



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Predicción del perfil de resistencia a
antibióticos a partir de datos de
secuenciación del genoma completo
de aislamientos colombianos de
Providencia rettgeri comprendidos en
el período 2015 – 2016**

María Caridad Tenorio Arévalo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Posgrado Interfacultades en Microbiología
Bogotá, Colombia
2021

**Predicción del perfil de resistencia a antibióticos a
partir de datos de secuenciación del genoma
completo de aislamientos colombianos de
Providencia rettgeri comprendidos en el período
2015 – 2016**

María Caridad Tenorio Arévalo

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias- Microbiología

Director:

Ph.D. Emiliano Barreto-Hernández

Codirectora:

MSc. María Teresa Jesús Reguero Reza

Línea de Investigación:

Biología Molecular de Agentes Infecciosos

Grupos de Investigación:

Bioinformática y Epidemiología Molecular

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Posgrado Interfacultades
Bogotá, Colombia

2021

“Según vamos adquiriendo conocimiento, las cosas no se hacen más comprensibles, sino más misteriosas.”

Albert Schweitzer

Declaración de obra original

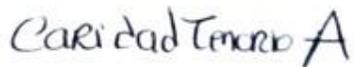
Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



María Caridad Tenorio Arévalo

Agradecimientos

Un trabajo de investigación requiere de mucho esfuerzo, dedicación y apoyo, por ello quiero agradecer a los profesores Emiliano Barreto-Hernandez y María Teresa Reguero por ser mis guías durante este camino y por motivarme a aprender cada día.

Quiero agradecer también a mis amigos Laura, Mishelle, Diego y Sebastián por todo el apoyo brindado y las risas compartidas, a mi gran amiga Karen, con quien he compartido esta gran experiencia desde el primer día. Quiero agradecer además a Socorro por haber sido un gran apoyo para mí, a todos mis compañeros y profesores de maestría que contribuyeron en mi formación.

Agradezco a la Universidad Nacional de Colombia y a todos los que forman parte del Instituto Nacional de Colombia por brindarme la oportunidad de estudiar y formarme profesionalmente.

Y principalmente, agradezco a mis padres Fabián y Patricia, a mi hermana Isabel, a mi hermano Pedro, a mis abuelitos Agustín y Noemí, ya que sin su apoyo este logro no hubiese sido posible, estaré eternamente agradecida por siempre motivarme a ser mejor y por creer en mí.

Resumen

Predicción del perfil de resistencia a antibióticos a partir de datos de secuenciación del genoma completo de aislamientos colombianos de *Providencia rettgeri* comprendidos en el período 2015 – 2016

La resistencia a los antibióticos es considerada una de las amenazas más urgentes de la salud pública mundial. Actualmente obtener resultados fenotípicos de esa resistencia por los métodos convencionales basados en cultivos toma mucho tiempo. La secuenciación de genoma completo (WGS) supera estas limitaciones ya que permite inferir el comportamiento fenotípico mediante la identificación de elementos de resistencia a antibióticos en el genoma en menor tiempo, sin embargo, aún no se ha conseguido una predicción óptima de estos perfiles. Los métodos de *Machine Learning* facilitan esta optimización, por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue implementar un modelo de predicción de resistencia a antibióticos utilizando métodos de *Machine Learning* a partir de datos de WGS de 521 Enterobacterales que incluye 28 aislamientos colombianos de *Providencia rettgeri*. Para la predicción se utilizaron tres métodos: a) Regresión Logística (RL), b) *Support Vector Machine* (SVM) y c) *Random Forest* (RF) y tres métodos de selección de características: 1) Eliminación recursiva de características (RFECV), 2) regularización L1 y 3) *Feature importance*. Se desarrollaron modelos de predicción a 10 antibióticos, con una exactitud promedio del 88% (IC 95% \pm 6) y exactitudes individuales de 89% (IC 95% \pm 7), 93% (IC 95% \pm 5), 90% (IC 95% \pm 7), 93% (IC 95% \pm 6), 81% (IC 95% \pm 12), 93% (IC 95% \pm 8), 81% (IC 95% \pm 10), 79% (IC 95% \pm 9), 86% (IC 95% \pm 9) y 93% (IC 95% \pm 5) para amikacina, ciprofloxacina, trimetropim/sulfometoxazol, tetraciclina, tigeciclina, colistina, ceftazidima, cefepime, imipenem y meropenem, respectivamente. Los métodos que permitieron obtener estos desempeños corresponden a RL y SVM con los métodos de selección de características RFECV y regularización L1. Estos hallazgos señalan que los modelos construidos pueden predecir con exactitud elevada la resistencia a antibióticos de diferentes especies de bacterias y apoya la idea de que pueden convertirse en una herramienta potencial para el diagnóstico clínico.

Palabras clave: *Resistencia antimicrobiana, Machine Learning, WGS, Providencia rettgeri, Regresión logística, Support Vector Machine, Random Forest.*

Abstract

Prediction of the resistance profile to antibiotics based on whole genome sequencing data of Colombian isolates of *Providencia rettgeri* during the period 2015 – 2016

Antibiotic resistance is considered one of the most urgent threats to global public health. Due to the public health risk, there are several methods for obtained phenotypic results. However, conventional methods take days or weeks. Whole-genome sequencing (WGS) overcomes these limitations by estimating phenotypic behavior and identifying antibiotic resistance elements in the genome in a faster way. However, information about the optimal prediction of these profiles is still scarce. The project aim was to implement an antibiotic resistance prediction model using *Machine Learning* methods, using WGS data of 521 Enterobacterales isolates, including 28 *Providencia rettgeri* isolates sequenced in Colombia. The *Machine Learning* methods used were a) Logistic Regression (RL), b) *Support Vector Machine* (SVM), and c) *Random Forest* (RF). Also, the following feature selection methods were applied: 1) recursive feature elimination (RFECV), 2) L1 regularization, and 3) feature importance. Finally, prediction models were developed for 10 antibiotics, with a mean *accuracy* of 88% (IC 95% \pm 6) and individual accuracies of 89% (IC 95% \pm 7), 93% (IC 95% \pm 5), 90% (IC 95% \pm 7), 93% (IC 95% \pm 6), 81% (IC 95% \pm 12), 93% (IC 95% \pm 8) 81% (IC 95% \pm 10), 79% (IC 95% \pm 9), 86% (IC 95% \pm 9) and 93% (IC 95% \pm 5), for amikacin, ciprofloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole, tetracycline, tigecycline, colistin, ceftazidime, cefepime, imipenem and meropenem respectively. These performances correspond to RL and SVM, using RFECV and L1 as regularization feature selection methods. These findings indicate that these models could accurately predict antibiotic resistance from different *Enterobacteriaceae* species and could be a potential tool for clinical diagnosis.

Keywords: *Antimicrobial resistance, Machine Learning, WGS, Providencia rettgeri, Logistic Regression, Support Vector Machine, Random Forest.*

Contenido

1. Generalidades	16
1.1 Resistencia a antibióticos	16
1.2 Generalidades de Enterobacterales	17
1.2.1 <i>Providencia rettgeri</i>	17
1.3 Mecanismos de resistencia	19
1.3.1 Modificación del antibiótico	19
1.3.2 Modificación del blanco de acción	22
1.3.3 Prevención de la entrada al antibiótico	23
1.4 Pruebas para el diagnóstico de resistencia antibióticos	24
1.5 Predicción de la resistencia a antibióticos a través de la secuenciación de genoma completo.....	24
1.6 <i>Machine Learning</i>	26
1.6.1 <i>Flujo de trabajo de Machine Learning</i> supervisado	27
2. Metodología	34
2.1 <i>Caracterización fenotípica de aislamientos clínicos de Providencia rettgeri</i>	34
2.1.1 Selección de antibióticos	34
2.1.2 Preparación de soluciones madre de antibióticos	35
2.1.3 Estandarización del inóculo	36
2.1.4 Determinación de la concentración mínima inhibitoria	36
2.2 Datos adicionales	37
2.3 Identificación de características genómicas de resistencia a antibióticos	37
2.4 Construcción de los modelos de predicción de resistencia a antibióticos	38
2.4.1 Características de entrada: construcción de los perfiles alélicos de los genes asociados a la resistencia a antibióticos	38
2.4.2 Generación de los conjuntos de datos de entrenamiento	40
2.4.3 Construcción de los modelos de predicción de la resistencia	40
- Preprocesamiento de los datos	40
- División de los datos	41
- Algoritmos utilizados para la predicción de resistencia a antibióticos.	41
- Selección de características	42
- Optimización de hiperparámetros	42
- Evaluación de los modelos	44
3. Resultados y análisis de resultados	45
3.1 <i>Caracterización fenotípica de aislamientos clínicos de Providencia rettgeri</i>	45
3.2 Datos adicionales	49
3.2.1 Balance de clases	50
3.3 Identificación de genes asociados a la resistencia a antibióticos	53
3.4 Construcción de los modelos de predicción a antibióticos	65
3.4.1 Construcción de los perfiles alélicos de los elementos de resistencia a antibióticos	65
3.4.2 Modelos de predicción de la resistencia a antibióticos	66
3.4.3 Elementos genómicos asociados a resistencia a antibióticos seleccionados como importantes en los modelos de predicción.....	87
4. Conclusiones	96
5. Recomendaciones	97

Contenido

6. Acceso a los datos	98
7. ANEXOS	99
8. Bibliografía	153

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1. Distribución global de carbapenemasas en enterobacterias.....	21
Figura 1-2. Flujo de trabajo de métodos supervisados de <i>Machine Learning</i>	27
Figura 2-1. Diagrama de flujo para la obtención de los perfiles alélicos de los genes de resistencia asociados a los antibióticos.....	39
Figura 2-2. Ejemplos de los conjuntos de datos generados	40
Figura 3-1. Perfiles de resistencia a antibióticos de <i>Providencia rettgeri</i>	46
Figura 3-2. Resultados de la concentración mínima inhibitoria de los aislamientos de <i>Providencia rettgeri</i>	48
Figura 3-3. Perfil fenotípico de resistencia a antibióticos de las 8 enterobacteriales (<i>E. Coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>M. morgani</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>).....	51
Figura 3-4. Perfil fenotípico de resistencia a antibióticos de los 521 aislamientos de enterobacteriales	52
Figura 3-5. Elementos de resistencia pertenecientes al resistoma central de <i>Providencia spp.</i>	55
Figura 3-6. Elementos de resistencia pertenecientes al mecanismo de inactivación antibiótica del resistoma accesorio de <i>Providencia spp.</i>	60
Figura 3-7. Elementos de resistencia pertenecientes al mecanismo de alteración del sitio blanco del resistoma accesorio de <i>Providencia spp.</i>	61
Figura 3-8. Elementos de resistencia pertenecientes a bombas de eflujo del resistoma accesorio de <i>Providencia spp.</i>	64
Figura 3-9. Resultados de la predicción de resistencia a amikacina	67
Figura 3-10. Matriz de confusión del mejor modelo de predicción obtenido para amikacina	68
Figura 3-11. Resultados de la predicción de la resistencia a ciprofloxacina	69
Figura 3-12. Matriz de confusión de los mejores modelos de predicción obtenidos para ciprofloxacina	71
Figura 3-13. Resultados de la predicción de resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol. ..	72
Figura 3-14. Matriz de confusión de los mejores modelos de predicción obtenidos para trimetoprim/sulfametoxazol	73
Figura 3-15. Resultados de la predicción de resistencia a tetraciclina	74
Figura 3-16. Matriz de confusión de los mejores modelos de predicción obtenidos para tetraciclina	75
Figura 3-17. Resultados de la predicción de resistencia a tigeciclina	76
Figura 3-18. Matriz de confusión de los mejores modelos de predicción obtenidos para tigeciclina	77
Figura 3-19. Resultados de la predicción de resistencia a colistina	78
Figura 3-20. Matriz de confusión del mejor modelo de predicción obtenidos para colistina.	79
Figura 3-21. Resultados de la predicción de resistencia a ceftazidima	80

Figura 3-22. Resultados de la predicción de resistencia a cefepime	81
Figura 3-23. Matrices de confusión de los mejores modelos de predicción obtenidos para cefalosporinas	82
Figura 3-24. Resultados de la predicción de resistencia a imipenem	83
Figura 3-25. Resultados de la predicción de resistencia a meropenem	84
Figura 3-26. Matriz de confusión de los mejores modelos de predicción obtenidos para imipenem y meropenem	85
Figura 3-27. Comparación del desempeño de los modelos de predicción en el conjunto de entrenamiento y conjunto de prueba	87

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1-1. Enzimas modificadoras de amiglicósidos identificadas en enterobacterias...	22
Tabla 2-1. Antibióticos seleccionados para la caracterización fenotípica de los aislamientos de <i>Providencia rettgeri</i>	34
Tabla 2-2. Rango de concentraciones de las soluciones madre de los antibióticos	35
Tabla 2-3. Hiperparámetros seleccionados para optimizar en Regresión logística, <i>Support Vector Machine</i> y <i>Random Forest</i>	43
Tabla 2-4. Métricas utilizadas para evaluar el desempeño de los modelos de predicción	44
Tabla 3-1. Número de aislamientos por antibiótico para la construcción de los modelos de predicción.....	50
Tabla 3-2. Porcentajes del resistoma central y accesorio de <i>Providencia spp.</i>	54
Tabla 3-4. Número de alelos según el porcentaje de agrupación de los elementos de resistencia con más variaciones.....	66
Tabla 3-4. Desempeño de los mejores modelos de predicción de resistencia para ciprofloxacina	70
Tabla 3-5. Mejores modelos de predicción de la resistencia a los 10 antibióticos de estudio.....	86
Tabla 3-6. Número de característica importantes para los mejores modelos de cada antibiótico	88
Tabla 3-7. Elementos de resistencia seleccionados como importantes de los mejores modelos de predicción	91

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviatura Término

BLEE	Betalactamasa de espectro extendido
NDM	Nueva Dehli metalobetalactamasa
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
CLSI	Clinical and Laboratory Standard Institute
MIC	Concentración mínima Inhibitoria
RFECV	Eliminación recursiva de características con validación cruzada
FI	<i>Feature importance</i>
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
RL	Regresión Logística
RF	<i>Random Forest</i>
AMP	Ampicilina
CFZ	Cefazolina
CXM	Cefuroxima
CAZ	Ceftazidima
FEP	Cefepime
IMI	Imipenem
MER	Meropenem
AMK	Amikacina
CIP	Ciprofloxacina
COL	Colistina
TGC	Tigeciclina
TET	Tetraciclina
TNF	Tianfenicol
FOS	Fosfomicina
NIT	Nitrofurantoina
STX	Trimetoprim/sulfametoxazol
SNP	Polimorfismo de nucleótido único
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>

Introducción

Desde el descubrimiento de la penicilina y otros antibióticos a mediados del siglo XX, estos agentes terapéuticos han sido cruciales para el tratamiento de infecciones bacterianas, sin embargo, el uso de grandes cantidades de antibióticos en la medicina humana, la agricultura y otros entornos, han generado una fuerte presión selectiva que conlleva a la emergencia y propagación de la resistencia antimicrobiana (Schürch & van Schaik, 2017).

La aparición de cepas multirresistentes ha motivado a los investigadores a encontrar alternativas para disminuir este problema de salud pública, algunas de las cuales se basan en el estudio de los datos de la secuenciación del genoma completo (WGS), ya que mediante esta tecnología ha sido posible conocer una gran cantidad de características genómicas, como los genes moduladores de resistencia a antibióticos y los elementos móviles que facilitan la diseminación, siendo útil y de alto rendimiento para el control de enfermedades infecciosas y la epidemiología de los patógenos (Köser *et al.*, 2012).

A pesar de que la WGS aporta información valiosa acerca de contenido genómico de los patógenos, no se ha podido concluir acerca del perfil de resistencia fenotípica de esos patógenos que determinen el tratamiento adecuado, ya que se sabe que la presencia de un gen de resistencia no necesariamente significa que se exprese (Mbelle *et al.*, 2019). Por lo tanto, se han propuesto nuevas estrategias que permitan aprovechar la información obtenida a través de la WGS para realizar la predicción de los perfiles de resistencia a antibióticos, utilizando métodos de *Machine Learning*, los cuales se caracterizan por su gran potencial de aprender características útiles de los datos e inferir comportamientos (Pesesky *et al.*, 2016).

