticos se derivaron de bacterias y hongos. Los actinomicetos spp., por ejemplo, dieron lugar a 14 clases diferentes de fármacos, incluidos carbapenémicos, aminoglucósidos, glicopéptidos y lipopéptidos (Hutchings et al. 2019). A finales de la década de 1960, se hizo cada vez más difícil encontrar nuevas estructuras y descubrir antibióticos estancado. Los lipopéptidos cíclicos fueron la última nueva clase de antibióticos de origen natural que se descubrió en 1987 y se introdujo en las clínicas en 2003 (daptomicina) (Eisenstein et al. 2010; Miller et al. 2016). Desde entonces, no se ha descubierto ninguna nueva estructura antibiótica de productos naturales, aunque sí se han encontrado nuevos antibióticos.

Las clases existentes se diseñan y desarrollan constantemente. Por ejemplo, en 2019 la FDA aprobó el uso clínico de Xenleta (Nabriva Therapeutics, Irlanda), un fármaco de una clase de pleuromutilina, que se descubrió por primera vez en 1951 a partir de una fuente fúngica (Novak y Shlaes 2010).

*Tabla 1 Mecanismos de acción de diversos tipos de antibióticos.*

<b>Tipo de Antibióticos</b>	<b>Año de descubrimiento</b>	<b>Año de introducción en clínico</b>	<b>Blanco molecular</b>
Aminoglucósidos	1944	1946	Síntesis de proteínas: subunidad ribosómica 30S
Carbapenémicos	1976	1985	Síntesis de la pared celular: proteínas fijadoras de penicilina.
Penicilinas	1929	1943	Síntesis de la pared celular: proteínas fijadoras de penicilina.
Cefalosporinas	1948	1964	Síntesis de la pared celular: proteínas fijadoras de penicilina.
Nitrofuranos	1945	1953	Síntesis de ADN: daño al ADN.
Fluoroquinolonas	1962	1962	Síntesis de ADN: inhibición de la ADN girasa y la topoisomerasa IV.
Gliciclínas	2000	2005	Síntesis de proteínas: subunidad ribosómica 30S
Inhibidores de la vía del folato	1962	1968	Síntesis de purinas: Inhibición del ácido para-aminobenzoico y dihidrofolato reductasa bacteriana

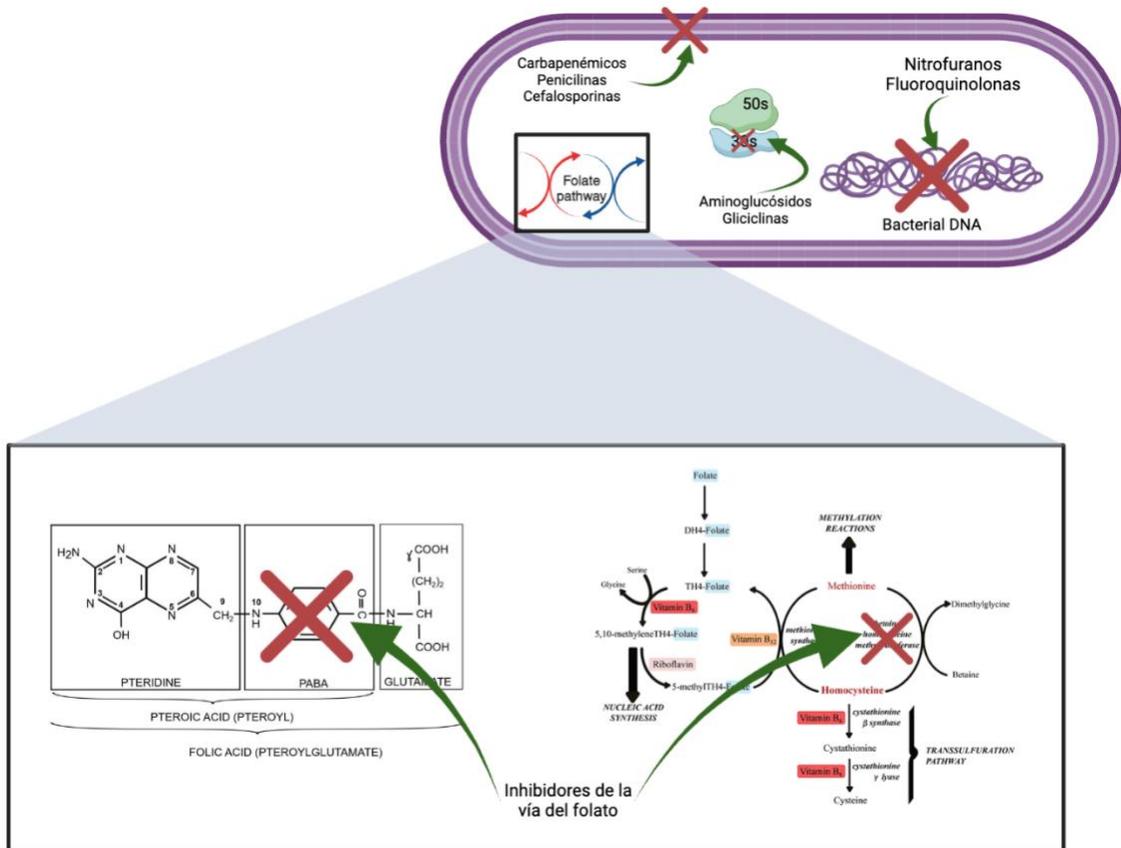


Figura 2 Representación gráfica de los sitios de impacto de las categorías de antibióticos implementados.

Considerando su mecanismo de acción y la estructura química, los principales grupos de antimicrobianos de interés clínico y sus principales representantes se mencionan en la Tabla 2. (Calvo y Martínez-Martínez 2009).

*Tabla 2 Principales grupos de antimicrobianos y representantes de ellos. Fuente: (Calvo y Martínez-Martínez 2009).*

<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Grupos</b>	<b>Antibióticos</b>	<b>Antimicrobianos representativos</b>
Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana.	$\beta$ -lactámicos	Penicilinas	Naturales: penicilina G, penicilina V Resistentes a penicilinasas: cloxacilina, oxacilina, meticilina Aminopenicilinas: ampicilina, amoxicilina Carboxipenicilinas: carbenicilina, ticarcilina Ureidopenicilinas: piperacilina, mezlocilina
		Cefalosporinas	1 <sup>a</sup> generación: cefazolina, cefalotina 2 <sup>a</sup> generación: cefuroxima, cefoxitina, cefotetán, cefaclor, cefamandol 3 <sup>a</sup> generación: cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima 4 <sup>a</sup> generación: cefepima, cefpiroma
		Monobactams	Aztreonam
		Carbapenems	Imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem
Alteración de la membrana citoplásmica.	Glucopéptidos Bacitracina Isoxazolidinonas Fosfonopéptidos Polimixinas Lipopéptidos Ionóforos Formadores poros		Vancomicina, teicoplanina Bacitracina Cicloserina Fosfomicina Polimixina B, polimixina E (colistina) Daptomicina Tirocidinas Gramicidinas
Inhibición de la síntesis proteica.	Acido fusídico Aminoglucósidos Anfenicoles Estreptograminas Lincosamidas Macrólidos		Acido fusídico Gentamicina, tobramicina, ampicacina, netilmicina Cloranfenicol, Tiamfenicol Quinupristina-Dalfopristina Clindamicina, lincomicina 14 átomos carbono: eritromicina, claritromicina, roxitromicina 15 átomos carbono: azitromicina (azálidos) 16 átomos carbono: espiromicina, josamicina, midecamicina Cetólidos: telitromicina

	Mupirocina Oxazolidinonas Tetraciclinas Gliciliclinas		Mupirocina Linezolid Tetraciclina, doxiciclina, minociclina Tigeciclina
Alteración del metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos.	Quinolonas  Rifamicinas Nitroimidazoles Nitrofuranos		1 <sup>a</sup> generación: ácido nalidíxico, ácido pipemídico 2 <sup>a</sup> generación: norfloxacino 3 generación: ciprofloxacino, levofloxacino 4 <sup>a</sup> generación: moxifloxacino, gemifloxacino Rifampicina Metronidazol, ornidazol, tinidazol Nitrofurantoína, furazolidona
Bloqueo de la síntesis de factores metabólicos.	Sulfonamidas, Diaminopirimidinas	Trimetoprima sulfametoxazol	Cotrimoxazol
Inhibidores de $\beta$ -lactamasas.			Acido clavulánico, sulbactam, tazobactam

Por otro lado, con el advenimiento de la Inteligencia artificial, científicos del MIT descubrieron los primeros antibióticos nuevos gracias a esta herramienta. Sin embargo, debido a la toxicidad que presentan algunos fármacos, existe otros compuestos como péptidos antimicrobianos llamados catelicidinas obtenidos de saliva de búfalo de agua o de canino, además el uso de ciertos constituyentes de plantas que tienen también actividad antimicrobiana.

### **Inmunoinformática**

El término inmunoinformática fue mencionado por primera vez en 2003 por Vladimir Brusic, pero se sabe que para ese momento ya existían grupos de trabajo que se centraban en empezar a explorar esta disciplina emergente, siendo estas una ramificación especializada de la bioinformática. Con el paso de los años ha sido implementada en la búsqueda y análisis de nuevos tratamientos contra enfermedades, prevención de enfermedades, predisposiciones genéticas/patogénicas, monitoreo/diagnóstico/prognosis

de enfermedades y búsqueda para el descubrimiento de nuevos fármacos (Brusic 2003; Chatanaka et al. 2022; Oli et al. 2020).

En un estudio reciente publicado en 2022 se demostró que el uso de herramientas bioinformáticas aplicadas para la predicción de Polimorfismos de Nucleótido Simple (SNP) asociados a genes de resistencia a antibióticos es factible y replicable para una mejor comprensión de estos, siendo estas pequeñas diferencias en genes idénticos que pueden repercutir en sus resistencias específicas (Ren et al. 2022).

El inicio de este proceso matemático se remonta al año 1963 cuando Anderson lo propuso como teoría por primera vez, no fue hasta el año 1972 que se implementó en cuestiones genéticas por Abeywardena iniciando los primeros pasos de la inmunoinformática junto a otras técnicas nacientes de la época (Abeywardena 1972; Anderson 1963).