Existen varios estudios en los que se han empleado este tipo de estrategias para algunos patógenos relevantes a nivel clínico, como *M. tuberculosis*, *K. pneumoniae*, *E. Coli*, *N. gonorrhoea* y *S. aureus*, los cuales mostraron que la aplicación de éstos métodos puede ser una herramienta de diagnóstico muy prometedora en entornos clínicos y sanitarios (Yang *et al.*, 2018; Eyre *et al.*, 2017; Nguyen *et al.*, 2018; Moradigaravand *et al.*, 2018; Coelho *et al.*, 2013). Además, en los últimos años no sólo se han enfocado en realizar estos estudios para una especie en particular, sino también para varias especies conjuntamente (*A. baumannii*, *E. Coli*, *K. pneumoniae*, *K. aerogenes* y *E. cloacae*) logrando un buen desempeño al notar que varias de estas especies comparten mecanismos de resistencia

como consecuencia de la transferencia horizontal, apoyando la idea de que la aplicación de estas herramientas en el ambiente clínico, para la predicción de la resistencia de patógenos multirresistentes tiene un alto potencial. (Van Camp *et al.*, 2020).

Providencia rettgeri forma parte de los patógenos de importancia clínica ya que en los últimos años se ha informado la circulación de cepas productoras de NDM-1 (Abdallah & Balshi, 2018; Shin *et al.*, 2018; Carvalho-Assef *et al.*, 2013; Marquez-Ortiz *et al.*, 2017; Gefen-Halevi *et al.*, 2013), una metalobetalactamasa con la capacidad de degradar los antibióticos betalactámicos en especial los carbapenémicos. (Tshisevhe, *et al.*, 2016). Sin embargo, es un microorganismo muy poco caracterizado con poca información disponible para desarrollar este tipo de estudios de predicción de resistencia basados en métodos de *Machine Learning*.

Por lo tanto, en el presente estudio utilizó la información genómica y fenotípica WGS de 521 enterobacteriales, que incluyen a 28 aislamientos colombianos multirresistentes de *Providencia rettgeri*, para construir modelos de predicción de la resistencia a 10 antibióticos usados comúnmente en el ámbito hospitalario.

1. Generalidades

1.1 Resistencia a antibióticos

Los antibióticos son fármacos que han sido utilizados durante décadas en la terapéutica para prevenir y tratar enfermedades infecciosas, sin embargo, su amplia utilización y uso indiscriminado han permitido el surgimiento de cepas bacterianas altamente resistentes, generando una amenaza importante para la salud pública, ya que cada vez existen más limitaciones en cuanto al tratamiento de las infecciones producidas por estas bacterias por la rápida evolución de los mecanismos de resistencia (Spellberg *et al.*, 2008), los efectos secundarios tóxicos de los antibióticos utilizados como último recurso, tales como la colistina (Karaiskos *et al.*, 2019) y por una insuficiente inversión en investigación y desarrollo de nuevos fármacos (Tshisevhe *et al.*, 2016).

La Organización mundial de la salud (OMS) en el año 2017 elaboró una lista de patógenos resistentes a los antibióticos prioritarios, en la que se incluyen las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana. Estas bacterias tienen la capacidad innata de encontrar nuevas formas de resistir a los tratamientos con antimicrobianos y pueden transmitir material genético que permite a otras bacterias adquirir resistencia a los antibióticos. La lista se divide en categorías según la urgencia en que se necesitan nuevos antibióticos (prioridad crítica, alta o media); las enterobacterales resistentes a los carbapenémicos y productoras de BLEE pertenecen al grupo de prioridad crítica (WHO, 2017), la cual incluye a *P. rettgeri*, bacteria que en los últimos años ha alcanzado importancia clínica por presentar resistencia a antibióticos carbapenémicos mediada por plásmidos y por ser responsable de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud, potencialmente peligrosas en hospitales y residencias de ancianos (Sagar *et al.*, 2017).

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad, asociadas al uso indiscriminado de los antibióticos, lo cual, se considera como el principal factor responsable de la emergencia y diseminación de microorganismos resistentes a antimicrobianos (Villalobos *et al.*, 2013). Se estima que anualmente ocurren 700.000 muertes a causa de la resistencia a los antibióticos y que para el año 2050 la cifra de muertes aumentará hasta en 10 millones al año si no se toman medidas de vigilancia efectivas para contrarrestar esta amenaza (JIM O'NEILL, 2015). En

Colombia, se han generado iniciativas que han permitido el conocimiento de la prevalencia de las IAAS y la resistencia bacteriana, mediante la implementación de la vigilancia de las infecciones asociadas a dispositivos, la resistencia bacteriana y el consumo de antibióticos. (Villalobos *et al.*, 2013)

1.2 Generalidades de Enterobacteriales

Enterobacteriales son un grupo de bacterias gramnegativas no esporuladas, muchas de las cuales forman parte de la flora normal gastrointestinal. Son consideradas patógenos humanos que pueden ser oportunistas y causan con frecuencia infecciones del tracto urinario (ITU), pielonefritis, neumonía, peritonitis, meningitis, neumonía, septicemia e infecciones asociadas con dispositivos como catéteres (Majlesi *et al.*, 2018). Entre las especies más importantes se pueden mencionar a *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* y *Citrobacter freundii* (Nuñez *et al.*, 2020), siendo *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* los agentes principales implicados en sepsis severas y shock séptico (Iredell *et al.*, 2016).

Las enterobacteriales productores de carbapenemasas (CPE) han surgido como resultado del uso indiscriminado de los antibióticos y la falta de control en los entornos clínicos, lo que ha traído como consecuencia un problema creciente en todo el mundo debido su morbilidad y mortalidad significativas, especialmente cuando se trata de septicemias (Logan & Weinstein, 2017). A pesar de que la transmisión de CPE ocurre con mayor frecuencia en entornos clínicos, las CPE adquiridas en la comunidad cada vez son más frecuentes (Roberts *et al.*, 2020). Entre las especies de CPE más comunes se pueden mencionar a *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia Coli* y *Enterobacter cloacae* (Sidjabat *et al.*, 2015; Logan & Weinstein., 2017), aunque en los últimos años han aumentado notablemente los reportes de CPE menos comunes como *Providencia spp* (*Providencia stuartii* y *Providencia rettgeri*) (Abdallah & Balshi, 2018).

1.2.1 *Providencia rettgeri*

Providencia es un grupo de bacterias gramnegativas móviles, pertenecientes a la tribu *Proteeae* (*Proteus sp*, *Providencia sp* y *Morganella sp*), de la familia *Morganellaceae* y orden Enterobacteriales. Incluye 5 especies: *P. alcalifaciens*, *P. heimbachae*, *P. rettgeri*, *P.*

rustigianii y *P. stuartii*, de las cuales *P. rettgeri* se diferencia entre las otras especies por su propiedad de degradar la urea en amoníaco y dióxido de carbono (Sharma *et al.*, 2017).

Son bacterias ubicuas del medio ambiente. Forman parte de la flora gastrointestinal del humano y pueden actuar como patógenos oportunistas. En humanos se han aislado las diferentes especies en muestras de orina, garganta, perineo, axilas, heces, sangre y heridas. La sepsis secundaria a infección del tracto urinario producida por *Providencia* puede generar un alto grado de mortalidad (alrededor del 20%). Las especies de *Providencia* tienen la propiedad de formar biofilm que les confiere características de adherencia específicas a catéteres, permitiendo su persistencia en el tracto urinario (Nazir *et al.*, 2017). De las especies de *Providencia*, *P. rettgeri* y *P. stuartii*, están asociadas más frecuentemente a infecciones del tracto urinario asociadas a catéter, especialmente en ancianos con catéteres urinarios permanentes (Wie, 2015), y con menos frecuencia a infecciones en tejidos blandos, infección en sitios de quemadura, neumonía asociada a ventilación, infección ocular e infección intraabdominal, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos (Nazir *et al.*, 2017)

Providencia rettgeri a pesar de ser un microorganismo poco estudiado, se ha vuelto importante a nivel clínico a partir de varios reportes que informan la circulación de aislamientos portadores de NDM-1 (Ordóñez-díaz *et al.*, 2018; Nazir *et al.*, 2017; Sagar *et al.*, 2017; Tshisevhe *et al.*, 2016; Carvalho-Assef *et al.*, 2013; Shin *et al.*, 2018; Sharma *et al.*, 2017), una metalobetalactamasa capaz de hidrolizar los antibióticos carbapenémicos, los cuales en muchas ocasiones son multirresistentes, ya que NDM-1 se encuentra en plásmidos que generalmente acarrean elementos de resistencia a otros antibióticos (Nordmann *et al.*, 2011). Esta situación genera preocupación, ya que los antibióticos carbapenémicos se emplean como alternativa de tratamiento de infecciones donde la bacteria es resistente a otros antibióticos, como sucede con *Providencia rettgeri* que posee resistencia intrínseca a ampicilina, amoxicilina + ácido clavulánico, cefalosporinas de primera generación, tetraciclina, nitrofurantoína, tigeciclina y colistina; lo que genera un reto en cuanto al tratamiento de infecciones causadas por este microorganismo cuando es NDM-1 positivo, ya que estas infecciones producidas por aislamientos portadores de carbapenemasas solo se pueden tratar con antibióticos de última opción como la tigeciclina y la colistina, lo cual no es posible en *Providencia rettgeri* (Tshisevhe *et al.*, 2016; Shin *et al.*, 2018).

1.3 Mecanismos de resistencia

Las bacterias pueden poseer resistencia intrínseca o adquirida a ciertos antibióticos. La resistencia intrínseca de una bacteria a un antibiótico se refiere a la capacidad que tiene para evitar la acción del mismo debido a sus características estructurales y funcionales, por ejemplo, a la ausencia de un blanco específico para la acción del antibiótico, como se ha informado la resistencia intrínseca a colistina en la tribu *Proteeae*, la cual está dada por los lípidos en la pared celular que son impermeables al antibiótico (Olaitan *et al.*, 2014). Por otro lado, las bacterias pueden desarrollar o adquirir la resistencia a los antibióticos por mutaciones o por transferencia horizontal de genes (Blair *et al.*, 2015).

La resistencia se observa mediante tres mecanismos: a) por una penetración deficiente del antibiótico al blanco de acción en la bacteria o por un flujo de salida del mismo, conocido como Bombas de eflujo, b) una modificación del blanco de acción del antibiótico por mutación genética o modificación postraduccional, y c) por inactivación de antibiótico, mediante hidrólisis o modificación del mismo (Blair *et al.*, 2015).

La familia *Enterobacteriaceae* presenta varios de estos mecanismos de resistencia a los antibióticos. Gran parte de esta resistencia se debe a la presencia de plásmidos que contienen genes de resistencia transferidos a través de elementos genéticos móviles. Un plásmido que transporta varios genes de resistencia a los antibióticos puede conferir multirresistencia a la bacteria y promover su diseminación. Existen tres principales tipos de elementos genéticos móviles: Secuencias de Inserción, transposones y el sistema de cassette gen / integrón. Mutaciones a nivel de los genes cromosomales tienen también su importancia al contribuir a la resistencia de ciertas clases de antibióticos (Partridge., 2015).

1.3.1 Modificación del antibiótico

Resistencia a antibióticos betalactámicos

- Betalactamasas

Las betalactamasas tipo AmpC (cefalosporinas) son codificadas en el cromosoma de algunos enterobacteriales incluyendo, *Providencia spp.* Estas enzimas están involucradas en la resistencia a cefalosporinas de espectro reducido, cefalosporinas de tercera generación, aztreonam e inhibidores de betalactamasas (Tafur & Villegas, 2008). La

resistencia se puede asociar a la hiperproducción de estas enzimas por la expresión o desrepresión de los genes que los codifican (Partridge., 2015 ; Logan & Weinstein, 2017)

Otro grupo de betalactamasas, comúnmente codificadas por plásmidos y de importancia clínica son las denominadas betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Estas enzimas confieren resistencia a la acción de las oximiinocefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime) y aztreonam, sin afectar la sensibilidad de los aislamientos que las contienen frente a las cefamicinas (cefoxitina), carbapenémicos e inhibidores de betalactamasas (Ortiz et al., 2011). Dentro de este grupo de enzimas se han clasificado las familias TEM, SHV y CTX-M, siendo la familia CTX-M la más diseminada a nivel clínico y la más frecuente mundialmente (D'Andrea *et al.*, 2013). Existen otras familias de BLEE menos comunes PER, VEB-1 y BES-1. Hace poco, se reportó un brote en Korea de una cepa multirresistente de *P. rettgeri* productora de PER-1 y NDM-1 concomitantemente (Shin *et al.*, 2018)

- Carbapenemasas

Las carbapenemasas se pueden identificar según el sistema de clasificación de Ambler en tres grupos: clase A, B y D. Las de clase A y D requieren de serina en su sitio activo, mientras que las de clase B, llamadas metalobetalactamasas, requieren de zinc. Dentro de las carbapenemasas de clase A se encuentran los tipos KPC, GES, IMI, NMC-A, SME y SFC; siendo KPC la carbapenemasa más diseminada mundialmente en enterobacterias (Figura 1-1). Las carbapenemasas de clase D, corresponde a las de tipo OXA y se encuentran principalmente en *Acinetobacter baumannii*, aunque la variante OXA-1 y OXA-30 se ha asociado a enterobacterias, confiriendo resistencia a cefepime, así como OXA-48, que pueden interferir con la eficacia del imipenem y meropenem (Partridge, 2015; Ariza & León, 2013). Las carbapenemasas de clase B incluyen a los tipos IMP, VIM y NDM, comúnmente asociados a elementos móviles (transposones), lo que los convierte en el grupo de carbapenemasas más relevantes a nivel clínico debido a su fácil diseminación en diferentes clases de bacterias. Son capaces de inactivar todos los antibióticos betalactámicos con excepción del aztreonam (Logan & Weinstein, 2017).

- Metalobetalactamasa Nueva Dehli (NDM)

NDM es una metalobetalactamasa que se ha encontrado con mayor frecuencia en enterobacterias, considerada como una preocupación emergente de salud pública por la OMS debido a su diseminación a nivel mundial y a los perfiles de multiresistencia con los que se asocia. Fue descubierta por primera vez en el año 2008 en Suiza, en un paciente que viajaba frecuentemente a la India. Desde entonces se ha reportado la circulación de cepas productoras de NDM-1. En el año 2010, NDM se había identificado en todos los continentes con excepción de Latinoamérica y en la mayoría de los casos asociados a la India (Nordmann *et al.*, 2011). En Colombia en el año 2012, se identificó por primera vez en un brote ocasionado por *K. pneumoniae*. La primera aparición de cepas de *P. rettgeri* productoras de NDM-1 tuvo lugar en Israel, en el año 2013, desde entonces se han reportado otros casos en México, Brasil, Argentina, Ecuador, Canadá, Nepal y Colombia (Shin *et al.*, 2018; Saavedra *et al.*, 2013). En Colombia, la mayor prevalencia de NDM se encuentra en *P. rettgeri* (66,7 %) seguida de *Klebsiella spp.* (21,1 %) (Ovalle *et al.*, 2017), siendo *P. rettgeri* un microorganismo clave para la diseminación de NDM-1 (Tshisevhe *et al.*, 2016)

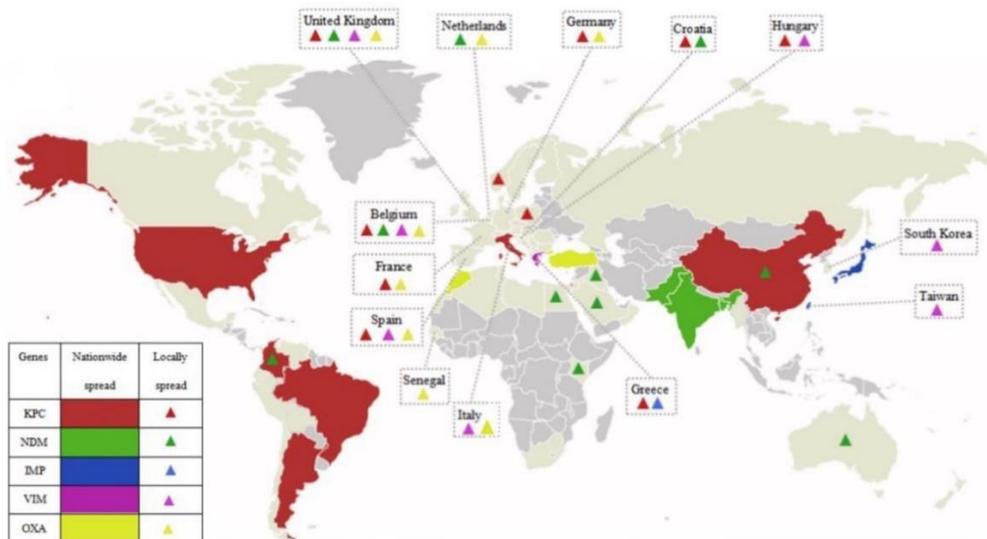


Figura 1-1. Distribución global de carbapenemasas en enterobacterias.

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, NDM: metalo- β -lactamasa de Nueva Delhi, IMP: β -lactamasa con capacidad de hidrolizar imiPenem, OXA: β -lactamasa hidrolizante de carbapenem tipo oxacilinas; VIM: metalo- β -lactamasa codificada por integrones de Verona (Cui *et al.*, 2019).

Resistencia a antibióticos aminoglicósidos

La resistencia a estos antibióticos se debe principalmente a la producción de enzimas modificadoras de aminoglicósidos (AME). Estas enzimas son: acetiltransferasas (AAC), nucleotidiltransferasas (ANT) y fosfotransferasas (APH). Las más relevantes a nivel clínico son las acetiltransferasas, en particular las que son codificadas por las variantes de los genes *aacA4* o *aac (6')-1b* (Partridge, 2015; Blair *et al.*, 2015). A continuación, se indican algunas de estas enzimas modificadoras de aminoglicósidos presentes en enterobacterias y su asociación con la resistencia a este grupo de antibióticos.

AME	Variantes	Resistencia a:
Acetiltransferasas	<i>aacA4/aac (6')-1b</i>	Amikacina,
	<i>aacA4/aac (6')-IIa</i>	Tobramicina.
	<i>aacC1/aac (3)-Ia</i>	Gentamicina, Tobramicina
	<i>aac (3)-II</i>	Gentamicina, Tobramicina
Nucleotidiltransferasas	<i>aadB/ant (2'')-1a</i>	Gentamicina, Tobramicina
Fosfotransferasas	<i>aphA6</i>	Amikacina
	<i>aphA15</i>	Amikacina

**Tabla 1-1. Enzimas modificadoras de amiglucósidos identificadas en enterobacterias.
Tomado y modificado de (Partridge, 2015)**

1.3.2 Modificación del blanco de acción

Las bacterias son capaces de conferir resistencia a los antibióticos mediante cambios en el sitio blanco, ya sea por mutaciones de este o por mecanismos protectores, de manera que impiden la actividad de los mismos. Se han encontrado algunas modificaciones en enterobacterias como la metilación en el sitio A del ribosoma, que les confieren resistencia a aminoglucósidos, metilación que se produce por la presencia del gen *armA* que codifica una metiltransferasa (Blair *et al.*, 2015; Partridge, 2015; Olaitan *et al.*, 2016). Se ha informado también que la presencia de genes *qnr* que codifican las proteínas PRP, las

cuales se unen a la topoisomerasa IV y DNA girasa, impiden la acción de las quinolonas confiriendo resistencia a estos antibióticos, y que como el gen *qnrD* se distribuyen a través de pequeños plásmidos no conjugativos predominantemente en la tribu *Proteeae* (Mazzariol et al., 2012). Adicionalmente, también se han reportado mutaciones en los genes *gyrA*, *gyrB*, *parC* y *parE* de las enzimas diana DNA girasa y topoisomerasa IV, que confieren resistencia a quinolonas (Redgrave et al., 2014).

1.3.3 Prevención de la entrada al antibiótico

- Bombas de eflujo

Las bombas de eflujo transportan activamente a los antibióticos fuera de la célula y son responsables de la resistencia intrínseca en muchas bacterias gramnegativas, aunque también se han integrado a plásmidos aumentando la resistencia a antibióticos clínicamente útiles. Se pueden clasificar en 5 familias: ABC (ATP binding cassette), MF (major facilitator), MATE (multidrug and toxic efflux), RND (resistance nodulation division), y SMR (small multidrug resistance) (Blair et al., 2015; Alekshun & Levy, 2007). Algunas bombas tienen sustratos específicos y otras conocidas como bombas de eflujo multiresistentes expulsan múltiples antibióticos, de las cuales la familia RND es la más importante clínicamente. El sistema RND mejor estudiado es AcrAB-TolC, (Weston et al., 2017) que confiere resistencia a varios antibióticos como tetraciclina, cloranfenicol, ampicilina, ácido nalidíxico y rifampicina en bacterias gramnegativas. El sistema abarca la membrana celular (AcrB), la membrana externa (TolC) y está unido en el periplasma por AcrA (Alcock et al., 2019). Se ha informado que la resistencia intrínseca a la tigeciclina en la tribu *Proteeae* se le atribuye a la sobreexpresión constitutiva de esta bomba (Pournaras et al., 2016).

- Reducción de la permeabilidad de las porinas

Las porinas son proteínas presentes en la membrana externa de las bacterias, cuya pérdida o alteración impide el ingreso de los antibióticos hacia su blanco de acción. Se ha encontrado que, en enterobacterias, *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.*, la reducción de la expresión o mutaciones a nivel de estas proteínas de membrana, generan una resistencia significativa a carbapenémicos y cefalosporinas, que es independiente de la presencia carbapenemasas o cefalosporinasas en la bacteria (Blair et al., 2015).

1.4 Pruebas para el diagnóstico de resistencia antibióticos.

Las pruebas de resistencia o susceptibilidad tienen la finalidad de evaluar la respuesta del microorganismo frente a una concentración de antibiótico conocida. Varios métodos han sido descritos para determinar la susceptibilidad antibiótica, entre ellos se encuentran: difusión en disco, dilución en agar, macrodilución en caldo, microdilución en caldo utilizada por métodos automatizados como *MicroScan WalkAway*, *BD Phoenix Automated Microbiology System*, *Vitek 2 System* y *Sensititre ARIS 2X* (Jorgensen & Ferraro, 2009).

La prueba de difusión en disco proporciona información general sobre la posible existencia de actividad antimicrobiana, mientras que los métodos de dilución proporcionan información sobre la concentración más baja del antibiótico capaz de inhibir el crecimiento bacteriano, conocida como concentración inhibitoria mínima (MIC). Las determinaciones de los valores de la MIC pueden ser útiles para seguir el desarrollo de resistencia a los antibióticos y comparar diferentes susceptibilidades (Kolarević *et al.*, 2016). La microdilución en caldo se ha establecido como "*Gold Standard*" frente a otros métodos que evalúan susceptibilidad antimicrobiana, ya que además de confirmar resistencias inusuales, da respuestas definitivas cuando el resultado obtenido por otros métodos es indeterminado (Ramirez & Marin, 2009). Además, a pesar de que los métodos de difusión de disco y difusión de gradiente son más flexibles y más económicos con respecto a los métodos de microdilución, presentan la desventaja en la evaluación frente a algunos antibióticos como, la colistina, cuya molécula no difunde bien en el agar, por lo que la microdilución en caldo es la única prueba de susceptibilidad antimicrobiana aprobada por EUCAST y CLSI para evaluar este antibiótico (Jayol *et al.*, 2018; CLSI, 2019).

1.5 Predicción de la resistencia a antibióticos a través de la secuenciación de genoma completo

En la actualidad, obtener resultados microbiológicos y fenotípicos de susceptibilidad por los métodos convencionales basados en cultivos toman al menos 2 días para bacterias de crecimiento rápido y puede tomar semanas en bacterias de crecimiento lento como *M. tuberculosis* (Bradley *et al.*, 2015). Por lo tanto, muchas veces se requiere el uso empírico de antibióticos, situación que puede propiciar el aumento de la resistencia a los antibióticos disponibles (Pesesky *et al.*, 2016).

El uso de métodos con capacidad de detectar más rápidamente la resistencia a los antibióticos tiene el potencial de reducir la duración de la terapia empírica y facilitar el inicio temprano de un tratamiento dirigido (Peña *et al.*, 2013). Las tecnologías con ese potencial son aquellas que se basan en información genotípica en lugar de la fenotípica, entre las que se pueden mencionar los ensayos de PCR y *microarrays* (Pulido *et al.*, 2013) los cuales han sido diseñados para identificar marcadores específicos de resistencia mediada por enzimas. Sin embargo, a pesar de que estas técnicas han permitido la detección de estos determinantes de resistencia con éxito, no permiten predecir si la resistencia a un antibiótico es multifactorial (Pesesky *et al.*, 2016).

La WGS supera estas limitaciones ya que a través de esta técnica es posible identificar un gran número de características presentes en el genoma asociadas a resistencia antimicrobiana, nuevas variantes de genes de resistencia, e incluso genes de resistencia completamente nuevos (Neuert *et al.*, 2018; Pesesky *et al.*, 2016; Didelot., 2012). Por ello, la WGS es considerada como una de las técnicas más prometedoras en la microbiología clínica desde la última década (Tagin *et al.*, 2017), debido a que el tiempo y el costo de la secuenciación están disminuyendo a niveles aceptables desde hace más de 15 años (Stoesser *et al.*, 2013; Pesesky *et al.*, 2016; Köser *et al.*, 2012).

La mayoría de los diagnósticos basados en WGS se han centrado en identificar los determinantes de la resistencia a los antibióticos, de forma que, la asociación directa de la presencia o ausencia de un elemento de resistencia puede sugerir los antibióticos a los cuales puede ser resistente un microorganismo, pero no son concluyentes sobre los tratamientos que realmente serán útiles (Pesesky *et al.*, 2016)

Se ve entonces la necesidad de proponer nuevas formas de diagnóstico para una mejor interpretación de los perfiles genómicos de resistencia; y es ahí donde toma lugar la aplicación de métodos de *Machine Learning* (ML) (Pesesky *et al.*, 2016). Estos métodos se caracterizan por su capacidad de aprender relaciones o patrones directamente de los datos y en base a ello predecir un comportamiento; en este contexto los métodos de ML tienen la posibilidad de aprender de las características genómicas y fenotípicas, para predecir el fenotipo de un aislamiento a partir de su genoma, incluso si los mecanismos de resistencia son desconocidos (Hicks *et al.*, 2019).

Hasta el momento se han realizado estudios de predicción de resistencia usando métodos de ML para un pequeño número de microorganismos: *M. tuberculosis*, *Pseudomona aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *E. Coli*, *Enterobacter cloacae*, *N. gonorrhoeae* y *S. aureus*, obteniendo buenos resultados y señalando que pueden servir como modelos para la aplicación en otras bacterias (Nguyen *et al.*, 2018; Moradigaravand *et al.*, 2018; Coelho *et al.*, 2013; Eyre *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2018; Pataki *et al.*, 2020; Khaledi *et al.*, 2020; Van Camp *et al.*, 2020).

1.6 Machine Learning

Machine Learning (ML) es una rama de la Inteligencia Artificial que mediante el uso de algoritmos permite a las computadoras aprender patrones a partir de datos masivos para hacer predicciones de forma autónoma (Tatarinova *et al.*, 2000). El término se utilizó por primera vez en 1959 y ha ganado relevancia en los últimos años debido al aumento de la capacidad de computación que ha posibilitado la utilización de este tipo de herramientas (Sommer & Gerlich, 2013). Actualmente constituye una parte fundamental del *Big Data*, ya que facilita el uso de esta información de estructura extensa, variada y compleja para revelar patrones ocultos y correlaciones difícilmente detectables (Sagiroglu & Sinanc, 2013).

La flexibilidad de las arquitecturas de *Machine Learning* ha permitido una gama de aplicaciones en tareas clínicas, biomedicina, genómica molecular y otros campos (Ghaheri *et al.*, 2015). Dentro del campo de la medicina se han logrado grandes avances en los últimos años en cuanto a la detección de enfermedades, diagnóstico, planificación de tratamientos y gestión médica (Angermueller., 2016).

Existen dos tipos de *Machine Learning*, el aprendizaje supervisado y el aprendizaje no supervisado. El aprendizaje supervisado, generalmente se desarrolla en dos fases, una fase de entrenamiento, en donde se utiliza una colección de datos para construir un sistema que aprende de la estructura y las relaciones inherentes entre esos datos y una segunda fase de prueba donde se aplica este sistema a nuevos datos para predecir ciertas propiedades de los mismos. El aprendizaje no supervisado por su parte, es aquel en el que se utiliza datos sin una información previa de su estructura o propiedades, de manera que creará distintos subconjuntos a partir de una exploración del conjunto de datos disponibles, basándose por ejemplo en la similitud de las características (Sommer & Gerlich, 2013).

1.6.1 Flujo de trabajo de *Machine Learning* supervisado

El flujo de trabajo clásico de los modelos supervisados de *Machine Learning* consiste en los siguientes pasos: 1) Preparación de los datos, 2) extracción de características, 3) entrenamiento del modelo y 4) evaluación del modelo (Figura 1-2) (Angermueller *et al.*, 2016).

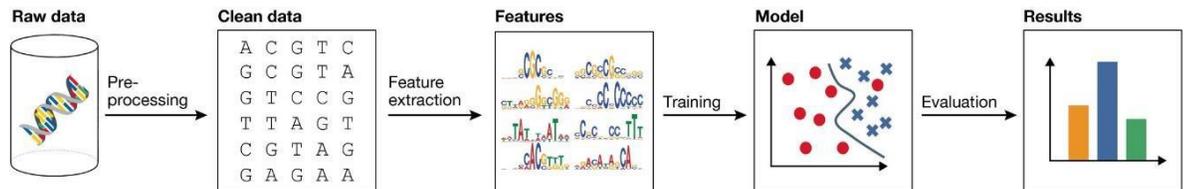


Figura 1-2. Flujo de trabajo de métodos supervisados de *Machine Learning*. Tomado de: (Angermueller *et al.*, 2016).

- Preparación de los datos (Pre-procesamiento)

Este primer paso es muy crucial en las tareas de ML ya que muchos algoritmos requieren que los datos estén en la escala o codificación adecuada para su correcto desempeño (Tatarinova *et al.*, 2000). Algunos procedimientos según el tipo de datos pueden ser la transformación en variables binarias, normalización, integración, limpieza de ruido y penalización de valores perdidos (Tatarinova *et al.*, 2000; García *et al.*, 2016). En estudios relacionados a la predicción de resistencia a los antibióticos, varios de estos procedimientos han sido aplicados, como, la codificación de características en variables binarias para indicar la presencia o ausencia de un elemento de resistencia, así como la representación fenotípica de los aislamientos (Moradigaravand *et al.*, 2018; Kouchaki *et al.*, 2019; Hyun *et al.*, 2020) y por otro lado, la conversión de los valores cuantitativos de la MIC en escala logarítmica base dos, cuando se tratan de problemas de regresión (Nguyen *et al.*, 2018; Nguyen *et al.*, 2019; Pataki *et al.*, 2020).

- Selección de características

En estudios de predicción de resistencia a antibióticos se han utilizado como características datos generados a partir de WGS de los aislamientos. Algunos enfoques se han basado en la utilización de la información de todo el genoma sin un

conocimiento previo del contenido genético, con la finalidad de hallar genes asociados a resistencia no caracterizados, regiones intergénicas o polimórficas codificantes que puedan afectar indirectamente el perfil fenotípico, sin embargo, su alta dimensionalidad, puede ser fuente de ruido y necesitar un gasto computacional alto (Nguyen *et al.*, 2018). Otro enfoque ha sido utilizar como características, únicamente los genes asociados a resistencia, los cuales han presentado buenos resultados para aquellos microorganismos cuyos mecanismos de resistencia se encuentran bien caracterizados, como *Escherichia coli* (Pesesky *et al.*, 2016; Pataki *et al.*, 2020). También se ha utilizado la identificación de polimorfismos de nucleótido único (SNPs) de determinantes genéticos en el caso de *N. gonorrhoeae* y *M. tuberculosis*, mediante los cuales se podrían determinar variaciones de los determinantes de resistencia que no han sido caracterizados previamente y que tienen información predictiva que no se captura simplemente al detectar mutaciones de determinantes conocidas (Yang *et al.*, 2018; Niehaus., 2014; Eyre *et al.*, 2017).

Usualmente en un conjunto de datos de alta dimensión existen características que pueden ser no informativas o redundantes, afectando los modelos en términos de desempeño y tiempo de entrenamiento, por lo que es recomendable aplicar métodos que permitan reducir la dimensionalidad y seleccionar las características más relevantes (Géron., 2019). Existen múltiples métodos para lograr este objetivo, de los cuales dentro de los estudios de predicción de resistencia se han aplicado algunos como *Principal components analysis* (PCA) (Yang *et al.*, 2018), *Feature importance via Random Forest* (Pataki *et al.*, 2020), y eliminación recursiva de características (Eyre *et al.*, 2017), evidenciándose que el desempeño en la predicción mejoró cuando se utilizaron las características seleccionadas por estos métodos.