### **Análisis de Componentes Principales (PCA)**

En la actualidad el PCA para datos genómicos se puede resumir y describir como un proceso que necesita la conversión de las secuencias a datos numéricos (1 y 0) ayudando a la creación de matrices booleanas, que corresponden a la presencia (1) o ausencia (0) de los nucleótidos o gaps en una posición específica de la secuencia. Luego el PCA gira la matriz y el eje central se convierte en la secuencia media, estos giros son determinados por el sentido de las diferencias dependiendo de los grupos en los que la muestra total sea dividida internamente en el algoritmo, estos grupos son con base en las variaciones distintivas de las muestras, después de esto se establecen los ejes hacia diversas direcciones, creando un Figura multidimensional donde todas las muestras coinciden en el eje central. Cada eje tiene una sensibilidad a las posiciones específicas de las bases nucleotídicas, así cada uno representa un PC específico para cada eje. De esta forma cada muestra será separada en el eje de acuerdo con el tipo de base que tiene la misma. Todos estos ejes son ortogonales, lo que ayuda a que un número menor de ejes extraiga las diferencias de forma más eficaz. Cada valor que pasa por esta descomposición a valores singulares es lo que determina la dirección del eje. Así mismo este proceso es reversible

pasando de los ejes ya rotados a restaurar cada PC de manera individual y volver a obtener las secuencias. Cabe resaltar que el PCA no utiliza supuestos no verificables (Konishi et al. 2019; Rao y Li 2009; M. Wang et al. 2019).

Con el paso del tiempo este proceso ha sido integrado al área biológica como un complemento para el análisis de grandes cantidades de datos y la búsqueda de patrones atípicos, como es el caso de 2009 cuando Rao y Li lo utilizaron para el procesamiento de datos proteómicos correspondientes a *Mycobacterium tuberculosis*.

En 2019 Konishi y colaboradores trasladaron este proceso matemático a un algoritmo de programación en lenguaje R de libre acceso mostrando su potencial para análisis de secuencias nucleotídicas y aminoacídicas en grandes volúmenes de información y su ventaja ante técnicas más tradicionales como lo es los árboles filogenéticos (Konishi 2020).

El Análisis de Componentes Principales (PCA) es una técnica estadística multivariante ampliamente utilizada para analizar datos genómicos, es capaz de ser utilizada para Identificar patrones de variación genética, lo que puede ser útil para identificar marcadores genéticos asociados con enfermedades, rasgos o características específicas y por otro lado los conjuntos de datos genómicos son típicamente de alta dimensionalidad, lo que dificulta su análisis e interpretación, el PCA permite reducir la dimensionalidad de los datos a un número manejable de componentes principales, conservando la mayor parte de la información relevante.

### **Clasificación no Asistida**

La clasificación de datos es el proceso por el cual un conjunto de datos pasa por un algoritmo que “aprende” su estructura, para ese momento los datos ya deben estar segmentados en grupos, por ejemplo, los PCA, resumiendo lo mencionado anteriormente, es empleado para identificar los patrones de conjuntos de datos, el algoritmo radica en no realizar suposiciones en cuanto a los datos, si no que se busca la generación de los grupos

y tendencias solo contemplando la información proporcionada como entrada bajo. Dentro de los clasificadores más comunes en la actualidad tenemos a KNN, t-SNE y UMAP, este último de creación reciente en 2018 como una actualización y mejora de t-SNE. En estos algoritmos de clasificación se aplica este principio base mencionado anteriormente en el PCA, pero cada uno con sus propias características y eficientizando sus resultados dependiendo de algunos factores como la cantidad de datos y la correlación entre los mismos, KNN realiza análisis de las distancias euclidianas y muestras máximas de 45 datos, t-SNE y UMAP tienen su raíz en un mismo algoritmo denominado Neighbor embeddings (NE) las cuales se basan en técnicas de reducciones no lineales y funcionan para grandes volúmenes de datos, siendo su principal diferencia que en t-SNE es necesario la asignación arbitraria de una cantidad estimada de posibles grupo, dato denominado “perplex”, esta característica es solventa con una corrección de algoritmo en UMAP donde el mismo busca estimar la cantidad de grupos que mejor se ajuste a nuestros datos. (Aggarwal 2015; Damrich et al. 2022; Do y Canzar 2021; Kataria y Singh 2008).

## JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por bacterias está en constante actualización; nuevos antibióticos, nuevas indicaciones terapéuticas, y su uso indiscriminado en ciertas patologías, refleja repercusiones biológicas, en las que los agentes infecciosos se adaptan al nuevo ambiente y adquieren mecanismos de resistencias antimicrobianas, lo cual es un problema de salud pública. Organizaciones mundiales la han declarado emergencia de salud, otros incluso la llaman la pandemia silenciosa. Con el paso del tiempo y como estrategias de afrontamiento se iniciaron líneas de investigación al respecto, se publicaron directrices terapéuticas y la identificación de agentes en la práctica médica.

Las repercusiones clínicas y económicas que conlleva un paciente infectado por bacterias nosocomiales o comunitarias resistentes a betalactámicos, hacen que el tiempo de respuesta y tipo de tratamiento sean cruciales.

A la fecha sigue siendo un tema controversial el uso de la bioinformática en la toma de decisiones, diagnóstico y su utilidad, pero históricamente con el avance de la tecnología también se ha aumentado la cantidad de información digitalizada que se almacena en las bases de datos, esta puede ser rescatada y analizada usando una gran variedad de códigos y procesos que nos permiten buscar relaciones no encontradas anteriormente, así mismo en nuestro estudio nos interesa en específico conocer dichos patrones que podrían ser característicos solo del lugar donde son originarias las muestras, de esta manera podremos mejorar los protocolos de investigación y eficientar los tratamientos clínicos.

Este estudio nace de la incertidumbre de conocer y predecir la respuesta adaptativa a mecanismos antimicrobianos de las bacterias ya identificadas como multidrogoresistentes.

## **HIPÓTESIS**

Existen patrones atípicos de resistencia a antibióticos en *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* aislados de pacientes con infecciones adquiridas en un hospital de tercer nivel de atención en el noreste de México por medio de Clasificación no asistida.

## **OBJETIVOS DEL TRABAJO**

### **Objetivo General**

Evaluar si existen patrones atípicos de resistencia a antibióticos en *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* aislados de pacientes con infecciones adquiridas en un hospital de tercer nivel de atención en el noreste de México por medio de Clasificación no asistida.

### **Objetivos Específicos**

1. Identificar las resistencias antimicrobianas de *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*.
2. Identificar y asociar los patrones atípicos de *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* por PCA.
3. Asociar los patrones atípicos de *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* por Clasificación no Asistida.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Muestras

Las muestras fueron obtenidas de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 (UMAE No. 25) del IMSS, transportadas con los protocolos de bioseguridad establecidos a la Facultad de Biología donde se llevará a cabo el análisis posterior. La recolección fue realizada durante el periodo enero 2023 a mayo 2023. El total de muestras recolectadas incluyeron 131 aislados de *K. pneumoniae*, 49 de *A. baumannii* y 92 de *P. aeruginosa*.

La identificación y antibiograma de cada muestra fue realizada con un equipo “Vitek 2 Compact” perteneciente al laboratorio de análisis clínico de la UMAE No. 25 y proporcionado a la Unidad de Infectología Molecular (UIMO) por medio del Departamento de Epidemiología del hospital. La metodología por la que cada muestra fue procesada corresponde a protocolos internos del IMSS. El reporte final incluye datos clínicos relacionados a las mismas adjuntados por el departamento y avalados por el Número de Registro Institucional R-2022-1901-205 donde se autoriza la recolección de muestras y datos por parte de los comités internos del IMSS.

Las muestra transportados a la UIMO fue procesada con una re-identificación microbiológica tradicional implementando placas Petri con 20 ml con medio de cultivo MacConkey, las bacterias *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* fueron incubadas por 24 h. a 37°C y *A. baumannii* fue incubada por 48 h. a 37°C, una vez pasado el tiempo de cada bacteria se procedió a realizar una tinción Gram, identificación morfológica y pruebas bioquímicas (TSI, LIA, SIM, MIO, Urea, Citrato, Malonato), confirmada la pureza de cada muestra se procede a realizar una conservación por criogenización usando glicerol al 10% y congelándolas a -70°C.

## **WHONET**

Usando como base los datos proporcionados por el departamento fue realizado un análisis epidemiológico basado en los estándares de resistencia del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) y el Sistema mundial de vigilancia de la resistencia y el uso de los antimicrobianos (GLASS, por sus siglas en inglés) de la OMS más recientes proporcionados por el software WHONET 2023.

## **PCA**

El análisis de PCA para las secuencias tanto por categoría como de manera general se realiza implementando como datos de entrada los resultados seleccionados en los alineamientos múltiples mencionados anteriormente. Se utiliza como base el lenguaje de programación versión 4.3.1 y como interfaz RStudio versión 2023.09.0+463 "Desert Sunflower", así mismo para que el algoritmo funcione es necesario integrar las librerías específicas para R (Anexo 1).

## **Clasificación No Asistida**

La búsqueda de patrones por medio de clasificadores no asistidos t-SNE y UMAP se realiza usando los resultados de PCA, en específico las matrices finales que este algoritmo nos proporciona, aplicando el mismo lenguaje de programación e interfaz mencionados anteriormente e implementando las librerías específicas para R (Anexo 1).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Microbiología

El total de muestras recolectadas incluyeron 131 aislados de *K. pneumoniae*, 49 de *A. baumannii* y 92 de *P. aeruginosa*. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión a la información se seleccionaron 94 aislados de *K. pneumoniae*, 26 de *A. baumannii* y 62 de *P. aeruginosa*. Para corroborar la pureza de las bacterias se realizó resiembra de cada muestra y su comparación con las características morfológicas. Así mismo se realizaron pruebas bioquímicas con los mismos fines.

Las muestras fueron clasificadas por la propuesta de Magiorakos y colaboradores en 2012, implementada por la CDC y la ECDC en la actualidad, usada para diferenciar MDR, XDR y PDR en diversas bacterias, se compararon todos los antibióticos utilizados en los antibiogramas del Vitek 2 contra los contemplados para poder realizar la clasificación (Tabla 3) (Magiorakos et al. 2012).

Tabla 3 Antibióticos implementados en los antibiogramas en comparación con la clasificación de Magiorakos.