- Entrenamiento del modelo

Existen varios algoritmos disponibles para el entrenamiento de los modelos. El desempeño de cada algoritmo difiere según el área de aplicación, donde la decisión de elegir el más apropiado se basa en el tipo de problema y los datos disponibles. Cuando se tiene un conjunto de datos y se eligen dos o más algoritmos se puede aumentar la capacidad predictiva del modelo (Tatarinova *et al.*, 2000).

Los algoritmos utilizados en el aprendizaje supervisado pueden ser de clasificación binaria, clasificación multiclase y de regresión, los dos primeros permitirán clasificar una variable discreta y los de regresión predecir una variable continua (Tatarinova *et al.*, 2000). Dentro de los algoritmos más populares de clasificación se encuentran *Logistic Regression*, *Decision trees*, *Support Vector Machine*, *Random Forest* y *Neural Networks*; y en los de regresión *Linear Regression* y a su vez algunos algoritmos mencionados en los de clasificación como *Decision trees*, *Support Vector Machine*, *Random Forest*, y *Neural Networks*, también pueden usarse en regresión (Schridder & Kern, 2018).

Regresión logística (*Logistic Regression*) es un algoritmo de clasificación que se aplica cuando la variable dependiente es dicotómica. Se ha visto su aplicación en estudios de *M. tuberculosis* para clasificar a los aislamientos como susceptibles o resistentes a antibióticos de primera y segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis, obteniéndose como resultado un buen desempeño del modelo para la mayoría de los antibióticos con valores mayores al 93% de área bajo la curva (AUC) con excepción de 3 de ellos, donde el bajo desempeño se le atribuyó a que no se disponían de suficientes aislamientos resistentes a esos antibióticos (Yang *et al.*, 2018).

La Regresión lineal (*Linear Regression*) que puede ser simple o multivariante, permite determinar la relación y grado de asociación entre una variable dependiente y una independiente (simple) o varias independientes (multivariante). Como ventajas de este método se pueden mencionar que es fácilmente interpretable y que puede aplicarse con funciones de regularización para evitar el sobreajuste de los datos, aunque no es adecuado cuando los datos no son lineales y presenta dificultad para captar patrones complejos (Jihye Jeon., 2015). Para *Neisseria gonorrhoeae* se llevó a cabo un modelo utilizando regresión lineal multivariante con el fin encontrar cómo varios mecanismos diferentes pueden contribuir simultáneamente a determinar las MICs de 5 antibióticos, dando como resultado promedio del modelo un 93% de las MICs predichas dentro de ± 1 dilución doble para los antibióticos probados. Los autores sugieren que este enfoque podría permitir una predicción razonable de las MICs de varias especies bacterianas frente a diversos antibióticos (Eyre *et al.*, 2017).

Support Vector Machine se puede emplear para resolver problemas de clasificación binaria, clasificación multiclase y regresión, aunque más comúnmente es utilizado para clasificación (Behera *et al.*, 2017). Se reconoce que es un algoritmo que se ajusta bien a

conjuntos de datos pequeños y complejos, con una buena capacidad de generalización (Tatarinova *et al.*, 2000), velocidad de entrenamiento es menor y un desempeño que depende de la elección de los parámetros. (Singh *et al.*, 2016). Su aplicación para resolver problemas multiclase puede resultar difícil cuando los datos son de alta dimensionalidad y el tamaño de la muestra es pequeño (Huang *et al.*, 2018). Este algoritmo se ha utilizado para predecir la resistencia de aislamientos *M. tuberculosis*, con un desempeño general mejor que Regresión Logística, probablemente debido a que este algoritmo se ve menos afectado por la dimensionalidad de los datos. (Huang *et al.*, 2018)

Los árboles de decisión (*Decision trees*) se basan en la construcción de un árbol que se ramifica para representar el resultado de una decisión (Behera *et al.*, 2017). Se caracterizan por tener buena capacidad de generalización, ser robustos al ruido, proporcionar un alto desempeño para un esfuerzo computacional relativamente pequeño, son fáciles de interpretar y explicar, y permiten tratar con datos linealmente inseparables. Sin embargo, estos métodos tienen como desventaja que el manejo de datos de alta dimensión resulta difícil, que funcionan bien si existen pocos atributos altamente relevantes, pero no muy bien si hay muchas interacciones complejas. A medida que aumenta el número de clases, puede generarse un problema de fragmentación de datos, por lo tanto, emplearse para realizar una clasificación multiclase puede volverse complicado (Singh *et al.*, 2016).

Random Forest es un algoritmo que se compone de varios árboles de decisión y comparte las mismas ventajas, sin embargo, como desventaja presenta que a medida que aumenta el número de árboles se vuelve lento para la predicción (Singh *et al.*, 2016). Investigaciones recientemente han señalado que *Random Forest* es más robusto y estable que *Neural Networks* cuando se usan pequeños conjuntos de entrenamiento (Sagi & Rokach., 2018).

Otros algoritmos que se basan en árboles de decisión son *AdaBoost* y *Gradient Boosting (XGBoost)*, tienen como ventaja principal que aumentan la escalabilidad con respecto a los algoritmos convencionales tanto con características discretas como continuas, y como desventaja, que se requiere de un ajuste cuidadoso de los hiperparámetros y una gran cantidad de datos (mayor a mil instancias) especialmente para *Gradient Boosting* (Sagi & Rokach, 2018). En general, los métodos de *Gradient boosting* han sido los que han proporcionado mejores resultados para la predicción de resistencia con respecto a los demás algoritmos mencionados, como se ha visto en *E. Coli* y en *K. pneumoniae*. En *E.*

Coli se empleó para realizar la predicción de los aislamientos como resistentes o susceptibles a 11 antibióticos presentado un resultado de exactitud promedio del modelo del 91% (Moradigaravand *et al.*, 2018), y en el caso de *K. pneumoniae*, se empleó para realizar la predicción de las MICs de 20 antibióticos dando un resultado promedio de exactitud del modelo del 92% dentro de ± 1 de la dilución doble para todo el perfil de antibióticos, y para 15 de los 20 antibióticos, exactitudes individuales mayores al 90% (Nguyen *et al.*, 2018).

Las Redes neuronales (*Neural networks*) son métodos que se basan en el concepto biológico de las neuronas (Dey, 2016). Son adecuadas para problemas en donde las relaciones entre los datos no son lineales o son muy dinámicas (Singh *et al.*, 2016). A pesar que representa una de las metodologías de vanguardia de la inteligencia artificial, el entrenamiento de los datos es notoriamente difícil de realizar y evitar el sobreajuste de los datos aún es un gran desafío ya que se cuenta con muchos parámetros que ajustar (Angermueller *et al.*, 2016). Por otro lado, la naturaleza de las capas ocultas continua siendo una caja negra que no permite comprender el procesamiento interno de los datos ni corregir respuestas incorrectas (Rizzo, *et al.*, 2016). En el estudio de predicción de la resistencia de aislamientos de *E. Coli*, el uso de redes neuronales no presentó una mejora significativa con respecto algoritmos convencionales como Regresión logística y *Random Forest* (Moradigaravand *et al.*, 2018).

- Evaluación del modelo

La evaluación del desempeño de los modelos está dada por las métricas según sean problemas de clasificación o regresión (Tatarinova *et al.*, 2000).

Con respecto a la clasificación, la métrica más común y utilizada que proporciona información general acerca del desempeño del modelo es la exactitud (*accuracy*), sin embargo, cuando en el conjunto de datos hay muchas más instancias de una clase que otras, esta métrica puede estar sobrevalorada, por lo tanto, existen otras métricas que también se pueden utilizar para evaluar el modelo como: precisión, sensibilidad llamada también tasa de verdaderos positivos o *recall*, *F1 score* y área bajo la curva (AUC), las cuales se definen a partir de una matriz de confusión, donde se tienen los recuentos de falsos positivos (FP), falsos negativos (FN), verdaderos positivos (VP) y verdaderos negativos (VN) (Tatarinova *et al.*, 2000).

Para evaluar los modelos de regresión se utilizan comúnmente el R^2 , R^2 ajustado, y RMSE (*Root Mean Squared Error*). El primero es una de las métricas más utilizadas junto con RMSE, y representa la proporción de varianza de la variable dependiente explicada por las variables independientes, siendo un indicativo del ajuste y de que tan probable es que el modelo prediga bien muestras antes no vistas (Tatarinova *et al.*, 2000). El R^2 ajustado es una mejora del R^2 en el que la proporción de la varianza en la variable dependiente esta explicada por aquellas variables independientes que tienen una influencia real sobre la variable dependiente (Tatarinova *et al.*, 2000).

Importancia del proyecto

La propagación de la resistencia a los antibióticos ha dado lugar a la aparición de microorganismos multirresistentes, dejando a los médicos sin opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones producidas por estos agentes patógenos. Además, una terapia inicial inadecuada puede causar sufrimiento o la muerte de los pacientes infectados, promover una mayor resistencia y generar una enorme carga financiera a los sistemas de salud y a la sociedad en general. Por lo tanto, se requiere de manera urgente optimizar los métodos diagnósticos para la obtención de un tratamiento oportuno y confiable, motivo por el cual se desarrolló del presente proyecto de investigación.

En este trabajo se emplearon herramientas y metodologías de *Machine Learning* para predecir la resistencia a los antibióticos a partir de datos de secuenciación del genoma completo de aislamientos colombianos multirresistentes de *Providencia rettgeri* y enterobacteriales, con la finalidad de responder a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los parámetros requeridos por los modelos de Machine Learning para obtener el máximo desempeño en la predicción de los perfiles de resistencia utilizando secuencias del genoma completo?

Objetivos

Objetivo general

Implementar un modelo de predicción de perfiles de resistencia a antibióticos de aislamientos colombianos de *Providencia rettgeri* del periodo 2015-2016.

Objetivos específicos

- Caracterizar fenotípicamente los perfiles de resistencia a antibióticos de los aislamientos de *Providencia rettgeri*.
- Identificar las características genómicas de resistencia a partir de los datos obtenidos de la secuenciación del genoma de aislamientos de *Providencia rettgeri*.
- Construir un modelo de predicción utilizando aprendizaje de máquina para los aislamientos de *Providencia rettgeri*.

2. Metodología

2.1 Caracterización fenotípica de aislamientos clínicos de *Providencia rettgeri*

Para la caracterización fenotípica se dispusieron de 28 aislamientos clínicos de *Providencia rettgeri* pertenecientes al Instituto Nacional de Salud (INS) que forman parte del programa de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana en IAAS, recolectados de diferentes departamentos de Colombia en el periodo 2015-2016, los cuales fueron criopreservados a -80°C en medio Skim Milk al 10% y almacenados en el cepario del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional de Colombia.

2.1.1 Selección de antibióticos

Se seleccionaron 16 antibióticos (Tabla 2-1) para la caracterización fenotípica de los 28 aislamientos de *Providencia rettgeri*, tomando en cuenta criterios como costo y disponibilidad de los antibióticos, las recomendaciones del CLSI para enterobacteriales en el entorno clínico (CLSI, 2019) y tener al menos un representante por cada familia de antibióticos dentro del panel de prueba.

Familia	Grupo	Subgrupo	Antibióticos
Betalactámicos	Penicilinas		Ampicilina
	Cefalosporinas	Primera Generación	Cefazolina
		Segunda Generación	Cefuroxima
		Tercera Generación	Ceftazidima
		Cuarta Generación	Cefepime
	Carbapenémicos		Imipenem Meropenem
Tetraciclinas		Tetraciclina	
Gliciliclinas		Tigeciclina	
Quinolonas		Ciprofloxacina	
Aminoglicósidos		Amikacina	
Inhibidores de la vía del folato		Trimetoprim/Sulfametoxazol	
Polipéptidos		Colistina	
Nitrofuranos		Nitrofurantoína	
Fosfonatos		Fosfomicina	
Fenicoles		Tianfenicol	

Tabla 2-1. Antibióticos seleccionados para la caracterización fenotípica de los aislamientos de *Providencia rettgeri*.

2.1.2 Preparación de soluciones madres de antibióticos

Para determinar la concentración de los antibióticos a probar en los ensayos, se tomaron en cuenta los puntos de corte para enterobacteriales de cada antibiótico como indica el CLSI (CLSI, 2019), de manera que se puedan clasificar cada aislamiento como sensible, intermedio, dosis dependiente, o resistente; a excepción del tianfenicol para el que se utilizaron los puntos de corte del cloranfenicol, ya que pertenecen a la misma familia de antibióticos y en el CLSI sólo se reportan los de cloranfenicol; y de la tigeciclina cuyos puntos de corte que se basaron en los establecidos por EUCAST. Con respecto al trimetopim/sulfametoxazol no se pudieron seguir los protocolos establecidos por el CLSI ya que el antibiótico disponible para la caracterización fenotípica presentaba una proporción de 1:5 mientras que los puntos de corte en el CLSI se presenta en una proporción de 1:19 como se indica en la tabla 2-2 (EUCAST, 2019)

La concentración final de los antibióticos se definió con la intención de probar 10 diluciones dobles seriadas (Tabla 2-2).

Antibióticos	Puntos de corte MIC ($\mu\text{g/ml}$)				Rango de diluciones
	S	I	SDD	R	Concentración ($\mu\text{g/ml}$)
Ampicilina	≤ 8	16		≥ 32	0,5 – 256
Cefazolina	≤ 2	4		≥ 8	0,125 - 64
Cefuroxima	≤ 8	16		≥ 32	0,5 – 256
Ceftazidima	≤ 4	8		≥ 16	0,5 – 256
Cefepime	≤ 2		4-8	≥ 16	0,5 – 256
Imipenem	≤ 1	2		≥ 4	0,250 – 128
Meropenem	≤ 1	2		≥ 4	0,250 – 128
Tetraciclina	≤ 4	8		≥ 16	0,250 – 128
Tigeciclina	≤ 0.5			> 0.5	0,0625 - 32
Ciprofloxacina	≤ 1	2		≥ 4	0,250 – 128
Amikacina	≤ 16	32		≥ 64	1 – 512
Trimetoprim/Sulfametoxazol	$\leq 2/38$			$\geq 4/76$	0,250/1,25 - 128/640
Colistina	≤ 2			≥ 4	0,125 - 64
Nitrofurantoína	≤ 32	64		≥ 128	2 - 1024
Fosfomicina	≤ 64	128		≥ 256	4-2048
Tianfenicol	≤ 8	16		≥ 32	0,5 – 256

Tabla 2-2. Rango de concentraciones de las soluciones madre de los antibióticos.

Las soluciones de los antibióticos se prepararon utilizando los solventes y diluyentes sugeridos por el CLSI (CLSI, 2019), y una vez preparadas, se distribuyeron en crioviales que se mantuvieron en congelación a -20°C debidamente etiquetados (CLSI, 2019).

2.1.3 Estandarización del inóculo

La estandarización del inóculo se realizó mediante el método directo que tiene como finalidad obtener un recuento de colonias entre $1-2 \times 10^8$ UFC/mL (equivalente al patrón de turbidez de 0,5 MacFarland, el mismo que presenta una absorbancia alrededor de 0,130 a 600 nm de longitud de onda). Una vez obtenida esa concentración se realiza una dilución de 1:100 para obtener un recuento de 1×10^6 UFC/mL, cuya concentración es requerida para realizar la determinación de la concentración mínima inhibitoria, ya que la concentración final en el pocillo de la placa debe ser alrededor de 5×10^5 UFC/mL. (Ver Anexo A. Procedimiento 1) (CLSI, 2019).

Se realizó el recuento de colonias del inóculo estandarizado para verificar la concentración de $1-2 \times 10^8$ UFC/mL y de igual manera para el control de crecimiento para verificar la concentración final de 5×10^5 UFC/mL (CLSI, 2019) (Ver Anexo A. Procedimiento 2 y 3).

2.1.4 Determinación de la concentración mínima inhibitoria

Para determinar la concentración mínima inhibitoria (MIC) se utilizaron placas de 96 pocillos de poliestireno de fondo plano y caldo Mueller-Hinton como diluyente para las diluciones seriadas del antibiótico. Se adiciona la solución del antibiótico y posteriormente la dilución de la suspensión estandarizada en un tiempo menor a 15 minutos para evitar que el número de microorganismos aumente por duplicación. Se utilizaron 10 concentraciones para cada antibiótico y se realizaron controles de esterilidad y controles de crecimiento en cada placa. Las placas se incubaron durante un tiempo de 18-24 horas a una temperatura de 37°C . La MIC se definió mediante la observación de la ausencia de turbidez en el pocillo. El ensayo se consideró válido si en el pocillo control de crecimiento se observa un botón de crecimiento > 2 mm de diámetro o turbidez neta y si en el control de esterilidad no había turbidez (CLSI, 2019) (Ver anexo A. Procedimiento 5).

Para control de calidad de los ensayos se utilizaron las cepas *Escherichia coli* ATCC® 25922

2.2 Datos adicionales

Debido a que los métodos de *Machine Learning* requieren de una gran cantidad de datos balanceados para obtener un buen desempeño (Tatarinova *et al.*, 2000), se adicionaron a los datos de los aislamientos colombianos, datos de otros aislamientos de *Providencia rettgeri* y otros enterobacteriales disponibles en la bases de datos *Genome* (Genome - NCBI; 2020) y *Biosample* (BioSample - NCBI; 2020) de *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), de donde se descargaron las secuencias de los genomas ensamblados ya fueran completos, en *scaffolds* o *contigs*, y que tuvieran asociados datos de su perfil fenotípico de resistencia.

Los nuevos datos recolectados corresponden a especies de enterobacteriales, ya que *Providencia rettgeri* pertenece a este orden. Dentro de este grupo se seleccionaron las especies más cercanas filogenéticamente, las cuales comparten la mayor parte de sus mecanismos de resistencia (*Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* y *Providencia stuartii*, pertenecientes a la *tribu Proteeae* al igual que *Providencia rettgeri*). El conjunto de datos fue incrementado también con genomas y perfiles de resistencia de las enterobacterias más importantes clínicamente y mejor caracterizadas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes* y *Enterobacter cloacae*).

2.3 Identificación de características genómicas de resistencia a antibióticos

Para la identificación de los genes asociados a la resistencia se utilizaron los genomas ensamblados de *Providencia rettgeri* obtenidos en un trabajo de investigación previo (Piza, 2019) y los genomas ensamblados de las demás especies que fueron descargados de NCBI.

La anotación de los genes de resistencia se realizó con la herramienta *Resistance Gene Identifier* (RGI) versión 5.1.1 de la base de datos *Comprehensive Antibiotic Resistance Database* 3.1.1 (CARD) (CARD; 2020.) instalada en un servidor *Dell* con sistema operativo *Linux OpenSuse* 15.2, utilizando los argumentos, *alignment_tool* {DIAMOND}, *include_loose*, *exclude_nudge*, *low_quality*, y *d* {wgs}. La herramienta analiza las secuencias bajo tres criterios: “*Perfect*”, “*Strict*” y “*Loose*”, en donde “*Perfect*” clasifica a las secuencias que presentan un 100% de porcentaje de identidad con respecto a la proteína

de referencia, “*Strict*” clasifica a aquellas secuencias que presentan variaciones con respecto a la proteína de referencia pero mantienen los límites del *bitscore* y; “*Loose*” clasifica a aquellas secuencias que no mantienen los límites del *bistcore* con respecto a la proteína de referencia permitiendo identificar homólogos más distantes de genes de resistencia. Para el presente estudio se seleccionaron los tres criterios mencionados con la finalidad de captar todos aquellos posibles genes presentes en el genoma que tienen influencia sobre el perfil fenotípico de resistencia (Alcock *et al.*, 2019). Para cada genoma analizado se generaron dos archivos de salida, uno en formato *.json* y otro en formato *.txt*, los cuales fueron almacenados en el servidor del Grupo de Bioinformática del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá. IP 168.176.54.15, puerto 22 y directorio: `/vault2/homehpc/dtalero/SCRIPT/alelos/ENTEROBACTERIAS/rgi_dataset_final/`

Para los análisis posteriores, tras realizar la anotación de los elementos de resistencia, se definió como resistoma central al conjunto de elementos genómicos de resistencia presentes en un porcentaje igual o mayor al 95% de los aislamientos de una especie, ya que algunas regiones de los genomas pudieron no haberse secuenciado o ensamblado completamente (Cody, *et al.*, 2017); como resistoma accesorio al conjunto de genes restantes, y como genes únicos, aquellos genes del resistoma accesorio que están presentes en un único genoma.

2.4 Construcción de los modelos de predicción de resistencia a antibióticos

2.4.1 Características de entrada: construcción de los perfiles alélicos de los genes asociados a la resistencia a antibióticos.

Para construir los perfiles alélicos de los genes asociados a la resistencia a antibióticos identificados previamente, se aplicó un *script* diseñado por el Grupo de Bioinformática de la Universidad Nacional de Colombia, llamado *tablaAlelosPR.py* (diagrama de flujo, figura 2-1) codificado en Python 3.7 (Python Software Foundation; 2021) y ejecutado en un servidor *Dell* con sistema operativo *OpenSuse* 15.2 (openSUSE - Linux OS; 2021).

Mediante este *tablaAlelosPR.py* se extrae de los archivos .txt generados por el programa RGI, el nombre del aislamiento, el nombre del gen, la secuencia de proteínas con su respectivo criterio (“*Perfect*”, “*Strict*” o “*Loose*”), *bitscore* y porcentaje de identidad, para generar el archivo llamado *tablageneral.txt* con los genes que presenten un porcentaje de identidad >50% y una cobertura >80%, adicionalmente para los genes clasificados como “*Loose*” se estableció como criterio de selección que presenten un *bitscore* >50, ya que estos valores se consideran significativos para señalar que una proteína es homóloga a la proteína de referencia en la base de datos (Pearson, 2013).

Posteriormente a partir del archivo *tablageneral.txt* el programa *tablaAlelosPR.py* genera una lista de todos los genes presentes en los aislamientos y se procede generar un archivo multifasta para cada uno de ellos, en donde conste el aislamiento y la respectiva secuencia de proteínas ordenadas de mayor a menor según su tamaño. *tablaAlelosPR.py* a continuación utiliza la herramienta UCLUST v 1.2.22 (EDGAR; 2010.) para realizar la alelización de cada gen, agrupando las secuencias según un porcentaje de identidad del 95%, 97% y 100%, tomando la primera secuencia del gen como referencia y asignándole el valor de 1, las siguientes secuencias que presenten variaciones según los porcentajes mencionados estarán asignadas como 2, 3, 4 y así sucesivamente. Si el aislamiento no presenta el gen se asigna un valor de 0.



Figura 2-1. Diagrama de flujo para la obtención de los perfiles alélicos de los genes de resistencia asociados a los antibióticos.

Adicionalmente se desarrolló también un *script* llamado *tablaalelospre_au.py* que igualmente permite extraer de los archivos .txt generados por la herramienta RGI, el nombre del aislamiento, el nombre del gen, la secuencia de proteínas con su respectivo criterio (“*Perfect*”, “*Strict*” o “*Loose*”), *bitscore* y porcentaje de identidad, para generar un archivo llamado *tablageneral.txt* con los genes que presenten un porcentaje de identidad >50%, cobertura >80% y un *bistcore* >50 para los genes clasificados como “*Loose*”, los cuales fueron codificados como 1 o 0, según estaba presente o no dicho gen para un

determinado aislamiento, dando lugar a otro conjunto de características de entrada en donde simplemente se considera la presencia o ausencia del gen.

2.4.2 Generación de los conjuntos de datos de entrenamiento

Se generaron 4 conjuntos de datos para cada antibiótico. Para ello se generaron matrices en formato CSV (valores separados por coma), en donde, las filas corresponden a los aislamientos y las columnas a los genes de resistencia a antibióticos, excepto la última columna que corresponde al fenotipo. El primer conjunto de datos indica la presencia o ausencia de un gen sin considerar variaciones entre las secuencias (Figura 2.2-B) y los 3 conjuntos restantes considera las variaciones según el porcentaje de agrupación de secuencias: 95%, 97% y 100% (Figura 2.2-A).

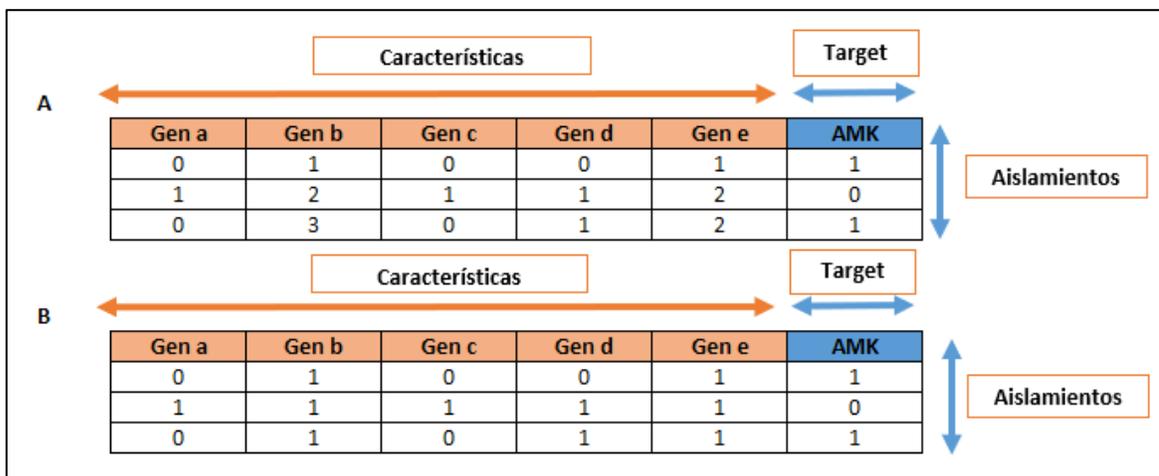


Figura 2-2. Ejemplos de los conjuntos de datos generados.

A) Matrices correspondientes agrupaciones al 95%, 97% y 100. B) Matriz que señala la presencia o ausencia de un gen sin considerar variaciones. Abreviaturas: AMK, amikacina

2.4.3 Construcción de los modelos de predicción de la resistencia

- Preprocesamiento de los datos

Dentro de este estudio se llevaron a cabo procedimientos que consisten en la codificación de las variables de forma binaria y la eliminación de valores perdidos.

Los fenotipos fueron codificados de forma binaria y categórica, en donde, el valor de cero (0) se asignó a los aislamientos con fenotipo sensible y uno (1) a los aislamientos con fenotipo resistente. Los fenotipos intermedios fueron considerados como resistentes, codificándolos también con el número uno (1).

Tras generar los perfiles alélicos mediante el script *tablaAlelosPR.py* descrito anteriormente, fueron convertidas también a variables binarias categóricas (0 o 1), mediante la función *get.dummies* de la librería de *pandas* 1.0.5 (Pedregosa *et al.*, 2011). Posteriormente, se eliminaron las columnas duplicadas, ya que tras aplicar esta función se genera una columna que es igual de informativa que otra y solo aumenta la dimensión de los datos (Tatarinova *et al.*, 2000).

Debido a que no se obtuvieron el mismo número de aislamientos para generar los modelos de predicción de cada antibiótico, se eliminaron aquellos aislamientos que no presentaban el dato del fenotipo para un determinado antibiótico, procedimiento que se lo conoce como eliminación de los valores perdidos y para lo que se utilizó la función *dropna* de la librería *pandas* 1.0.5.

- División de los datos

Para la construcción de los modelos de predicción de cada antibiótico los datos manteniendo la relación entre los fenotipos, se dividieron en 80% para el entrenamiento y 20% para prueba y evaluación final, utilizando la función *train_test_split* de la librería de *scikit-learn* de *Python* (Pedregosa *et al.*, 2011). Se estableció durante la división un “*random state*”, para asegurar que con cada ejecución del código se mantenga el mismo conjunto de prueba (Pedregosa *et al.*, 2011).

- Algoritmos utilizados para la predicción de resistencia a antibióticos.

En el presente estudio se realizó la predicción del fenotipo de resistencia para 10 antibióticos: amikacina, ciprofloxacina, ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem, colistina, tigeciclina, tetraciclina y trimetoprim/sulfametoxazol, utilizando tres algoritmos de clasificación: Regresión Logística (RL), *Support Vector Machine* (SVM) y *Random Forest* (RF) disponibles en la librería de *scikit-learn* de *Python* (Pedregosa *et al.*, 2011)

- Selección de características

Con la finalidad de seleccionar aquellas características relevantes para la predicción de la resistencia a cada antibiótico y ampliar la posibilidad de identificar que método permite hacer una selección más acertada, se emplearon tres métodos con fundamentos diferentes: Regularización L1 o *Lasso*, eliminación recursiva de características con validación cruzada (REFCV) y *feature importance via Random Forest*.

El método *Lasso* o regularización L1 se aplica en métodos lineales y se utilizó para los dos algoritmos lineales escogidos: *Support Vector Machine* (SVM) y Regresión Logística (RL) (Tatarinova *et al.*, 2000).

El método de eliminación de características recursivas (RFE) se utilizó con validación cruzada de 10 iteraciones estratificadas. El estimador utilizado corresponde al mismo que se utiliza para realizar las tareas de predicción de la resistencia (Regresión Logística, *Support Vector Machine* y *Random Forest*) (Pedregosa *et al.*, 2011). Para este método de reducción de características se usaron los hiperparámetros por defecto, con algunas excepciones: en RL se utilizó el *solver* "saga"; y en SVM y RL, se aplicaron curvas de validación para identificar el valor del parámetro C que permita tener una buena generalización (Anexo B, tabla 3). Los rangos del parámetro C probados fueron: 0.0001 - 0.001 -0.01 -0.1 – 1 – 10 - 100.

Feature importance via Random Forest (FI), mide la importancia de las características a medida que disminuye la impureza de Gini calculada a partir de todos los árboles de decisión que forman parte de *Random Forest* (Pedregosa *et al.*, 2011). Fue utilizado únicamente para el método de *Random Forest*, seleccionando las características que presentaron una importancia ≥ 0.01 .

- Optimización de hiperparámetros

Una vez que se ha dividido en conjunto de datos y se seleccionaron las características importantes, se procedió a entrenar los modelos con los diferentes algoritmos utilizados, haciendo una optimización de hiperparámetros.

Con el propósito de encontrar la combinación de hiperparámetros que permitan obtener el modelo con el mejor desempeño (exactitud), se utilizó la técnica *grid search* de la librería *scikit-learn* de *Python* (Pedregosa *et al.*, 2011) con validación cruzada estratificada de 10 iteraciones, para los distintos parámetros y rangos, de cada método (tabla 2-3).

Método	Hiperparámetros	Rangos	Descripción	Referencia
Regresión logística	Parámetro C	0.0001 - 0.001 -0.01 -0.1 – 1 – 10 - 100	Controla la fuerza de regularización	(Pedregosa <i>et al.</i> , 2011)
Support Vector Machine	Parámetro C	0.0001 - 0.001 -0.01 -0.1 – 1 – 10 - 100	Controla la fuerza de regularización	(Pedregosa <i>et al.</i> , 2011)
	<i>Kernel</i>	Linear	Separa linealmente las características (bidimensional)	(Tatarinova <i>et al.</i> , 2000)
		<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Polinomial</i> ✓ <i>Radial basis function (RBF)</i> 	Permite abordar problemas no lineales proyectándolos en un nuevo espacio de características de mayor dimensionalidad, donde las clases se vuelven linealmente separables (multidimensional)	(Tatarinova <i>et al.</i> , 2000)
<i>Random Forest</i>	<i>n_estimators</i>	50, 100, 200, 400	Número de árboles de decisión	(Pedregosa <i>et al.</i> , 2011)
	<i>max_depth</i>	2, 4, 6	Máxima profundidad del árbol de decisión	(Pedregosa <i>et al.</i> , 2011)
	<i>max_features</i>	Auto (todas las características) Sqrt (raíz cuadrada del total de características)	Cantidad de características a considerar al momento de buscar la mejor división	(Pedregosa <i>et al.</i> , 2011)
	<i>min_samples_split</i>	2, 5, 10	El número mínimo de muestras necesarias para dividir un nodo interno.	(Pedregosa <i>et al.</i> , 2011)

Tabla 2-3. Hiperparámetros seleccionados para optimizar en Regresión logística, Support Vector Machine y Random Forest.

- Evaluación de los modelos

Para evaluar el desempeño de los modelos de predicción de la resistencia a los diferentes antibióticos, se seleccionaron las métricas: exactitud, *recall*, precisión, F1 score y la matriz de confusión.