Antibiótico	Categoría	<i>A. baumannii</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Amicacina	Aminoglucósidos	x	x	
Gentamicina	Aminoglucósidos	x	x	
Doripenem	Carbapenémicos	x	x	x
Ertapenem	Carbapenémicos		x	
Imipenem	Carbapenémicos	x	x	x
Meropenem	Carbapenémicos	x	x	x
Cefotaxima	Cefalosporinas de espectro extendido	x	x	
Ceftazidima	Cefalosporinas de espectro extendido	x	x	x
Ceftriaxona	Cefalosporinas de espectro extendido	x	x	

<b>Cefepima</b>	<b>Cefalosporinas de espectro extendido</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
<b>Ciprofloxacino</b>	<b>Fluoroquinolonas</b>	<b>x</b>		<b>x</b>
<b>Norfloxacino</b>	<b>Fluoroquinolonas</b>			
<b>Trimetoprima/Sulfametoxazol</b>	<b>Inhibidores de la vía del folato</b>	<b>x</b>		
<b>Tigeciclina</b>	<b>Gliciliciclina</b>	<b>x</b>		
<b>Nitrofurantoina</b>	<b>Nitrofuranos</b>			
<b>Cefoxitina</b>	<b>Cefalosporinas de espectro no extendido</b>			
<b>Cefalotina</b>	<b>Cefalosporinas de espectro no extendido</b>			
<b>Cefuroxima (oral)</b>	<b>Cefalosporinas de espectro no extendido</b>		<b>x</b>	
<b>Cefuroxima (otra)</b>	<b>Cefalosporinas de espectro no extendido</b>		<b>x</b>	
<b>Ampicilina</b>	<b>Penicilinas</b>		<b>x</b>	
<b>Amoxicilina</b>	<b>Penicilinas</b>			
<b>Piperacilina/Tazobactam</b>	<b>Penicilinas + inhibidor de <math>\beta</math>-lactamasas</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
<b>Ampicilina/Sulbactam</b>	<b>Penicilinas + inhibidor de <math>\beta</math>-lactamasas</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	

## WHONET

Con base en las 182 muestras incluidas, la distribución por sexo corresponde a 53.3% hombres y 46.7% de mujeres, el grupo de edad de mayor frecuencia corresponde entre los 55 a 64 años (Figura 3), lo cual corresponde a los promedios reportados por diversos autores marcado entre 50 a 70 años (Candanedo 2024; Gaudichon y Astagneau 2022).

Así mismo en edad pediátrica se presentó un pico de casos en edad de 5 a 14 años, similar a lo presentado en diversos reportes la edad promedio ronda entre 3 a 5 años (Afsharipour et al. 2022; Blanco-Gómez et al. 2023).

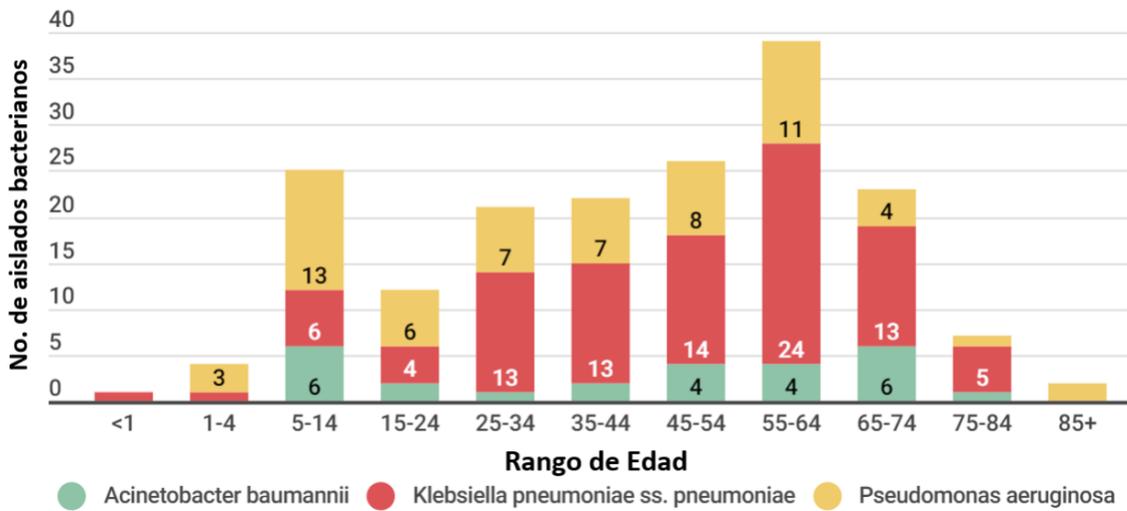


Figura 3 Aislamientos por edad.

Desde el punto de vista de las áreas del hospital a las que corresponden las muestras, alrededor del 50% corresponde a cinco áreas Neurocirugía, Urgencias, Nefrología, Cirugía general y Hematología (Figura 4). Diversos estudios en la época Covid-19 y posterior marcan la prevalencia de infecciones por bacterias con resistencia a antibióticos en la UCI, siendo que en nuestro caso la recolección de muestras originarias en UCI solo representa el 1-2% de las muestras (Saouide El Ayne et al. 2021; H. Zhang et al. 2021).

Resalta la presencia de H28, que corresponde a las muestras analizadas por la UMAE 25 pero siendo recolectadas y enviadas desde el UMF 28, cercana geográficamente.

## TOTAL

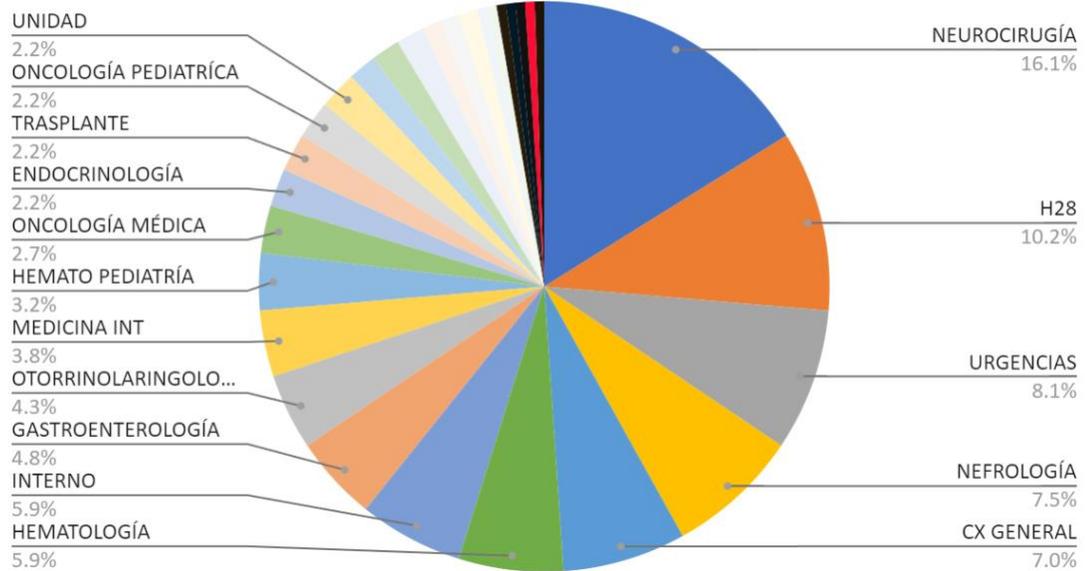
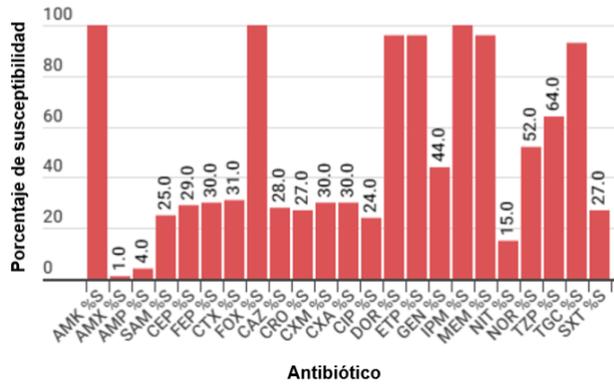


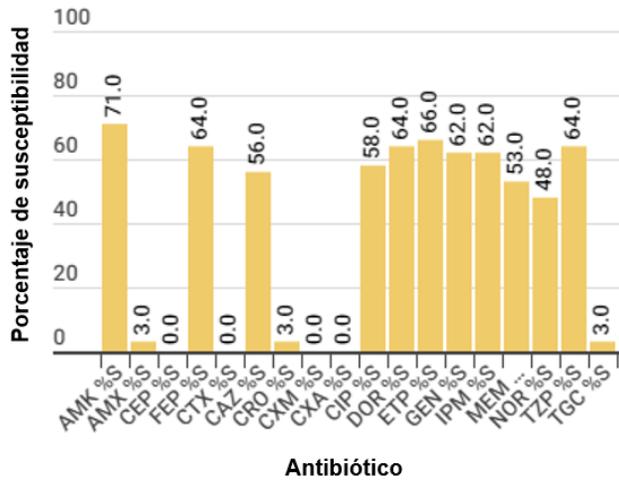
Figura 4 Aislamientos por área del hospital.

En los estudios de susceptibilidad, *A. baumannii* es la menos susceptible a antibióticos, aun así *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* siguen siendo igual de preocupantes con un historial remarcado de resistencias (Figura 5). Esto es un patrón visto desde la emergencia sanitaria del Covid 19, como lo reporto López y colaboradores en 2022, en sus resultados resalta el preocupante incremento de la resistencia presente en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, así como el aumento de resistencia a carbapenémicos en *K. pneumoniae* (López-Jácome et al. 2022; Nadalich et al. 2023).

### Klebsiella pneumoniae



### Pseudomonas aeruginosa



### Acinetobacter baumannii

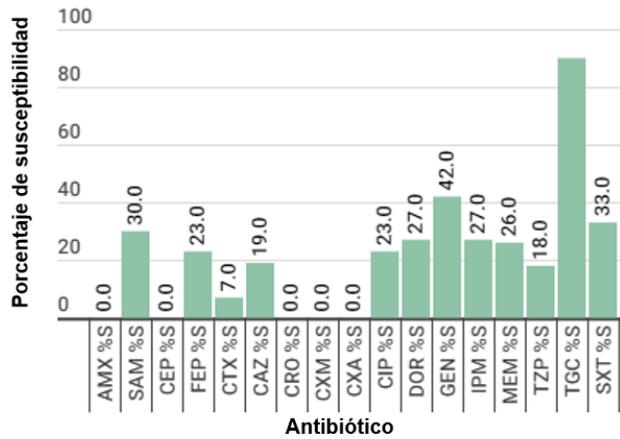


Figura 5 Análisis RIS de Susceptibilidad.

## Puntos críticos Internacionales

Tabla 4 Tipos de alerta y su nivel de prioridad según el tipo de microorganismo.

Microorganismos	Alerta	Número de aislamientos	Prioridad
<i>Enterobacteriaceae</i>	Carbapenems = Non-susceptible	5	Prioridad alta
<i>Enterobacteriaceae</i>	Posibles enterobacteriaceae productoras de ESBL	69	Prioridad media

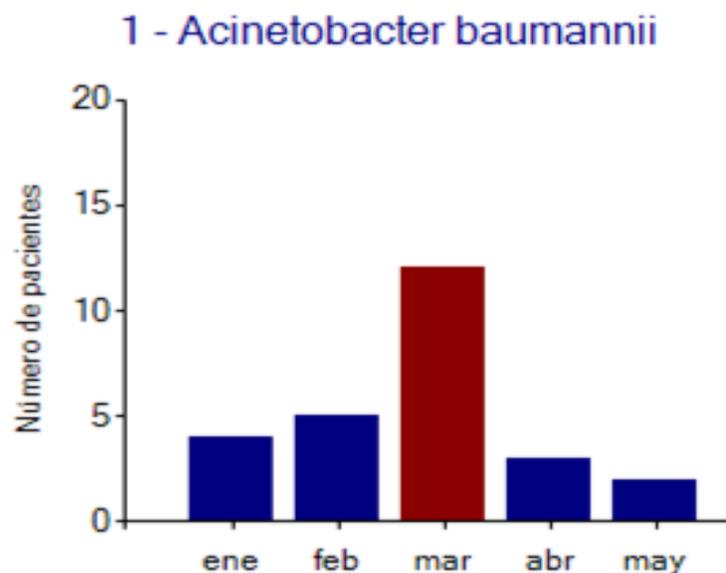
Tabla 5 Categorización de aislados por bacteria según sus resistencias.

Microorganismo	Número de aislamientos	MDR	XDR posible	PDR posible
<i>Acinetobacter sp.</i>	26	20 (77 %)	19 (73 %)	14 (54 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	94	68 (72 %)	44 (47 %)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62	24 (39 %)	24 (39 %)	16 (26 %)

Tabla 6 Prioridad de microorganismo según el tipo de resistencia y los aislados que cumplen con esa característica.

Prioridad	Microorganismo	Resultados de antibióticos	Número (%)
<b>Crítica</b>	<i>Acinetobacter spp.</i>	Resistencia al carbapenem	19/26 (73 %)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Resistencia al carbapenem	29/62 (47 %)

La OMS en su lista de “patógenos prioritarios” postula que la presencia de resistencia a carbapenémicos es la prioridad más alta, respecto a bacterias gram-negativas (Tabla 4, 5 y 6). En el último informe de la RHOVE en México las bacterias *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* siguen encabezando el top 4 de más casos presentados, siendo N.L. el séptimo estado con mayor letalidad atribuida a estas bacterias, superando el promedio nacional. En un estudio realizado por Zhang y colaboradores en 2022, encontraron una relación entre la presencia de resistencia a carbapenémicos con el alza de mortalidad en pacientes (Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016; Secretaría de Salud (SS) 2023; N. Zhang et al. 2022).



*Figura 6 Cluster de brote prioritario según los aislados por mes reportados en WHONET.*

El brote de *A. baumannii* de marzo de 2023 (Figura 6), aunque presenta una mayor concentración de pacientes que sus meses aledaños, no supera el promedio anual del 2022 calculado en 19.2 casos por mes por el Departamento de Epidemiología de la UMAE 25, lo que hace que se mantenga dentro de los estándares. En marzo de cada año se realiza el cambio de médicos en formación (residentes) en los hospitales, lo que puede contribuir a la presencia de estos brotes.

## PCA

### Plot de correlación entre antibióticos

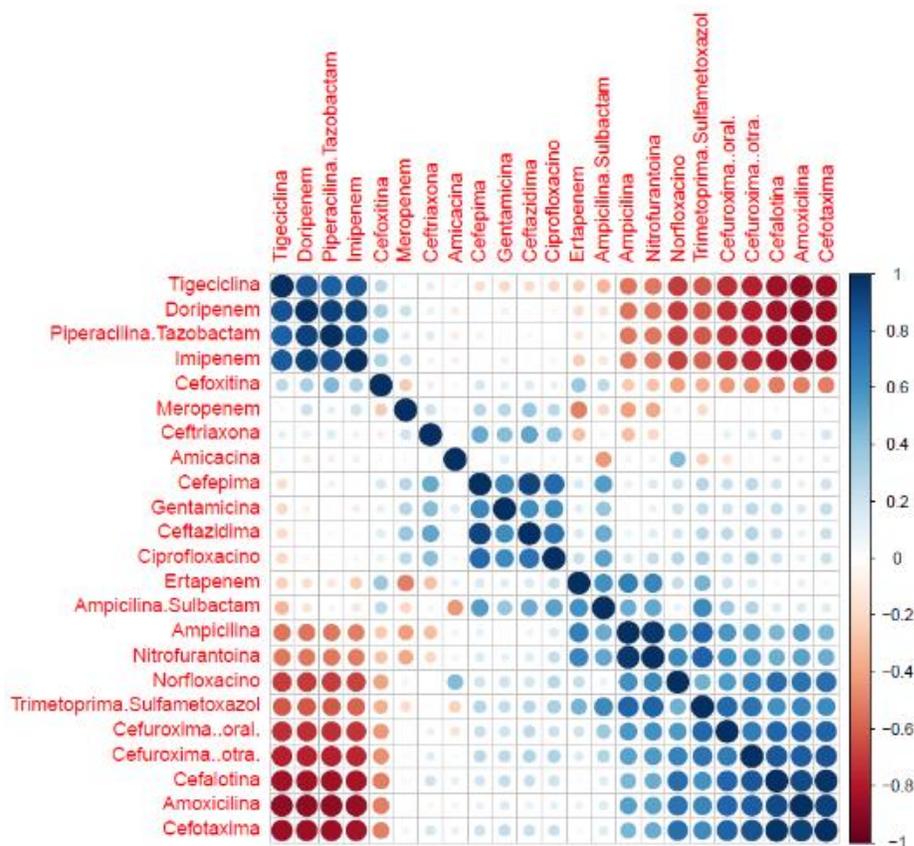


Figura 7 Correlación entre variables de antibioticos.

Nuestros estudios de correlación encuentran una interacción entre las resistencias de Tigeciclina, Doripenem, Imipenem y Piperacilina/Tazobactam (Figura 7), generando un grupo relacionado entre estos 4 antibióticos relacionado a que se presentan resistencias a los mismos con alta frecuencia en las mismas muestras, esto nos lleva comparar los resultados de Drosos y colaboradores en 2008 donde realizaron pruebas con Tigeciclina como alternativa para combatir bacterias resistentes a carbapenémicos, dando resultados mixtos encontrando una relación directa en algunos hospitales y en otros una relación inversa, concluyendo que esta relación dependerá de más factores de cada hospital, ya que ambos antibióticos son utilizados como último recurso, siendo que en nuestro caso antibióticos de tipo carbapenémicos (Doripenem e Imipenem) presentan resistencia

relacionada a Tigeciclina observando que para nuestro caso el uso del mismo no es una opción como alternativa de uso en resistencias de carbapenémicos (Karageorgopoulos et al. 2008).

### PCA dirigido a cada muestra

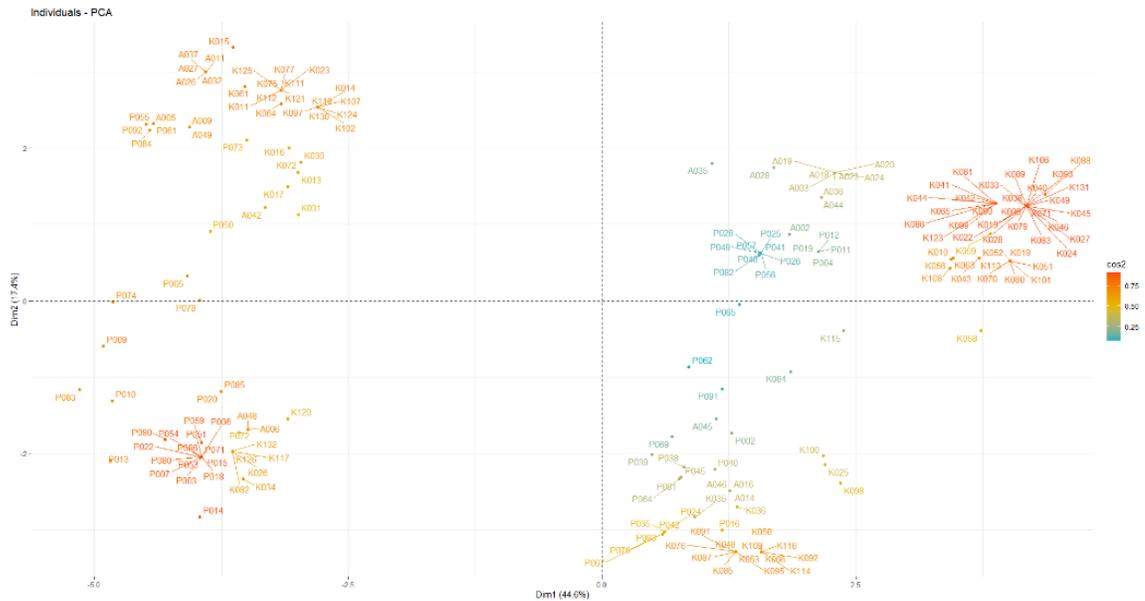


Figura 8 PCA dirigido a las muestras.

Las tendencias indican que la resistencia a antibióticos de última línea no es tan marcada al momento de la representación visual (Figura 8), por lo que las muestras se dispersan en otros grupos con mayores combinaciones de resistencias donde la dispersión de colores representa la confiabilidad de la muestra siendo los tonos azules los datos de menor calidad y los rojos los de mayor calidad.

## PCA dirigido a las variables

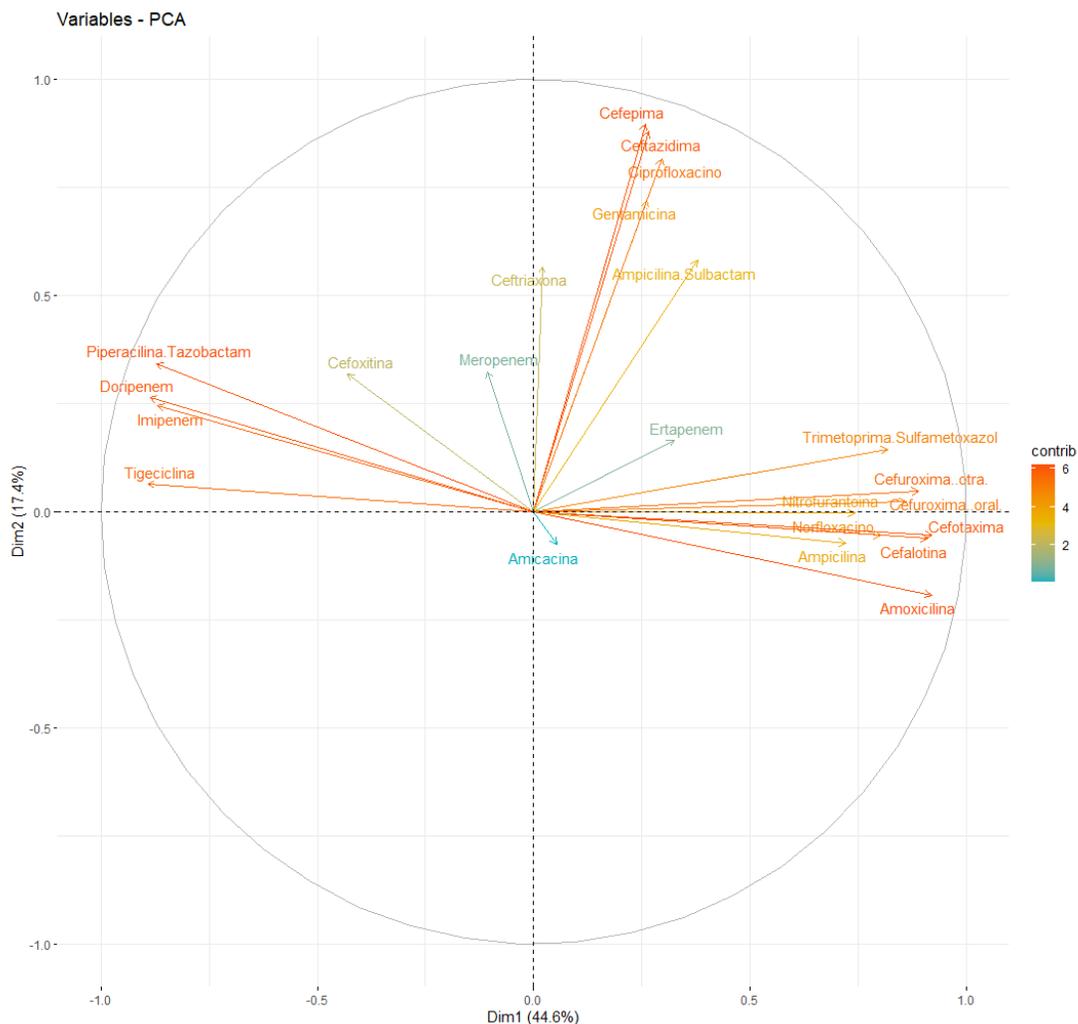


Figura 9 PCA dirigido a variables.