Métrica	Definición	Fórmula													
Exactitud (<i>accuracy</i>)	Predicciones correctas con respecto al total de predicciones.	$Exactitud = \frac{TP + TN}{FP + FN + VN + VP}$													
sensibilidad (<i>Recall</i>)	Predicciones correctas del fenotipo resistente con respecto a todo lo que es verdaderamente resistente	$Recall = \frac{TP}{FN + TP}$													
Precisión	Predicciones verdaderas del fenotipo resistente con respecto a todo lo que fue predicho como resistente	$Precisión = \frac{TP}{TP + FP}$													
<i>F1 score</i>	Media armónica entre precisión y <i>recall</i>	$F1\ score = 2 \frac{Precisión \times Recall}{Precisión + Recall}$													
Matriz de confusión	Matriz cuadrática que reporta el recuento de falsos positivos, falsos negativos, verdaderos positivos y verdaderos negativos.	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: auto;"> <table style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td colspan="2" rowspan="2"></td> <td colspan="2">Predicted class</td> </tr> <tr> <td><i>P</i></td> <td><i>N</i></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Actual Class</td> <td><i>P</i></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">True Positives (TP)</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">False Negatives (FN)</td> </tr> <tr> <td><i>N</i></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">False Positives (FP)</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">True Negatives (TN)</td> </tr> </table> </div>			Predicted class		<i>P</i>	<i>N</i>	Actual Class	<i>P</i>	True Positives (TP)	False Negatives (FN)	<i>N</i>	False Positives (FP)	True Negatives (TN)
		Predicted class													
		<i>P</i>	<i>N</i>												
Actual Class	<i>P</i>	True Positives (TP)	False Negatives (FN)												
	<i>N</i>	False Positives (FP)	True Negatives (TN)												

Tabla 2-4. Métricas utilizadas para evaluar el desempeño de los modelos de predicción
Abreviaturas: Falsos positivos (FP), falsos negativos (FN), verdaderos positivos (TP) y verdaderos negativos (TN)

3. Resultados y análisis de resultados

3.1 Caracterización fenotípica de aislamientos clínicos de *Providencia rettgeri*

Como se señaló en el apartado 2.2, se determinó la concentración mínima inhibitoria (MIC) de 16 antibióticos para 28 aislamientos colombianos de *Providencia rettgeri*. Mediante esta caracterización fenotípica pudo evidenciarse que estos aislamientos presentan una elevada multirresistencia a los antibióticos (Figura 3-1), y que todos los aislamientos analizados eran resistentes a 9 diferentes antibióticos, 6 pertenecientes a la familia de betalactámicos: penicilinas (ampicilina), cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación (cefazolina, cefuroxima, ceftazidima, cefepime, respectivamente) y el carbapenémico, imipenem y otros no betalactámicos como trimetropim/sulfometoxazol, nitrofurantoína y tianfenicol).

Únicamente para 7 (meropenem, tetraciclina, amikacina, ciprofloxacina, fosfomicina, tigeciclina y colistina) de los 16 antibióticos caracterizados, los aislamientos presentaron diferentes fenotipos de resistencia, tal como meropenem y tetraciclina con un único aislamiento intermedio y los restantes resistentes, y la amikacina y la fosfomicina que fueron los que tuvieron mayor variabilidad de fenotipos (Figura 3-1). Con respecto a la amikacina, el 50% (n=14) de los aislamientos presentan un fenotipo sensible, mientras que el 21% (n=6) y 29% (n=8) presentan un fenotipo intermedio y resistente, respectivamente. En cuanto a la fosfomicina se observó que tanto el fenotipo sensible como el intermedio se presentaron en proporción del 14% (n=4) de los aislamientos, mientras la mayor parte de estos (71%, n=21) fueron resistentes. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que el CLSI indica que los puntos de corte para las MICs se aplican solo a aislamientos de *Escherichia coli* de muestras del tracto urinario y no pueden ser extrapoladas a las demás especies de enterobacteriales, por lo tanto, estos resultados de las MICs podrían dar lugar a una mala interpretación (CLSI, 2019).

A pesar de que se conoce que la tribu *Proteeae* presenta resistencia intrínseca a tigeciclina y colistina, nuestros resultados señalan a 3 aislamientos (11%) con fenotipo sensible. Sin embargo, es importante mencionar que los puntos de corte para clasificar a un aislamiento como sensible o resistente están basados en aislamientos de *E. Coli*, por lo tanto, es posible que para *Providencia rettgeri* este punto de corte pueda variar. (*Guidance*

Document on Tigecycline Dosing in association with Revision of Breakpoints for Enterobacterales and other species with an “Intermediate” category, 2018; Weinstein et al., 2020)

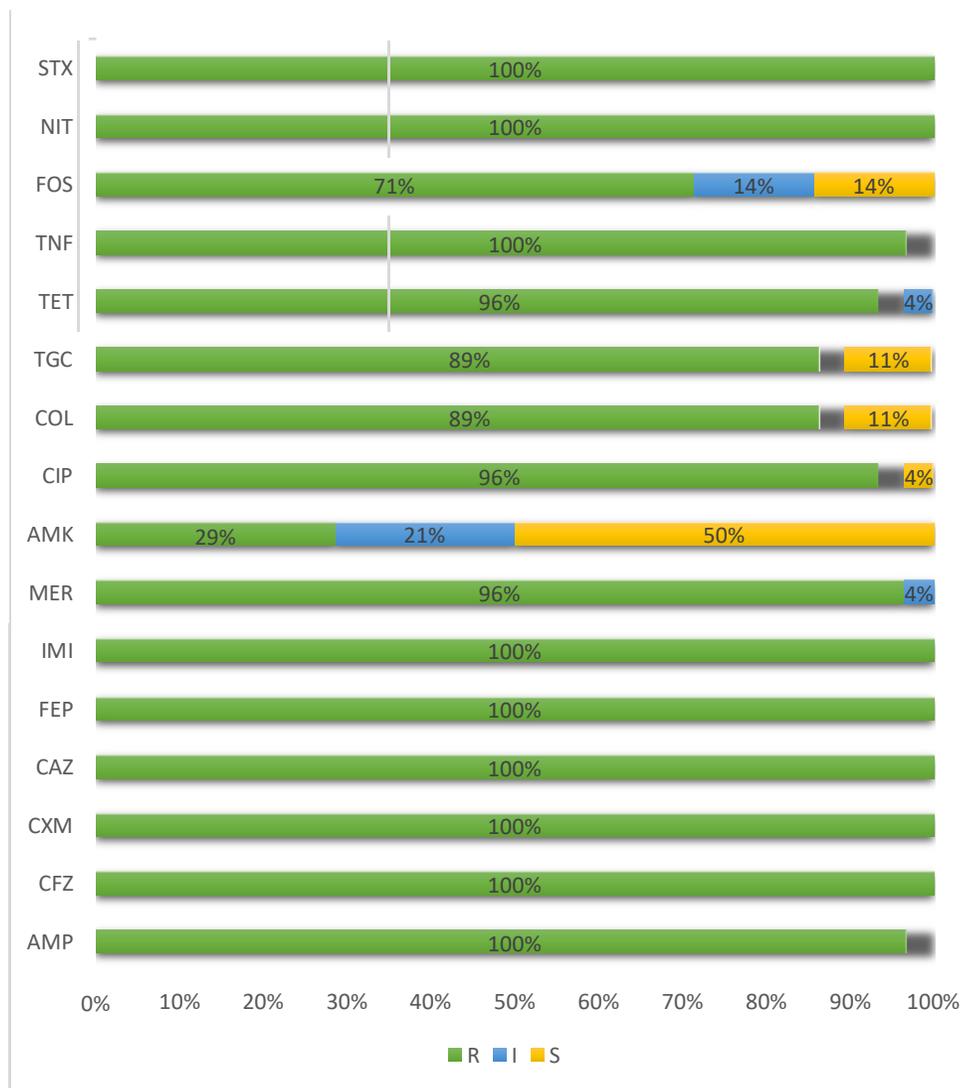


Figura 3-1. Perfiles de resistencia a antibióticos de *Providencia rettgeri*.

En donde: Verde, fenotipo resistente. Azul, fenotipo intermedio. Amarillo, fenotipo sensible. Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem.

La alta y múltiple resistencia de estos aislamientos clínicos de *Providencia rettgeri* se debe por una parte a que este microorganismo presenta resistencia intrínseca a varios de los

antibióticos caracterizados, tales como ampicilina, cefazolina, tetraciclina, tigeciclina y colistina (Kumar Trivedi, 2015) ; y por otra parte y la más preocupante, a la resistencia adquirida a través de plásmidos. En estudios previos realizados con estos aislamientos (Piza, 2019; Rojas, 2019) se pudo identificar que estos aislamientos son portadores de BLEE y carbapenemasas, principalmente de NDM-1, lo que explicaría la resistencia al grupo de antibióticos betalactámicos.

Con respecto a los resultados de las MICs de los antibióticos mencionados, se determinó que la totalidad de los aislamientos de *Providencia rettgeri* presentaron MICs mayores a la concentración probada para algunos de ellos como, la ampicilina (>256 µg/mL), cefalosporinas de primera y segunda generación: cefazolina (>64 µg/mL) y cefuroxima (>256 µg/mL), nitrofurantoína (>1024 µg/mL), tianfenicol (>256 µg/mL) y trimetoprim/sulfametoxazol (>128/640 µg/mL) sin encontrar ningún tipo de variación en la resistencia.

En la figura 3-2, se indican los resultados de las MICs de los antibióticos frente a los cuales los aislamientos presentaron diferentes fenotipos, siendo tigeciclina, amikacina y fosfomicina los que tuvieron la mayor variación de las MICs entre aislamientos.

Estos resultados muestran un desbalance en las variaciones de la resistencia en la mayoría de los antibióticos y dado el bajo número de aislamientos colombianos disponibles en el Laboratorio de Epidemiología Molecular del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá, que limita la aplicación de los métodos de *Machine Learning*, fue necesario recurrir a datos obtenidos de bases de datos internacionales.

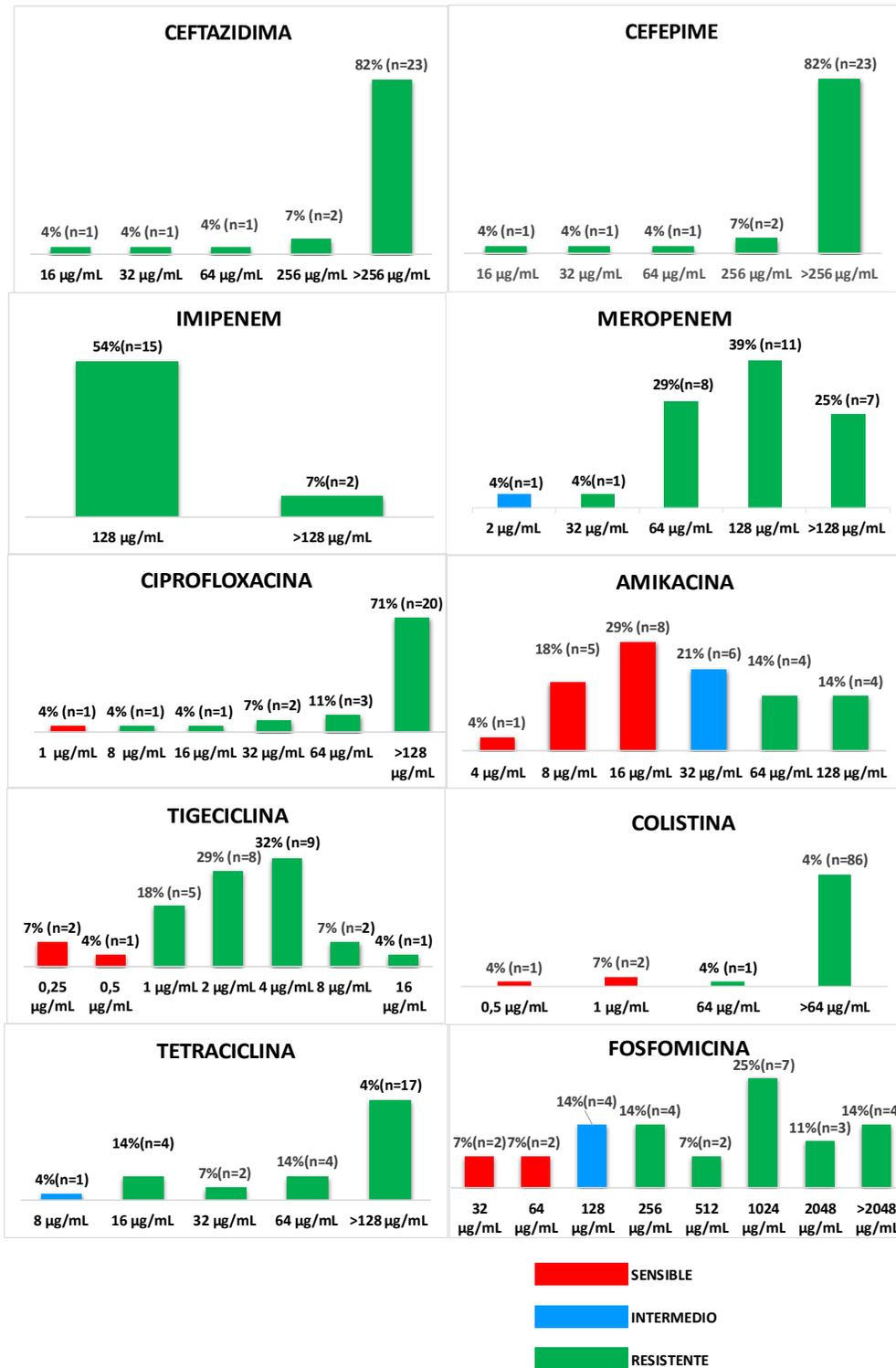


Figura 3-2. Resultados de la concentración mínima inhibitoria de los aislamientos de *Providencia rettgeri*

3.2 Datos adicionales

Tras realizar la búsqueda en las bases de datos *Genome* y *Biosample* de NCBI, se recolectaron los genomas ensamblados y perfiles fenotípicos para 10 antibióticos (ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem, ciprofloxacina, amikacina, trimetoprim/sulfametoxazol, tetraciclina, tigeciclina y colistina) de 8 especies que incluyen: *Escherichia coli* (n=324), *Klebsiella pneumoniae* (n=97), *Klebsiella aerogenes* (n=44), *Enterobacter cloacae* (n=14), *Proteus mirabilis* (n=8), *Morganella morganii* (n=3), *Providencia rettgeri* (n=3) y *Providencia stuartii* (n=1), que junto con los 28 aislamientos de *Providencia rettgeri* colombianos, da un total de 521 aislamientos. (Anexo B, Tabla 3). No fue posible obtener los perfiles fenotípicos de los 10 antibióticos para todos los aislamientos, ya que no todos contaban con la misma caracterización fenotípica. La tabla 3-1 indica el número de aislamientos disponibles para la construcción de los modelos de predicción de cada antibiótico y el número de aislamientos que cada especie aporta. Se puede notar que el conjunto de datos más grande corresponde a ciprofloxacina y el más pequeño para colistina.

Antibióticos	Número de aislamientos	<i>E. Coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K.aerogenes</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>P.mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>Providencia spp.</i>
Ceftazidima	314	158	86	14	14	8	3	31
Cefepime	377	224	68	31	14	7	2	31
Meropenem	419	233	86	43	14	8	3	32
Imipenem	278	118	69	35	13	8	3	32
Amikacina	401	240	87	18	14	8	3	32
Ciprofloxacina	468	308	86	17	14	8	3	32
Trimetoprim/ sulfametoxazol	402	273	68	6	14	8	3	30

Tetraciclina	358	238	60	6	14	8	2	30
Tigeciclina	215	83	62	16	11	8	3	32
Colistina	210	64	85	6	13	8	2	32

Tabla 3-1. Número de aislamientos por antibiótico para la construcción de los modelos de predicción.

3.2.1 Balance de clases

En la figura 3-3-A se muestran los resultados de los perfiles fenotípicos de resistencia de los 521 enterobacteriales, en los que se evidencia una baja frecuencia del fenotipo intermedio para los diferentes antibióticos, siendo cefepime el antibiótico con el porcentaje de aislamientos más alto (12%). Los aislamientos de fenotipo intermedio fueron considerados como resistentes al momento de generar los modelos de predicción con la intención de equilibrar las clases.

A pesar de los esfuerzos para balancear el conjunto de datos con respecto a las clases, los fenotipos permanecieron imbalanceados para la mayoría de los antibióticos (figura 3-3-B). Se puede apreciar que existe un buen porcentaje de aislamientos sensibles especialmente para amikacina (83%), seguido para colistina (62%) y meropenem (61%); y un porcentaje importante de aislamientos resistentes para ceftazidima (78%), tetraciclina (73%), trimetoprim/sulfametoxazol (64%) y ciprofloxacina (64%). La tigeciclina e imipenem fueron los antibióticos que presentaron el mejor balance de clases.