Tomando la perspectiva opuesta de nuestras tablas originales a comparación de la Figura 7, podemos visualizar un PCA enfocado en las variables (Figura 9), en el que se aprecian 3 grandes tendencias de las muestras, correspondientes a la distribución vista en nuestro análisis de correlación, siendo la tendencia correspondiente a las correlaciones azules (Figura 7, parte superior izquierda) de Tigeciclina, Doripenem, Imipenem y Piperacilina/Tazobactam, y en el lado derecho del grafico las correlaciones correspondientes a las de color rojo (Figura 7, parte superior derecha), así mismo en el Figura de correlación tenemos una zona blanca, que podemos apreciar en nuestro PCA de

variables (Figura 9) una dispersión a la parte superior del análisis, lo que nos muestra que no son variables sin correlación en realidad, viendo que estos antibióticos difieren en cuanto a sus contribuciones de relación en contra de los antibióticos de las zonas azul y rojo.

## PCA por clusters

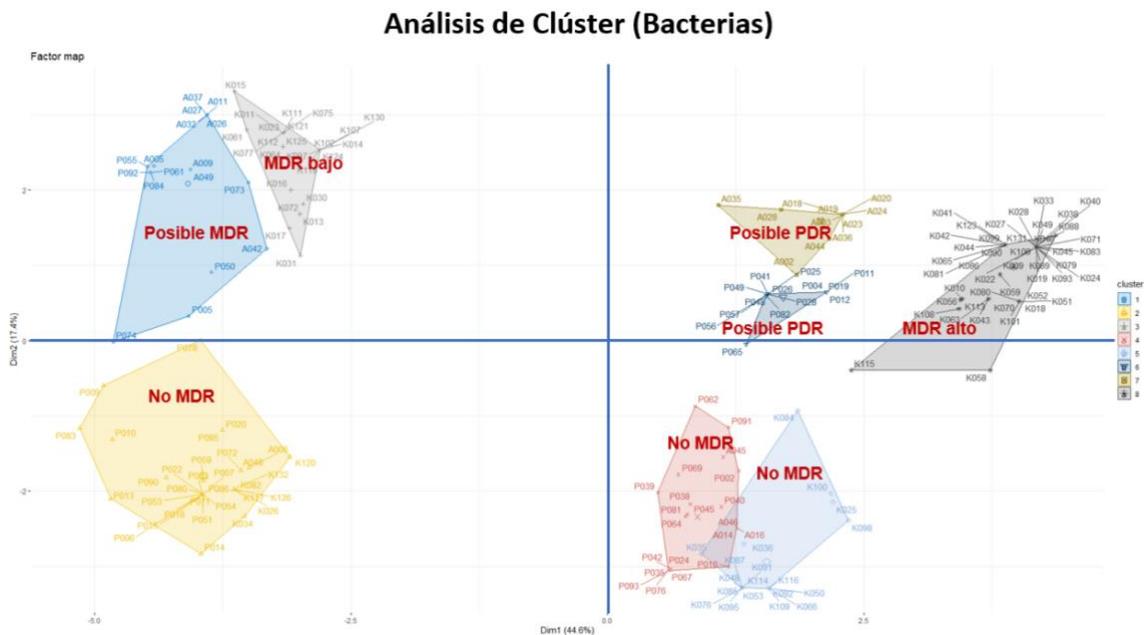


Figura 10 PCA clusterizado con su relación biológica.

Estos datos junto a sus patrones de resistencia han dado como resultado en PCA clusterizado (Figura 10) líneas de tendencia. Lo más destacable del análisis es que muestra una tendencia de resistencia a Tigeciclina, Doripenem, Imipenem y Piperaciclina con Tazobactam, que son utilizados como último recurso. Además, se visualizaron 8 clusters que interactúan entre sí, sugiriendo tendencias de resistencia, aunque también sugiere posibles orígenes y la correlación de los antibióticos en un solo conjunto. Dentro de estos 8 clusters resalta el cuadrante superior derecho, donde podemos apreciar que se agrupan las bacterias categorizadas como Posible MDR y MDR alto confirmado, lo cual permite ver una tendencia en la que se podría profundizar en estudios posteriores.

## Clasificación no Asistida

Los modelos de reducción dimensional por Clasificación no Asistida nos permiten “corregir” la forma de analizar los resultados anteriores de PCA para obtener una visualización más simplificada y que al mismo tiempo sea fácilmente interpretable.

Como primer paso se realiza un análisis t-SNE, el cual, hasta hace unos años, fue muy utilizado para este tipo de análisis, siendo su punto débil la implementación arbitraria de un valor para generar grupos, denominado “perplex”. Este algoritmo se alimenta de las tablas base generadas por PCA y en nuestro caso utilizamos un perplex de 7, este valor se asigna siguiendo una norma general, la cual nos dice que el valor usado debe rondar entre 5 y 30, al realizar nuestro estudio se probaron los valores de 5 a 8, siendo 7 el más prometedor. Aunque el valor se interpreta en que nosotros le decimos al algoritmo que debería formar 7 clusters esto no es así en la realidad, ya que se lograron apreciar 3 clusters (Figura 11) que permanecieron mayormente grupos de forma independiente a los cambios realizados al “perplex”, esto nos dice que esas variables guardan una gran relación.

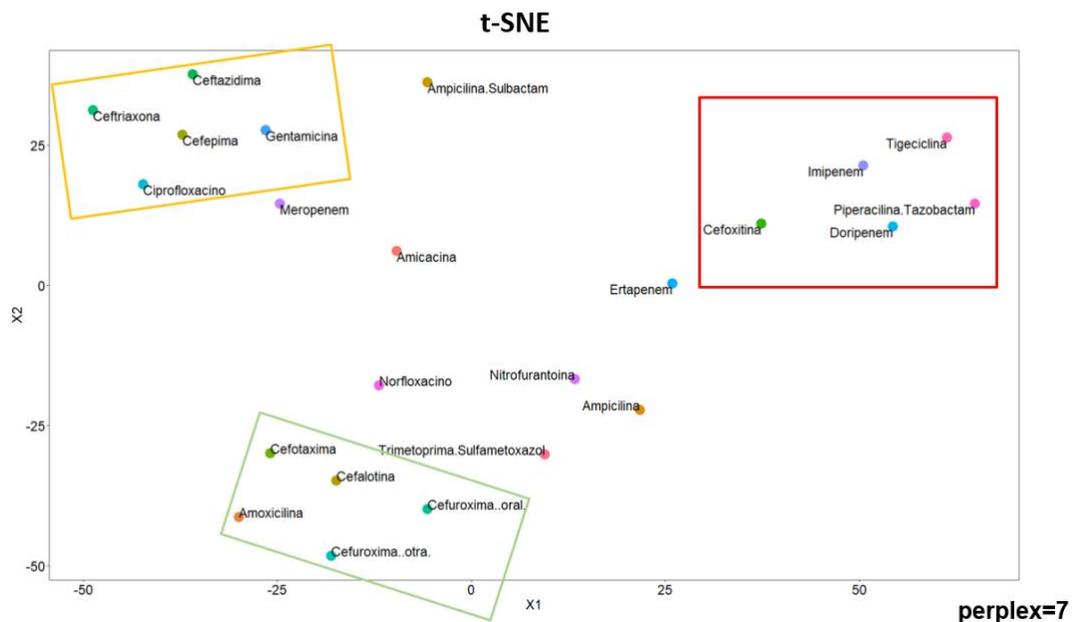


Figura 11 Gráfico t-SNE basado en perplex=7.

En el caso del estudio posterior realizado con UMAP (Figura 12) históricamente es un algoritmo que nació en 2018, siendo el sucesor de t-SNE, logrando solventar el problema del uso de “perplex” como factor de corrección arbitrario y a su vez implementar un algoritmo de corrección interno. Usando como dato de entrada los resultados base de PCA, al igual que t-SNE, podemos apreciar las mismas 3 agrupaciones lo cual remarca la gran relación entre las variables planteado con t-SNE.

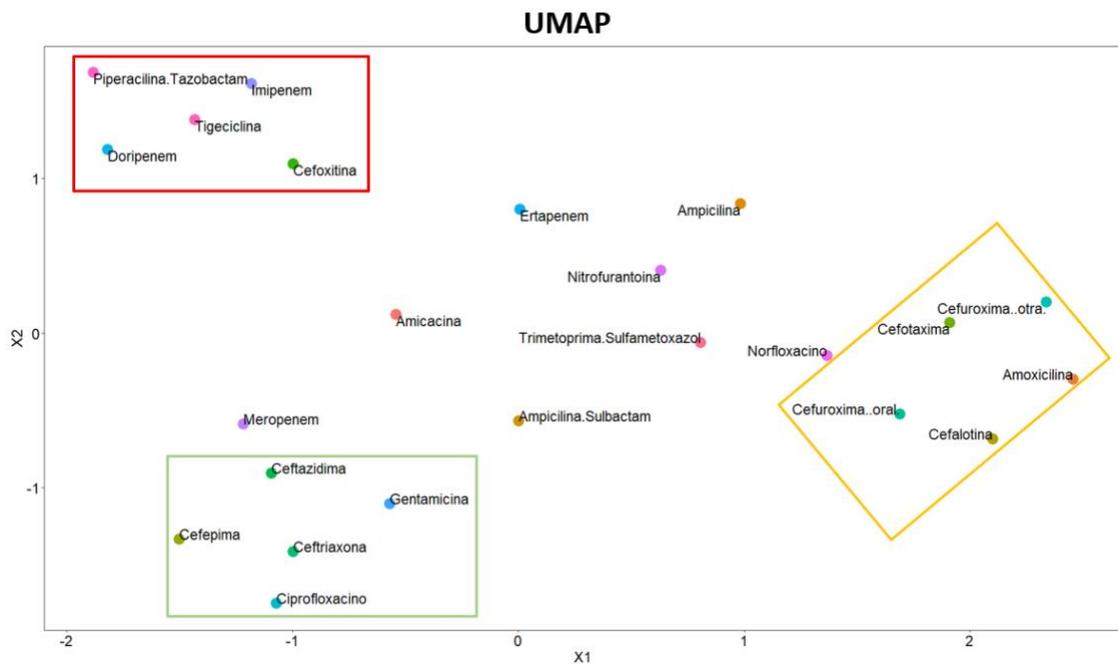


Figura 12 UMAP basado en variables con presencia de 3 clusters.