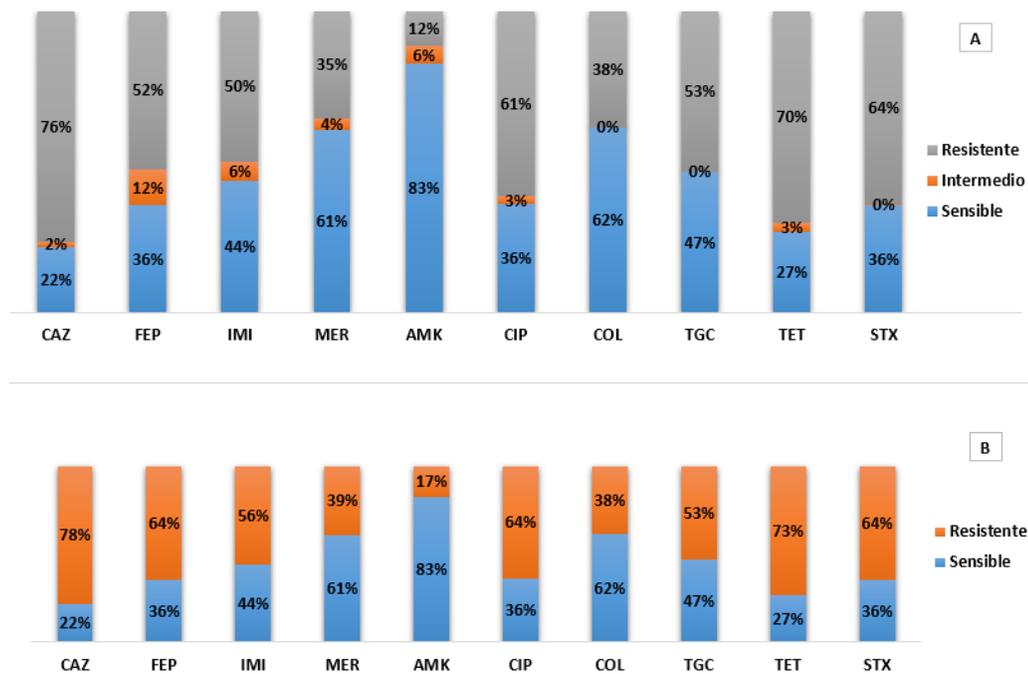


Figura 3-3. Perfil fenotípico de resistencia a antibióticos de las 8 especies de enterobacteriales (*E. Coli*, *K. pneumoniae*, *K. aerogenes*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *P. stuartii*)
 Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem.

En la figura 3-4 se indica el porcentaje de aislamientos sensibles y resistentes que cada especie de enterobacteriales aporta para un determinado antibiótico, en donde se observa que *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son los microorganismos que más contribuyen con los fenotipos sensibles y resistentes para la mayoría de los antibióticos. El aporte de los aislamientos de *Providencia spp*, se aprecia sobre todo en la colistina y tigeciclina con el fenotipo resistente (13% y 12%, respectivamente), sin embargo, la contribución con el fenotipo sensible es escaso o nulo para todos los antibióticos debido a la multiresistencia determinada en los resultados preliminares.

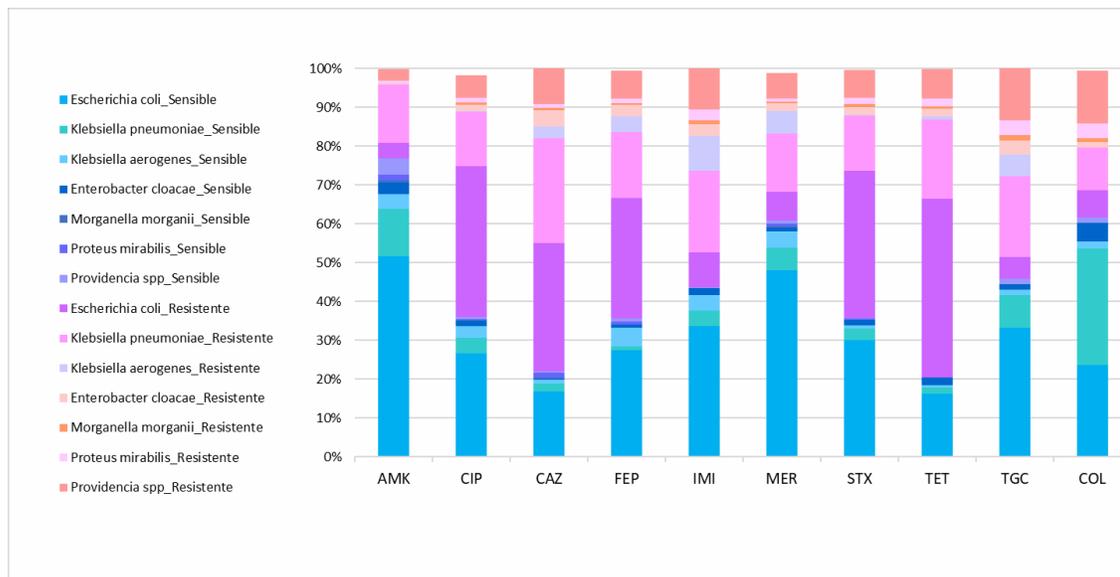


Figura 3-4. Perfil fenotípico de resistencia a antibióticos de los 521 aislamientos de enterobacteriales

Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem.

A pesar de que, para los 28 aislamientos de *Providencia rettgeri* se caracterizaron las concentraciones mínimas inhibitorias y que varios autores han realizado la predicción de la resistencia abordándolo como un problema de regresión para predecir esta medida cuantitativa de resistencia, obteniendo excelentes resultados (Nguyen *et al.*, 2018; Eyre *et al.*, 2017), se decidió abordar la predicción como un problema de clasificación binaria, permitiendo generar modelos q nos permitan clasificar un aislamiento como sensible o resistente a un determinado antibiótico, ya que tras la recolección de los datos de otras especies de enterobacteriales, se observaron algunos inconvenientes como que, para muchas de ellas no se utilizaron las mismas concentraciones de antibióticos probadas para los aislamientos de *Providencia rettgeri*, dificultado establecer la MIC real para los aislamientos recolectados. Por ejemplo, en nuestro estudio se probó una MIC máxima de 512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para amikacina, mientras que en los datos recolectados se probaron MICs máximas de 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, por lo tanto, para algunos aislamientos con MICs >64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, resultó difícil establecer si corresponde a una MIC de 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ o 512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pudiendo dar lugar a errores de subestimación de MIC (Anexo B, tabla 3). Por otro lado, la proporción del antibiótico combinado trimetropim/sulfametoxazol utilizado para la

caracterización fenotípica presentaba una proporción de 1:5 y considerando que los puntos de corte señalados por el CLSI para enterobacteriales están en una proporción de 1:19, se dificulta establecer la MIC verdadera para estos aislamientos (CLSI, 2019). Además, como se mencionó anteriormente las MICs de fosfomicina determinadas para *Providencia rettgeri* podrían estar sujetas a una mala interpretación ya que los puntos de corte establecidos por el CLSI se utilizan solo para aislamientos de *Escherichia coli* (CLSI, 2019). Por lo tanto, al observar estos inconvenientes, no se discriminó el método de caracterización fenotípica durante la recolección de los datos, es decir si fue por microdilución en caldo o por *Kirby Bauer*, ya que mediante estos dos métodos es posible clasificar a los microorganismos como sensibles o resistentes, basándose en el diámetro del halo para el método de *Kirby Bauer* o por la MIC en el método de microdilución en caldo, permitiendo así, obtener no solo una cantidad mayor de datos sino más balanceados que nos permitieron construir modelos que clasifiquen como sensible o resistente a un determinado antibiótico.

3.3 Identificación de genes asociados a la resistencia a antibióticos

Utilizando RGI se identificaron 532 características genómicas diferentes asociadas a la resistencia a antibióticos tanto de los aislamientos colombianos de *Providencia rettgeri*, como de los demás enterobacteriales recolectadas. Estas características identificadas en los 521 genomas analizados están implicadas en cuatro diferentes mecanismos de resistencia: alteración en el sitio blanco de acción del antibiótico (23%, n=122), inactivación antibiótica (49%, n=261), reducción de la permeabilidad al antibiótico (porinas) (3%, n=15) y bombas de eflujo (25%, n=134). Es importante mencionar que, entre las 532 características, 167 se presentaron únicamente en un aislamiento. Además, 202 de las 532 corresponden a copias de 97 genes, siendo el gen que codifica para la porina *Klebsiella pneumoniae* OmpK37, el que mayor número presentó, con un total de 8 copias (Anexo B, tabla 2).

Con el fin de evaluar la variabilidad del resistoma entre *Providencia spp* (*Providencia rettgeri*, n=31 y *Providencia stuartii*, n=1) y las demás especies de enterobacteriales, se estudiaron los elementos de resistencia de *Providencia spp*, en donde, se observa que el

resistoma comprende 132 elementos de resistencia (Anexo B, tabla 2), de los cuales 44 (33%) forman parte del resistoma central y 88 (67%) del resistoma accesorio, con un porcentaje importante de genes únicos (n=25, 27%), la mayoría de los genes de resistoma perteneciente al resistoma accesorio, posiblemente debido a la capacidad que presentan estas especies para adquirir genes por mecanismos de transferencia horizontal. (Lerminiaux & Cameron, 2019)

Género	Total	Resistoma central	Resistoma accesorio	Genes únicos
<i>Providencia spp.</i> (n=32)	132	44 (33%)	88 (67%)	25 (27%)

Tabla 3-2. Porcentajes del resistoma central y accesorio de *Providencia spp.*

En el resistoma central de *Providencia spp.* se identificaron un total de 44 genes (Tabla 3-2), de los cuales 8 corresponden a alteración del sitio blanco (18%), 3 a inactivación antibiótica (7%), uno a reducción de la permeabilidad (2%) y 32 (73%) a bombas de eflujo de diferentes familias: RND (n=13), ABC (n=2), MFS (n=11) y SMR (n=1), y algunos reguladores o subunidades que participan en más de una familia de bomba de eflujo (n=5). De los 44 genes de resistencia, 23 de ellos se encontraron también en el resistoma central de los demás enterobacteriales, correspondiendo principalmente a Bombas de eflujo (n=17), alteración del sitio blanco (n=3), a la porina OmpK37 y la betalactamasa *ampH* (figura 3-5).

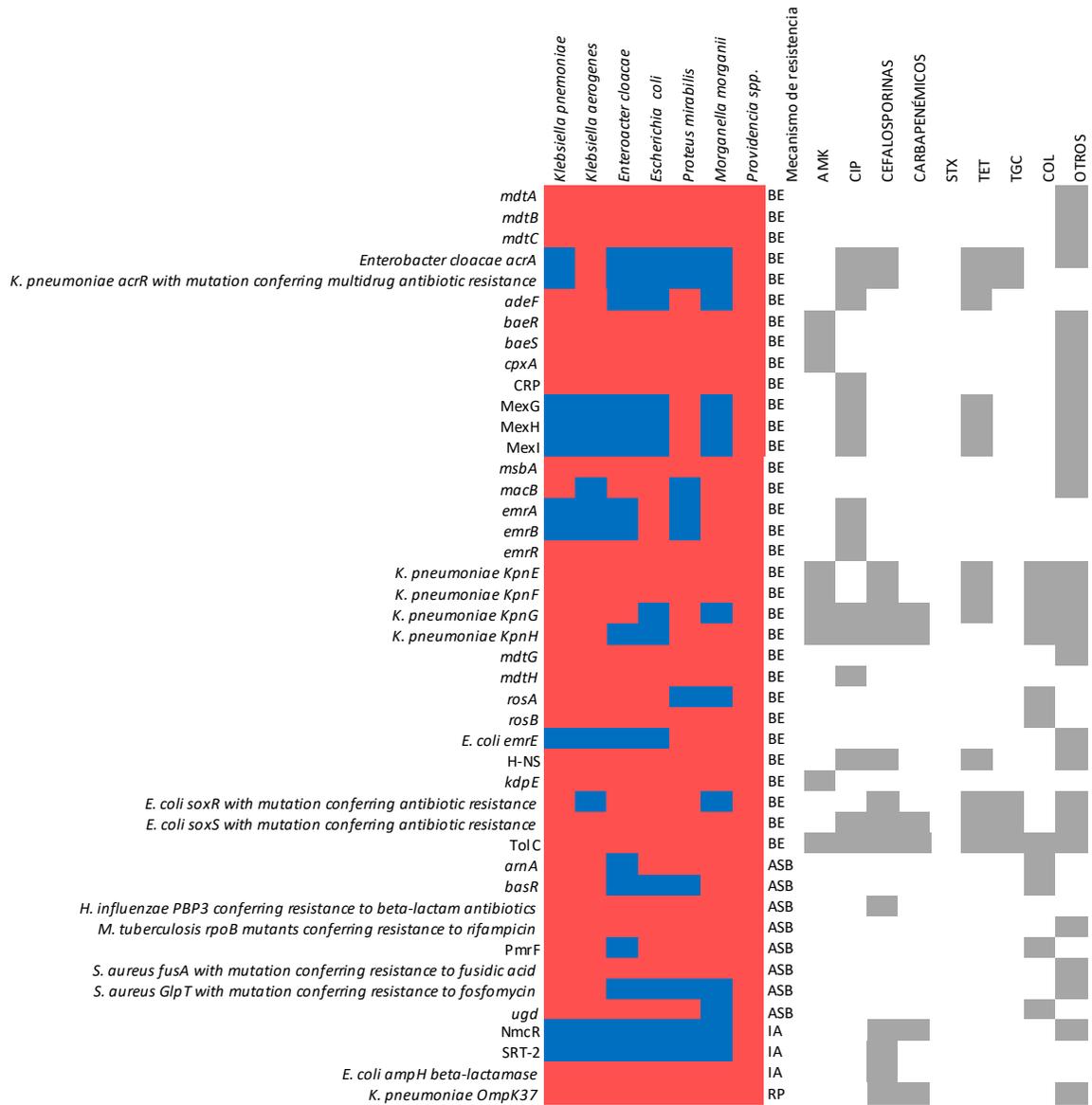


Figura 3-5. Elementos de resistencia pertenecientes al resistoma central de *Providencia spp.*

En donde: rojo indica presencia del gen en el resistoma central de la especie y azul indica ausencia. El gris señala el antibiótico al que genera resistencia. Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem; BE, Bombas de eflujo; ASB, Alteración del sitio blanco; IA, Inactivación antibiótica; RP; Reducción de la permeabilidad

Las bombas de eflujo más relevantes a nivel clínico pertenecen a la familia RND, las cuales reconocen una gran cantidad de sustratos y están asociadas con la resistencia a múltiples antibióticos. (Blair *et al.*, 2014). En *Providencia rettgeri* se ha reportado previamente la existencia de bombas de eflujo a nivel cromosomal como MdtABC-ToIC y AcrAB-ToIC pertenecientes a la familia RND, EmrAB-ToIC de la familia MFS y MacAB-ToIC de la familia ABC (Olaitan *et al.*, 2016). Entre los aislamientos de *Providencia spp* utilizados en este estudio se identificaron muchos de los componentes que forman parte de estas bombas de eflujo, además de reguladores y otras bombas de eflujo (Figura 3-5).

A pesar de que se ha informado que las bombas de eflujo podrían desempeñar un papel importante en la resistencia antimicrobiana en enterobacteriales, es necesario determinar los niveles de expresión para confirmar su papel en dicha resistencia, ya que la sobreexpresión de las mismas es lo que influye en la resistencia y no su sola presencia (Mbelle *et al.*, 2019). Además, este mecanismo generalmente confiere niveles bajos de resistencia a múltiples antibióticos, en comparación con enzimas inactivadoras que usualmente confieren niveles altos de resistencia. (Olivares *et al.*, 2013)

Con respecto al mecanismo de resistencia de alteración del sitio blanco, se identificaron 8 elementos relacionados con la resistencia principalmente a antibióticos peptídicos (colistina). Las bacterias gramnegativas emplean muchas estrategias para protegerse de las polimixinas (polimixina B, colistina) entre éstas, modificaciones en el lípido A mediante la adición de fosfoetanolamina y 4-amino-4-desoxi-L-arabinosa (L-Ara4N), siendo esta última es la más común (Olaitan *et al.*, 2014a). Estas modificaciones se llevan a cabo mediante un aumento en la síntesis de estos reguladores. Los resultados muestran la presencia de algunos de ellos con frecuencias variables en los resistomas de las diferentes enterobacterias: *arnA* o *pmrL* (n=515), *basR* o *pmrA* (n=179) y *ugd* o *pmrE* (n=510) (Anexo B, tabla 4). Se sabe que en *Proteus mirabilis* el lípido A contiene L-Ara4N, lo que explica la resistencia intrínseca que presenta hacia este grupo de antibióticos, misma característica que ocurre en las demás especies de la tribu *Proteeae* (Olaitan *et al.*, 2014; Borstel, 1983), lo mencionado se respalda con los resultados fenotípicos caracterizados en este estudio para *Providencia rettgeri*, y los recolectados para *Proteus mirabilis* y *Morganella morganii* al presentar un perfil resistente para colistina en los aislamientos (Anexo B, tabla 3). Además, es importante mencionar que la mayoría de las demás especies (n=5)

recolectadas presentan un perfil susceptible (91%) (Anexo B, tabla 2)., lo que sugiere además que los modificadores hallados en los genomas no están expresándose.