Así mismo al transponer las perspectivas de muestras contra antibióticos de los resultados de los Figuras 9, 10 y 12 (Figura no mostrado) podemos relacionar las tendencias de los antibióticos con los 8 clusters presentes en las agrupaciones de las muestras, en primera instancia mientras más cerca este del 0 una muestra en los ejes “X” y “Y” esta tenderá a no presentar resistencias, así mismo las muestras con más posibilidad de presentar alta resistencia se encuentran más alejados del centro con la característica de extrapolarse con las posiciones de los antibióticos dentro de los recuadros que representan los clusters presentes en el Figura 12, al estar alejados del 0 cartesiano pero no encontrarse dentro de las zonas de los clusters estas tenderán a ser MDR o posibles MDR y las circundantes de las zonas de clusters son más propensas a ser posibles XDR, esto se debe a las tendencias

de la combinación entre muestra y antibiótico, así como otros factores importantes pero no analizados en este trabajo, como lo presentado por Wang y colaboradores en 2023 en una publicación de revisión en la que relacionan los factores epigenéticos con la resistencia antimicrobiana resaltando la importancia de profundizar en este campo (X. Wang et al. 2023).

En una comparación más directa de datos relevantes de las bacterias con más tasa de resistencias los clusters 6 (posible PDR, *P. aeruginosa*) y 7 (posible PDR, *A. baumannii*) del Figura 9 se encuentran altamente relacionados con el cluster del recuadro rojo en el Figura 12 esto nos muestra que existe una mayor tendencia para presentar resistencia a Tigeciclina, Doripenem, Imipenem, Piperaciclina/Tazobactam y Cefoxitina, resaltando este mismo patrón de los primeros 4 antibióticos con el análisis de correlación (Figura 7), en el caso del cluster 8 (MDR alto, *K. pneumoniae*) la tendencia a mayor presencia de resistencias en su caso recae en el recuadro amarillo del Figura 12 teniendo una alta relación con Cefuroxima, Cefotaxima, Cefalotina y Amoxicilina. Sintetizando la información se podría decir que la presencia de estas tendencias nos muestra patrones presentes bajo ciertas características ya descritas en resistencias de las bacterias.

*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* son patógenos que pertenecen al grupo de agentes incluidos dentro del grupo ESKAPE, acrónimo que incluye a agentes bacterianos causantes de infecciones nosocomiales o infecciones asociadas a la atención de la salud que se adquieren al ingresar al hospital y constituyen uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo.

Con estos procedimientos además de poder contar con ensayos de diagnóstico rápido por el laboratorio ayudarían a los médicos a tomar acciones preventivas y correctivas específicas para el manejo de antibióticos, a la rápida administración de ellos , optimizando la terapia y como consecuencia apoyando en los procesos de la vigilancia epidemiológica por ejemplo la actualización de protocolos de acción rápida para casos de infecciones sospechosas que sean de origen nosocomial y detectar la presencia de algún brote que pudiera causar este tipo de infecciones.

El control de las IAAS es un elemento clave en los programas de control de calidad y seguridad de los pacientes en los hospitales de cualquier nivel de atención.

Nuestro trabajo realizado brinda la oportunidad de utilizar técnicas y/o herramientas combinando la bioinformática y las ciencias de los datos que pueden ser utilizadas para diagnosticar y poder predecir la resistencia a los antibióticos en patógenos como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* pertenecientes al grupo ESKAPE.

Como una posible perspectiva de lo que se ha mencionado, en un futuro no muy lejano, la Resistencia antimicrobiana es ya considerada como la "inminente pandemia" ya que la creciente resistencia a los antibióticos es considerada como una posible amenaza mundial que se prevé causará más muertes que todos los cánceres combinados para el año 2050 (Avershina et al. 2021). Es por esto por lo que debemos de utilizar estas herramientas de modelos bioinformáticos para adelantarnos y poder predecir la susceptibilidad de un patógeno a diferentes antibióticos optimizando de esta manera los tratamientos.

Además, la Bioinformática nos ayuda para analizar modelos matemáticos y con estos datos predecir la propagación de las enfermedades infecciosas, poder identificar patrones de transmisión y optimizar estrategias para el control de estas enfermedades.

## CONCLUSIÓN

Los datos epidemiológicos obtenidos reafirman la importancia de implementar nuevas estrategias en contra de la resistencia a fármacos, reafirmando la importancia de que en los hospitales se cuente con un comité interno para ajustar protocolos y ver si hay tendencias de resistencias reportadas en las instalaciones de los Hospitales y Centros de Salud.

En nuestro estudio la presencia de bacterias multidrogorresistentes que se presentaron principalmente en las áreas de Neurocirugía, Urgencias y Nefrología abarcaron hasta un 32% de los aislados clínicos, donde la bacteria que más demostró posible PDR fue *A. baumannii* con el 54% de las muestras (n=14) y en segundo lugar *P. aeruginosa* con 26% de las muestras (n=16), en el caso de *K. pneumoniae* no se presentaron muestras con posibilidad de PDR, aun así mostro presencia de resistencia a carbapenémicos (n=5) posibilidad de ser productoras de ESBL (n=69).

La aplicación del PCA se ve influida por la cantidad de veces que una variable se encuentra validada dentro de los datos utilizados, en nuestro caso los antibióticos Amicacina, Ertapenem y Meropenem, en comparación con el resto de variables, son los presentes en las pruebas realizadas por medio de Viteck2, lo que puede generar sesgos, así mismo estos análisis nos presentan alta tendencia en dispersión de los antibióticos al momento de comprarlos entre si al presentar 3 tendencias (Figura 9), aun así las dificultades de interpretar un PCA por medio de gráficos 2D presenta un reto que se lo solventa con UMAP.

La visualización de clusters generados por UMAP presenta para las bacterias *P. aeruginosa* y *A. baumannii* con tendencia de posibles PDR presentan más relación con resistencia a Tigeciclina, Doripenem, Imipenem, Piperaciclina/Tazobactam y Cefoxitina y en el caso de *K. pneumoniae* con alto MDR (posibles XDR), presenta una tendencia de resistencia a Cefuroxima, Cefotaxima, Cefalotina y Amoxicilina esto nos permite determinar perfiles de resistencia bacteriana que no sería posible a través de métodos tradicionales.

## **PERSPECTIVAS**

Como complemento para mejorar la precisión del análisis sería conveniente relacionar nuestros resultados con estudios de qPCR en los que podríamos ver la presencia/ausencia de genes relacionados a virulencia y de resistencia, así como el nivel de expresión de cada uno.

Así mismo la implementación de técnicas más avanzadas como transcriptómica nos permitiría implementar análisis más profundos en las relaciones entre genes, metabolismo y resistencias presentadas.

## REFERENCIAS

- Abeywardena, V. 1972. An application of principal component analysis in genetics. *Journal of Genetics*, 61(1), 27–51. <https://doi.org/10.1007/BF02984099>
- Afsharipour, M, Mahmoudi, S, Raji, H, Pourakbari, B, y Mamishi, S. 2022. Three-year evaluation of the nosocomial infections in pediatrics: bacterial and fungal profile and antimicrobial resistance pattern. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 21(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/S12941-022-00496-5/TABLES/2>
- Aggarwal, C C. 2015. *Data Mining*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14142-8>
- Anderson, T W. 1963. Asymptotic theory for principal component analysis. *The Annals of Mathematical Statistics*, 34(1), 122–148.
- Ansari, S, Hays, J P, Kemp, A, Okechukwu, R, Murugaiyan, J, Ekwanzala, M D, Ruiz Alvarez, M J, Paul-Satyaseela, M, Iwu, C D, Balleste-Delpierre, C, Septimus, E, Mugisha, L, Fadare, J, Chaudhuri, S, Chibabhai, V, Wadanamby, J M R W W, Daoud, Z, Xiao, Y, Parkunan, T, ... Aberi, H. 2021. The potential impact of the COVID-19 pandemic on global antimicrobial and biocide resistance: an AMR Insights global perspective. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 3(2). <https://doi.org/10.1093/JACAMR/DLAB038>
- Avershina, E, Shapovalova, V, y Shipulin, G. 2021. Fighting Antibiotic Resistance in Hospital-Acquired Infections: Current State and Emerging Technologies in Disease Prevention, Diagnostics and Therapy. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2021.707330>
- Bardi, T, Pintado, V, Gomez-Rojo, M, Escudero-Sanchez, R, Azzam Lopez, A, Diez-Remesal, Y, Martinez Castro, N, Ruiz-Garbajosa, P, y Pestaña, D. 2021. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 40(3), 495–502. <https://doi.org/10.1007/S10096-020-04142-W/TABLES/3>
- Bavestrello, L, Ponce de León, L C, Esparza, G, García Cañete, P, Guzmán Blanco, M, Levy Hara, G, Quirós, R, Virginia Villegas, M, y Zurita, J. 2016. *Guía Para La Implementación De Un Programa De Optimización De Antimicrobianos (PROA) A Nivel Hospitalario*.
- Blanco-Gómez, C A, Delgado-Reyes, A L, Reyes-Rivadulla, C M, Gómez-Vázquez, M E, Pérez-Martín, L J, Blanco-Gómez, C A, Delgado-Reyes, A L, Reyes-Rivadulla, C M, Gómez-Vázquez, M E, y Pérez-Martín, L J. 2023. Caracterización de pacientes con infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 27(4). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942023000500016&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942023000500016&lng=es&nrm=iso&tlng=pt)
- Brusic, V. 2003. FROM IMMUNOINFORMATICS TO IMMUNOMICS. En *Journal of Bioinformatics and Computational Biology* Vol. 2, Número 1. [www.worldscientific.com](http://www.worldscientific.com)

- Bushby, S R, y Hitchings, G H. 1968. Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 33(1), 72. <https://doi.org/10.1111/J.1476-5381.1968.TB00475.X>
- Bushby, S R M. 1975. Synergy of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Canadian Medical Association Journal*, 112(13 Spec No), 63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1956440/>
- Calvo, J, y Martínez-Martínez, L. 2009. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2008.11.001>
- Candanedo, A C. 2024. INFECCIONES NOSOCOMIALES ASOCIADAS A COVID-19 EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS C DEL HOSPITAL REGIONAL DR. RAFAEL HERNÁNDEZ L.: EN EL PERIODO DEL 1 DE SEPTIEMBRE 2020 AL 31 MARZO 2021 DAVID, CHIRIQUÍ. *Revista Médico Científica UNACHI*, 1(1), 6–19.
- Chatanaka, M K, Ulndreaj, A, Sohaei, D, y Prassas, I. 2022. Immunoinformatics: Pushing the boundaries of immunology research and medicine. *Immunoinformatics*, 5, 100007. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNO.2021.100007>
- Chiara Chilet, C M, y Saavedra Velasco, M. 2020. Antibiotic Control In Times Of COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 20(4), 758–759. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v20i4.3050>
- Chioro, A, Coll-Seck, A M, Høie, B, Moeloek, N, Motsoaledi, A, Rajatanavin, R, y Touraine, M. 2015. Antimicrobial resistance: A priority for global health action. En *Bulletin of the World Health Organization* Vol. 93, Número 7, p. 439. World Health Organization. <https://doi.org/10.2471/BLT.15.158998>
- D'Aimmo, M R, Satti, M, Scarafile, D, Modesto, M, Pascarelli, S, Biagini, S A, Luiselli, D, Mattarelli, P, y Andlid, T. 2023. Folate-producing bifidobacteria: metabolism, genetics, and relevance. *Microbiome Research Reports*, 3(1). <https://doi.org/10.20517/mrr.2023.59>
- Damrich, S, Böhm, J N, Hamprecht, F A, y Kobak, D. 2022. *Contrastive learning unifies t-SNE and UMAP*. <http://arxiv.org/abs/2206.01816>
- Díaz, G, Alberto, J, Rojas, M, Padilla, V, Eduardo, D, Díaz, M, Palomares, M, Rikimatsu, I, y Alberto Guevara Díaz, J. 2021. Resistencia bacteriana: organismos del grupo eSkApe. En *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* Vol. 41, Número 3.
- Do, V H, y Canzar, S. 2021. A generalization of t-SNE and UMAP to single-cell multimodal omics. *Genome Biology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s13059-021-02356-5>
- Eisenstein, B I, Oleson, F B, y Baltz, R H. 2010. Daptomycin: From the Mountain to the Clinic, with Essential Help from Francis Tally, MD. *Clinical Infectious Diseases*, 50(Supplement\_1), S10–S15. <https://doi.org/10.1086/647938>
- Gaudichon, A, y Astagneau, P. 2022. Infecciones nosocomiales e infecciones asociadas a la atención sanitaria. *EMC - Tratado de Medicina*, 26(2), 1–8. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(22\)46451-8](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(22)46451-8)

- Gil-Gil, T, Laborda, P, Sanz-García, F, Hernando-Amado, S, Blanco, P, y Martínez, J L. 2019. Antimicrobial resistance: A multifaceted problem with multipronged solutions. En *MicrobiologyOpen* Vol. 8, Número 11. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/mbo3.945>
- Higdon, J. 2015. *Folato*. Linus Pauling Institute | Oregon State University. <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/folato>
- Hutchings, M, Truman, A, y Wilkinson, B. 2019. Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72–80. <https://doi.org/10.1016/J.MIB.2019.10.008>
- Karageorgopoulos, D E, Kelesidis, T, Kelesidis, I, y Falagas, M E. 2008. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(1), 45–55. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn165>
- Kataria, A, y Singh, M D. 2008. International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering A Review of Data Classification Using K-Nearest Neighbour Algorithm. En *Certified Journal* Vol. 9001, Número 6. [www.ijetae.com](http://www.ijetae.com)
- Khouja, T, Mitsantisuk, K, Tadrous, M, y Suda, K J. 2022. Global consumption of antimicrobials: impact of the WHO Global Action Plan on Antimicrobial Resistance and 2019 coronavirus pandemic (COVID-19). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(5), 1491–1499. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKAC028>
- Konishi, T. 2020. Principal component analysis of coronaviruses reveals their diversity and seasonal and pandemic potential. *PLoS ONE*, 15(12 December). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242954>
- Konishi, T, Matsukuma, S, Fuji, H, Nakamura, D, Satou, N, y Okano, K. 2019. Principal Component Analysis applied directly to Sequence Matrix. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55253-0>
- López-Jácome, L E, Fernández-Rodríguez, D, Franco-Cendejas, R, Camacho-Ortiz, A, Morfin-Otero, M D R, Rodríguez-Noriega, E, Ponce-De-León, A, Ortiz-Brizuela, E, Rojas-Larios, F, Velázquez-Acosta, M D C, Mena-Ramírez, J P, Rodríguez-Zulueta, P, Bolado-Martínez, E, Quintanilla-Cazares, L J, Avilés-Benítez, L K, Consuelo-Munoz, S, Choy-Chang, E V, Feliciano-Guzmán, J M, Couoh-May, C A, ... Garza-González, E. 2022. Increment Antimicrobial Resistance during the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. *Microbial Drug Resistance*, 28(3), 338–345. <https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0231>
- Magiorakos, A P, Srinivasan, A, Carey, R B, Carmeli, Y, Falagas, M E, Giske, C G, Harbarth, S, Hindler, J F, Kahlmeter, G, Olsson-Liljequist, B, Paterson, D L, Rice, L B, Stelling, J, Struelens, M J, Vatopoulos, A, Weber, J T, y Monnet, D L. 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

- Marín, M, y Gudiol, F. 2003. Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 21(1), 42–55. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(03\)72873-0](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(03)72873-0)
- Martínez, J L. 2008. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *En Science* Vol. 321, Número 5887, pp. 365–367. American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.1159483>
- Miller, W R, Bayer, A S, y Arias, C A. 2016. Mechanism of Action and Resistance to Daptomycin in *Staphylococcus aureus* and *Enterococci*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(11), a026997. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A026997>
- Morgan, W J, Organization, W H, y others. 1990. *Guidelines for surveillance and control of antimicrobial resistance*.
- Nadalich, V, Algaba Betancor, A A, Artazcoz, M M, Ghiglione, C A, Iovane, R A, Laurito, L I, Piumetti, L A, y Thea, S E. 2023. Pandemia de COVID-19 y evolución de la resistencia a antimicrobianos en bacilos gram negativos. *Actualizaciones en Sida e Infectología*. <https://doi.org/10.52226/revista.v31i113.212>
- Novak, R, y Shlaes, D. 2010. The pleuromutilin antibiotics: A new class for human use. *Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000)*, 11, 182–191.
- Oli, A N, Obialor, W O, Ifeanyichukwu, M O, Odimegwu, D C, Okoyeh, J N, Emechebe, G O, Adejumo, S A, y Ibeanu, G C. 2020. Immunoinformatics and Vaccine Development: An Overview. *ImmunoTargets and Therapy*, Volume 9, 13–30. <https://doi.org/10.2147/itt.s241064>
- Organización Mundial de la Salud. 2022. *Global report on infection prevention and control*. World Health Organization.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2016. *Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos*.
- Oromí Durich, J. 2000. Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Medicina Integral*, 36(10), 367–370. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-resistencia-bacteriana-antibioticos-10022180>
- Projan, S J. 2000. Preclinical pharmacology of GAR-936, a novel glycylicycline antibacterial agent. *Pharmacotherapy*, 20(9 Pt 2). <https://doi.org/10.1592/PHCO.20.14.219S.35046>
- Rao, P K, y Li, Q. 2009. Principal Component Analysis of Proteome Dynamics in Ironstarved *Mycobacterium Tuberculosis*. *Journal of Proteomics & Bioinformatics*, 2(1), 1–13. <https://doi.org/10.4172/JPB.1000058>
- Ren, Y, Chakraborty, T, Doijad, S, Falgenhauer, L, Falgenhauer, J, Goesmann, A, Hauschild, A C, Schwengers, O, y Heider, D. 2022. Prediction of antimicrobial resistance based on whole-genome sequencing and machine learning. *Bioinformatics*, 38(2), 325–334. <https://doi.org/10.1093/BIOINFORMATICS/BTAB681>

- Saouide El Ayne, N, Hami, H, Hamama, S, Coulibaly, S K, Mokhtari, A, y Soulaymani, A. 2021. Nosocomial infections and infectious risks related to hospital environment. E3S Web of Conferences, 319, 02023. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202131902023>
- Secretaría de Gobernación (SEGOB). 2009, noviembre 20. *NORMA Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales*. [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5120943&fecha=20/11/2009](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5120943&fecha=20/11/2009)
- Secretaría de Salud (SS). 2019, julio 18. *La aplicación de la Bioinformática en la Genómica funcional: una nueva arma en la lucha contra la resistencia a antibióticos*. Secretaría de Salud. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/la-aplicacion-de-la-bioinformatica-en-la-genomica-funcional-una-nueva-arma-en-la-lucha-contra-la-resistencia-a-antibioticos?state=published>
- Secretaría de Salud (SS). 2023. *Boletín Epidemiológico RHOVE*.
- Spagnolo, F, Trujillo, M, y Dennehy, J J. 2021. Why Do Antibiotics Exist? *mBio*, 12(6). <https://doi.org/10.1128/MBIO.01966-21>
- Velázquez-Acosta, C, Cornejo-Juárez, P, y Volkow-Fernández, P. 2018. Cepas E-ESKAPE multidrogoresistentes aisladas en hemocultivos de pacientes con cáncer. *Salud Publica de Mexico*, 60(2), 151–157. <https://doi.org/10.21149/8767>
- Wang, M, Gao, H, Lin, N, Zhang, Y, Huang, N, Walker, E D, Ming, D, Chen, S, y Hu, S. 2019. The antibiotic resistance and pathogenicity of a multidrug-resistant *Elizabethkingia anophelis* isolate. *MicrobiologyOpen*, 8(11). <https://doi.org/10.1002/mbo3.804>
- Wang, X, Yu, D, y Chen, L. 2023. Antimicrobial resistance and mechanisms of epigenetic regulation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1199646. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2023.1199646/BIBTEX>
- Yaghoubi, S, Zekiy, A O, Krutova, M, Gholami, M, Kouhsari, E, Sholeh, M, Ghafouri, Z, y Maleki, F. 2022. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 41(7), 1003. <https://doi.org/10.1007/S10096-020-04121-1>
- Zhang, H, Guo, Z, Chai, Y, Fang, Y-P, Mu, X, Xiao, N, Guo, J, y Wang, Z. 2021. Risk Factors for and Clinical Outcomes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Nosocomial Infections: A Retrospective Study in a Tertiary Hospital in Beijing, China. *Infection and Drug Resistance*, Volume 14, 1393–1401. <https://doi.org/10.2147/IDR.S298530>
- Zhang, N, Qi, L, Liu, X, Jin, M, Jin, Y, Yang, X, Chen, J, Qin, S, Liu, F, Tang, Y, Jia, R, Zhang, X, Wang, Y, Guo, J, Liu, J, Wang, C, y Chen, Y. 2022. Clinical and Molecular Characterizations of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Causing Bloodstream Infection in a Chinese Hospital. *Microbiology Spectrum*, 10(5). <https://doi.org/10.1128/spectrum.01690-22>

Zhao, J, Ahmad, Z, Khosa, S K, Yusuf, M, Alamri, O A, y Mohamed, M S. 2021. The Role of Technology in COVID-19 Pandemic Management and Its Financial Impact. Complexity, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/4860704>

## ANEXOS

### ANEXO 1 – Código en lenguaje R implementado

```
#Correlation

library(Amelia)
library(corrplot)
library(psych)
library(PerformanceAnalytics)
library(rela)

Datos = read.csv("FILTRO BACTERIAS.csv", sep = ",", fileEncoding = "Latin1")

#head(Datos)

#str(Datos)

DatosCorrelacion = Datos[c(14:36)]

#DatosCorrelacion[sapply(DatosCorrelacion, is.integer)] <-
lapply(DatosCorrelacion[sapply(DatosCorrelacion, is.integer)], as.numeric)

all(sapply(DatosCorrelacion, is.finite))

correlacion = cor(DatosCorrelacion)

corrplot(correlacion, order = 'FPC')

#chart.Correlation(DatosCorrelacion, histogram = F, pch = 19)

cortest(cor(DatosCorrelacion))

cortest.bartlett(cor(DatosCorrelacion), n = 100)

KMO(DatosCorrelacion)

#PCA

library(collapsibleTree)
library(FactoMineR)
library(ggplot2)
```

```

library(factoextra)
library(psych)
library(Gifi)
library(discoverR)

Datos = read.csv("FILTRO BACTERIAS.csv", sep = ",", fileEncoding = "Latin1")

DatosCorrelacion2 = Datos[c(14:36)]

rownames(DatosCorrelacion2) = c(Datos$Cepa)

collapsibleTree(DatosCorrelacion, hierarchy = c(colnames(DatosCorrelacion)), collapsed = F)

res.pca <- PCA(DatosCorrelacion2[, -24], graph = F)

var = get_pca_var(res.pca)

D = prcomp(DatosCorrelacion2)

fviz_pca(res.pca, repel = T, addEllipses = TRUE, col.var="contrib",
         gradient.cols = c("#00AFBB", "#E7B800", "#FC4E07"))

fviz_pca_var(res.pca, col.var="contrib",
             gradient.cols = c("#00AFBB", "#E7B800", "#FC4E07"),
             repel = TRUE # Avoid text overlapping
)
fviz_contrib(res.pca, choice = "var")

fviz_contrib(res.pca, choice = "var", axes = 2)

fviz_contrib(res.pca, choice = "ind", axes = 1, top = 10)

fviz_contrib(res.pca, choice = "ind", axes = 2, top = 10)

fviz_pca_ind(res.pca, col.ind = "cos2",
             gradient.cols = c("#00AFBB", "#E7B800", "#FC4E07"),
             repel = TRUE, # Avoid text overlapping (slow if many points)
)
res.pca$ind$scor

hkmeans_tree(res.pca)

hc <- HCPC(res.pca, nb.clust=-1)

plot(hc, choice="3D.map", angle=60)

```

```

plot(hc, choice="map")

plot(hc, choice="tree", cex = 0.7, # Label size
     palette = "jco", # Color palette see ?ggpubr::ggpar
     rect = TRUE, rect_fill = TRUE, # Add rectangle around groups
     rect_border = "jco", # Rectangle color
     labels_track_height = 0.8)

plot(hc, choice="bar")

fviz_dend(hc, cex = 0.3, # Label size
          palette = "jco", # Color palette see ?ggpubr::ggpar
          rect = TRUE, rect_fill = TRUE, # Add rectangle around groups
          rect_border = "jco", # Rectangle color
          labels_track_height = 0.5)

fviz_cluster(hc,
             repel = TRUE, # Avoid label overlapping
             show.clust.cent = TRUE, # Show cluster centers
             palette = "jco", # Color palette see ?ggpubr::ggpar
             ggtheme = theme_minimal(),
             main = "Factor map"
            )

e_pcabi_3D(res.pca, colorInd = "steelblue",
           colorVar = "forestgreen",
           cos2Ind = 0,
           cos2Var = 0,
           colorIndCos = "firebrick",
           colorVarCos = "darkorchid",
           titulos = NULL,
           etq = F
          )

#Correlacion por categorias

#Correlation

library(Amelia)
library(corrplot)
library(psych)
library(PerformanceAnalytics)

```

```

library(rela)

Datos = read.csv("FILTRO BACTERIAS.csv", sep = ",", fileEncoding = "Latin1")

DatosCorrelacion = Datos[c(37:46)]

#DatosCorrelacion[sapply(DatosCorrelacion, is.integer)] <-
lapply(DatosCorrelacion[sapply(DatosCorrelacion, is.integer)], as.numeric)

all(sapply(DatosCorrelacion, is.finite))

correlacion = cor(DatosCorrelacion)

corrplot(correlacion, order = 'FPC')

#chart.Correlation(DatosCorrelacion, histogram = F, pch = 19)

cortest(cor(DatosCorrelacion))

cortest.bartlett(cor(DatosCorrelacion), n = 100)

KMO(DatosCorrelacion)

#PCA por categoria de antibioticos

Datos = read.csv("FILTRO BACTERIAS.csv", sep = ",", fileEncoding = "Latin1")

DatosCorrelacion2 = Datos[c(37:46)]

rownames(DatosCorrelacion2) = c(Datos$Cepa)

#collapsibleTree(DatosCorrelacion, hierarchy = c(colnames(DatosCorrelacion)),
collapsed = F)

res.pca <- PCA(DatosCorrelacion2, graph = F)

var = get_pca_var(res.pca)

D = prcomp(DatosCorrelacion2)

fviz_pca(res.pca, repel = T, addEllipses = TRUE, col.var="contrib",
gradient.cols = c("#00AFBB", "#E7B800", "#FC4E07"))

fviz_pca_var(res.pca, col.var="contrib",
gradient.cols = c("#00AFBB", "#E7B800", "#FC4E07"),

```

```

    repel = TRUE # Avoid text overlapping
  )
fviz_contrib(res.pca, choice = "var")

fviz_contrib(res.pca, choice = "var", axes = 2)

fviz_contrib(res.pca, choice = "var", axes = 1, top = 10)

fviz_contrib(res.pca, choice = "var", axes = 2, top = 10)

fviz_pca_ind(res.pca, col.ind = "cos2",
             gradient.cols = c("#00AFBB", "#E7B800", "#FC4E07"),
             repel = TRUE, # Avoid text overlapping (slow if many points)
  )
res.pca$ind$coor

hkmeans_tree(res.pca)

hc <- HCPC(res.pca, nb.clust=-1)

plot(hc, choice="3D.map", angle=60)

plot(hc, choice="map")

plot(hc, choice="tree", cex = 0.7, # Label size
     palette = "jco", # Color palette see ?ggpubr::ggpar
     rect = TRUE, rect_fill = TRUE, # Add rectangle around groups
     rect_border = "jco", # Rectangle color
     labels_track_height = 0.8)

plot(hc, choice="bar")

fviz_dend(hc, cex = 0.3, # Label size
          palette = "jco", # Color palette see ?ggpubr::ggpar
          rect = TRUE, rect_fill = TRUE, # Add rectangle around groups
          rect_border = "jco", # Rectangle color
          labels_track_height = 0.5)

fviz_cluster(hc,
             repel = TRUE, # Avoid label overlapping
             show.clust.cent = TRUE, # Show cluster centers
             palette = "jco", # Color palette see ?ggpubr::ggpar
             ggtheme = theme_minimal(),
             main = "Factor map"
  )

```

```

#MCA

Datos = read.csv("FILTRO BACTERIAS.csv", sep = ",", fileEncoding = "Latin1")

DatosCorrelacion2 = Datos[c(14:36)]

rownames(DatosCorrelacion2) = c(Datos$Cepa)

DatosCorrelacion2[sapply(DatosCorrelacion2, is.numeric)] <-
lapply(DatosCorrelacion2[sapply(DatosCorrelacion2, is.numeric)], as.factor)

res.mca = MCA(DatosCorrelacion2)

fviz_screplot(res.mca, addlabels = TRUE, ylim = c(0, 50))

x= as.matrix(DatosCorrelacion2)
pca_cat<-princals(x)
summary(pca_cat)

plot(pca_cat,plot.type="screplot")

plot(pca_cat,"loadplot", main= "Biplot variables categoricas")

x = 1
n = 1

Datos = read.csv(paste("Libro",n, ".csv", sep = ""), sep = ";")
n = n+1

Datos[is.na(Datos)] <- 2
#Datos$Fecha.Toma.Muestra = factor(Datos$Fecha.Toma.Muestra, levels =
unique(Datos$Fecha.Toma.Muestra))
DatosCorrelacion= Datos[c(9:25,33)]
PCA = prcomp(DatosCorrelacion, scale. = F, center = T)

png(paste("PCA", x, ".png", sep = ""), width = 900, height = 900)
biplot(PCA)
dev.off()
x = x+1

library(dplyr)
y = as_tibble(PCA)

```

```

library(plyr)
z = ldply(PCA, data.frame)

#UMAP

library(ggplot2)
library(M3C)

cepas.data <- DatosCorrelacion2[ , colnames(DatosCorrelacion2)]
cepas.labels <- data.frame(c(colnames(DatosCorrelacion2)))
colnames(cepas.labels) = c("Antibioticos")

#cepas.umap = umap(cepas.data, method = "umap-learn")
#ggplot(cepas.umap)

umap(DatosCorrelacion2)
tsne(DatosCorrelacion2, perplex=7, labels=as.factor(cepas.labels$Antibioticos),
      text = as.factor(cepas.labels$Antibioticos), textlabelsize = 6,
      dotsize = 6, colvec = "gold", controlscale = F, scale = F, legendtextsize = 1)

umap(DatosCorrelacion2, labels=as.factor(cepas.labels$Antibioticos),
      text = as.factor(cepas.labels$Antibioticos), textlabelsize = 6,
      dotsize = 6, colvec = "gold", controlscale = F, scale = F, legendtextsize = 1)

df_transpose <- data.frame(t(cepas.data))
cepas.labels2 <- data.frame(c(colnames(df_transpose)))
colnames(cepas.labels2) = c("Cepas")

umap(df_transpose, labels=as.factor(cepas.labels2$Cepas),
      text = as.factor(cepas.labels2$Cepas), textlabelsize = 1,
      dotsize = 1, colvec = "gold", controlscale = F, scale = T, legendtextsize = 1, repel = T)

```