Por otro lado, se identificó el gen *pbp3* que codifica para la proteína de unión a la penicilina PBP3 (*Haemophilus influenzae* PBP3), responsable de resistencia a betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas), está presente en los resistomas centrales de todas las especies de enterobacteriales recolectadas (n=519), cuya presencia se ha reportado en el cromosoma de varias enterobacterias (Misawa *et al.*, 2018). Se hallaron elementos involucrados en la resistencia a ácido fusídico (*Staphylococcus aureus fusA with mutation*) en el resistoma central de todas las especies (n=520), a fosfomicina (n=219) (*Staphylococcus aureus GlpT with mutation*) y a rifampicina (n=517) (*Mycobacterium tuberculosis rpoB mutants*) (Besier *et al.*, 2003; Bouziane *et al.*, 2019; Fu *et al.*, 2016)

Con respecto al mecanismo de resistencia de inactivación antibiótica se identificaron 3 elementos genómicos. La betalactamasa *ampH* tipo C, presente en el resistoma central de todas las especies de enterobacteriales recolectadas, usualmente codificada en el cromosoma de la familia *Enterobacteriaceae*, aunque desde 1989 se ha reportado también en plásmidos (Saad *et al.*, 2016), importante clínicamente ya que cuando se sobreexpresa genera resistencia a todos los antibióticos betalactámicos excepto a cefepime y carbapenémicos (Govindaswamy *et al.*, 2019). Otro elemento encontrado fue la betalactamasa cromosómica SRT-2 tipo C (n=34) asociada con la resistencia a cefotaxima (Wu *et al.*, 2004), en el resistoma central de *Providencia spp* y en un aislamiento de *Enterobacter cloacae* y *Morganella morganii*; y por último, se identificó el regulador de la betalactamasa NmcR (n=36) reportado previamente en el cromosoma de *Enterobacter cloacae*, responsable de resistencia a carbapenémicos (Naas & Nordmann, 1994), también presente en el resistoma central de *Providencia spp* y en un aislamiento de *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* y dos aislamientos de *Klebsiella aerogenes* (Anexo B, tabla 2).

Otro hallazgo importante corresponde a la porina OmpK37 presente en el resistoma central de todas las especies, que corresponde a un poro muy estrecho que evita el ingreso de la mayoría de los antibióticos betalactámicos. Su expresión puede ser variable y está determinada por estímulos ambientales, presión antibiótica, o por mutaciones puntuales que la vuelven clínicamente importante (Founou *et al.*, 2019; Doménech-Sánchez *et al.*, 1999).

Se identificaron un total de 88 genes de resistencia en el resistoma accesorio de *Providencia spp.* Estos pertenecen en su mayoría al mecanismo de inactivación antibiótica (48%, n=45), seguido de alteración del sitio blanco del antibiótico (23%, n=22), bombas de eflujo (23%, n=21) y a una copia del gen que codifica para la porina *Klebsiella pneumoniae* *OmpK37*. En las figuras 3-6, 3-7 y 3-8, se indican estos elementos según el mecanismo de resistencia, con el respectivo número de aislamientos en los que se encuentran por especie de enterobacterias y los antibióticos a los que les confiere resistencia.

Una gran parte de los genes involucrados en inactivación del antibiótico, corresponden a enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AME) (n=17) (figura 3-4), mecanismo principal por el cual se produce la resistencia a este grupo de antibióticos en enterobacterias y que típicamente se albergan en plásmidos e incluso se co- expresan con betalactamasas (Haidar *et al.*, 2016; Ghotaslou *et al.*, 2017). Existen 3 clases de este tipo de proteínas de acuerdo con la modificación que ejercen sobre los antibióticos: acetiltransferasas (ACC), nucleotidiltransferasas (ANT) y fosfotransferasas (APH). Los resultados indican la presencia de 6 tipos de ACC, 6 ANT y 5 APH, siendo las más frecuentes en *Providencia spp.*: AAC (6')-Ia (59%, n=19), AAC (2')-Ia (50%, n=16) y AAC (3)-Ile (47%, n=15), mientras que en el conjunto de enterobacteriales las más frecuentes fueron: APH (3'')-Ib (n=222, 43%) y AAC (6')-Ib-cr (n=117, 22%). Es importante mencionar que la frecuencia de estas AMEs entre los aislamientos de una misma especie fue menor al 50% en la mayoría, lo que explicaría el porcentaje alto de los aislamientos susceptibles a amikacina en nuestro conjunto de datos (77%), además, se ha informado que aislamientos de la familia *Enterobacteriaceae* portadores de algunas AMEs que se conoce confieren resistencia amikacina, presentan perfiles susceptibles, por lo tanto no se ha podido establecer con claridad si el tratamiento con este antibiótico debe estar orientado en base a las MICs o a la presencia de AMEs (Haidar *et al.*, 2016).

Otros elementos de resistencia pertenecientes al mecanismo de inactivación antibiótico identificados en los aislamientos de *Providencia spp.* pertenecen a BLEEs y carbapenemasas, consideradas las más importantes clínicamente por causar resistencia a cefalosporinas y carbapenémicos (antibióticos de último recurso) por su fácil diseminación a través de plásmidos (Duin & Doi, 2017). Entre las BLEE se identificaron PER-4 y PER-7 únicamente en dos aislamientos diferentes de *Providencia rettgeri*, CTX-M-12 (n=14), CTX-M-15 (n=170) y TEM-1 (n=218) presente en todas las especies de

enterobacteriales recolectadas, siendo las dos últimas de las más prevalentes en la familia *Enterobacteriaceae* (Bielaszewska *et al.*, 2020) tal como se evidencia en nuestros resultados (figura 3-6),

Los resultados muestran la presencia de las carbapenemasas NDM-1, VIM-2 y VIM-24 de la clase B, y OXA-1, OXA-2 y OXA-10 de la clase D. La carbapenemasa NDM-1 estuvo presente en todas las especies (excepto en *Enterobacter cloacae*) y tuvo la prevalencia más alta en los aislamientos de *Providencia spp* (91%, n=29), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (16%, n=16). Existe una concordancia entre la presencia de esta metalobetalactamasa y los perfiles resistentes a cefalosporinas y carbapenémicos caracterizados en este estudio para los aislamientos de *Providencia rettgeri*, excepto por un aislamiento (GMR-RA-1151) que no la posee, sin embargo, su perfil resistente a los betalactámicos podría atribuirse a la presencia de VIM-2. Por otro lado, la carbapenemasa VIM-24 se identificó únicamente en dos aislamientos de *Providencia rettgeri* y al igual que VIM-2, no forma parte del resistoma accesorio de las demás especies de enterobacterias. Con respecto a las carbapenemasas tipo OXA, se observaron con baja frecuencia entre los aislamientos de *Providencia spp*: OXA-1 (n=3), OXA-2 (n=1) y OXA-10 (n=6) mientras que la más prevalente entre las demás especies del conjunto de datos utilizado corresponde a OXA-1 (n=114, 22%), este grupo de betalactamasas confiere una susceptibilidad reducida a cefepime según informes en enterobacterias (Torres *et al.*, 2016).

Cabe mencionar que se identificaron otros elementos de resistencia en *Providencia spp.* que inactivan la acción de otros antibióticos, como: macrólidos [EreA2 (n=32), *mphA* (n=170), *mphE* (n=11)], rifamicinas [*arr-2* (n=21), *arr-3* (n=13), *arr-4* (n=1)], fosfomicina [FosA2 (n=4), FosA3 (n=9), FosA5 (n=71)], cloranfenicol [*catB3* (n=53), *catI* (n=58), *catII* from *E. Coli K-12* (n=31), *catIII* (n=30)], antibióticos nucleósidos [SAT-2 (n=1)] y una proteína involucrada en la resistencia a bleomicina [BRP (MLB) (n=40)] que se co-expresa con metalobetalactamasas al estar controlada por la misma región promotora (Laurent *et al.*, 2012), en nuestro conjunto de datos se observaron 26 aislamientos portadores de la metalobetalactamasa NDM-1 de *Providencia rettgeri*, lo que probablemente indica que la proteína BRP se co-expresa con NDM-1.

	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella aerogenes</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus cloacae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Providencia spp</i>	Mecanismo de resistencia	AMK	CIP	CEFALOSPORINAS	CARBAPENÉMICOS	STX	TET	TGC	COL	OTROS
AAC(2'')-Ia							16	IA									
AAC(3)-Ile	9		68	2		1	15	IA									
AAC(6'')-Ian				1			19	IA									
AAC(6'')-Ib7	35		15	4	1		1	IA									
AAC(6'')-Ib-cr	27		81			1	3	IA									
AAC(6'')-II	4			1			5	IA									
aadA	37		49	4	4	1	11	IA									
aadA16	1		1				10	IA									
aadA14							1	IA									
aadA2	47		30	4	3	1	2	IA									
ANT(2'')-Ia	4		1	2	1		5	IA									
ANT(3'')-IIa	8		1	2	1		5	IA									
APH(3'')-Ia	18		33	4	2	1	12	IA									
APH(3'')-Ib	43	2	160	9	2		5	IA									
APH(3'')-VI	6		2		1		5	IA									
APH(3'')-VIa	1						3	IA									
APH(6)-Id	44	2	152	9	2	1	5	IA									
arr-2	14		1	1	2		3	IA									
arr-3	6		3	1			3	IA									
arr-4							1	IA									
BRP(MBL)	5		6	1	2		26	IA									
catB3	23	1	25	2		1	1	IA									
catI	23		30	2	1		2	IA									
catII from Escherichia coli K-12	4		8	4			15	IA									
catIII			1	1			28	IA									
CARB-16							1	IA									
CTX-M-12				1			13	IA									
CTX-M-15	47		112	7	1		3	IA									
DHA-17	1		1				1	IA									
EreA2	6			1			23	IA									
FosA2				3			1	IA									
FosA3							9	IA									
FosA5	16	40		4		2	9	IA									
mphA	35	1	126	5		1	3	IA									
mphE	6		1		2		2	IA									
NDM-1	16		6	4	2	1	29	IA									
OXA-1	20	1	87	2		1	3	IA									
OXA-2			4	1			1	IA									
OXA-10	4				2		6	IA									
PER-4							1	IA									
PER-7							1	IA									
SAT-2	5		2	1	4	1	15	IA									
TEM-1	56	2	129	11	2	1	17	IA									
VIM-2							3	IA									
VIM-24							2	IA									

Figura 3-6. Elementos de resistencia pertenecientes al mecanismo de inactivación antibiótica del resistoma accesorio de *Providencia spp.*

En donde: verde indica presencia del gen con el número de aislamientos que lo poseen y gris indica ausencia. El azul señala el antibiótico al que genera resistencia Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem; IA, Inactivación antibiótica

Con respecto al mecanismo de alteración en sitio blanco del antibiótico se pudieron identificar elementos que intervienen en la resistencia a fluoroquinolonas, sulfonamidas y diaminopirimidinas (figura 3-7).

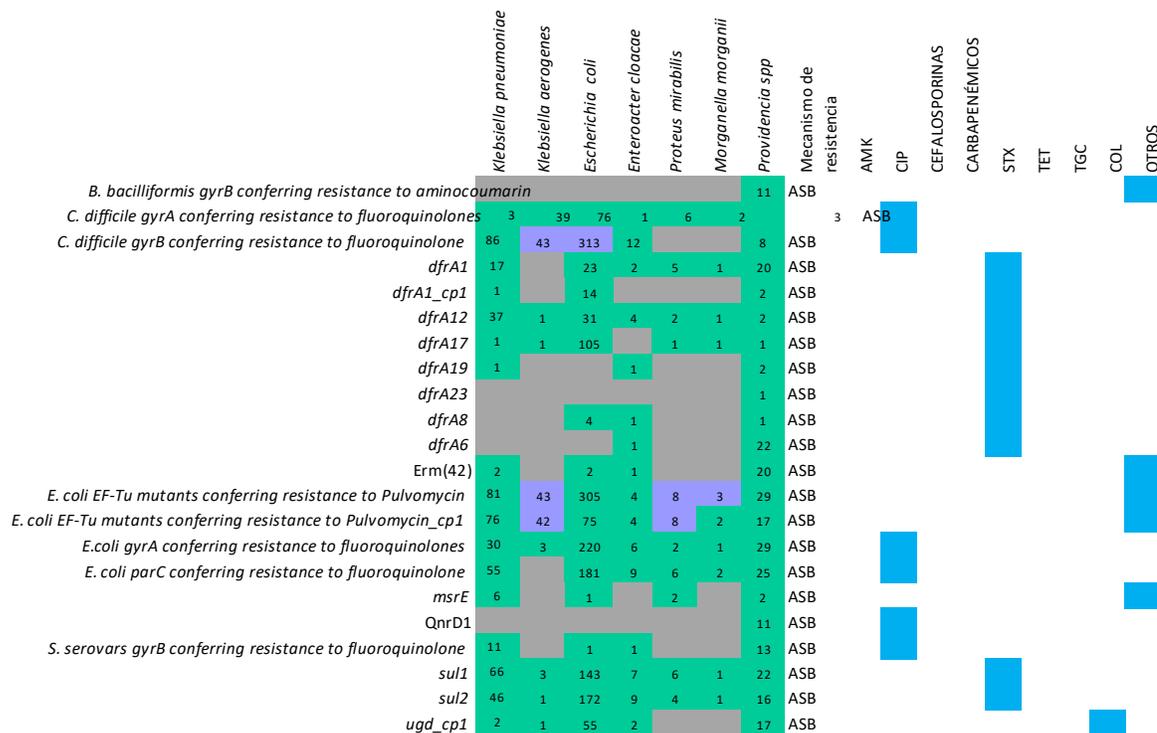


Figura 3-7. Elementos de resistencia pertenecientes al mecanismo de alteración del sitio blanco del resistoma accesorio de *Providencia spp*. En donde el color verde indica presencia del gen con el número de aislamientos que lo poseen, el morado que forma parte del resistoma central de esa especie y gris indica ausencia. El azul señala el antibiótico al que genera resistencia. Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem; ASB, Alteración del sitio blanco.

En cuanto a las fluoroquinolonas se observaron elementos de resistencia con mutaciones puntuales en los genes *gyrA* identificados por primera vez en los genomas de *Escherichia Coli* (Mohamed *et al.*, 2015) y *Clostridioides difficile* (Micheál *et al.*, 2015), *gyrB* identificados por primera vez en los genomas de *Salmonella typhi* (Guthu *et al.*, 2016) y *Clostridioides difficile* (Micheál *et al.*, 2015) y *parC* identificado por primera vez en el genoma de *Escherichia Coli* (Mohamed *et al.*, 2015); además de la presencia de QnrD1 (n=1), un elemento localizado en plásmidos e identificado por primera vez en el genoma

de *Salmonella typhi* (Cavaco *et al.*, 2009). Los genes con estas mutaciones que generan resistencia a las fluoroquinolonas, más frecuentes entre los aislamientos de *Providencia spp.*, corresponden al gen *gyrA* (91%, n=29), seguido de *parC* (78%, n=25), las cuales se encuentran distribuidas con frecuencias variables entre los demás enterobacteriales (Ver figura 3-7), excepto en los aislamientos de *Klebsiella aerogenes* en la que el gen *parC* mutado no se presentó en ningún aislamiento. El gen *gyrB* con mutaciones que confieren resistencia a fluoroquinolonas, se presentó con una baja frecuencia entre los aislamientos de *Providencia spp.* (25%, n=8), mientras que tuvo una alta frecuencia en *Escherichia Coli* (n=98%, n=313), *Klebsiella pneumoniae* (89%, n=86), *Enterobacter cloacae* (86%, n=12) e incluso en la totalidad de los aislamientos de *Klebsiella aerogenes* (100%, n=43). Adicionalmente se encontró que el gen que codifica la proteína QnrD1 estuvo presente en 11 aislamientos de *Providencia spp.*, gen plasmídico a diferencia de los otros elementos mencionados en este segmento, cuya localización es cromosomal según reportes previos en *Providencia rettgeri* (Olaitan *et al.*, 2016; Mbelle *et al.*, 2019). Un estudio en enterobacterias sugiere que mutaciones individuales en *gyrA* o *parC* no contribuyen en la resistencia a fluoroquinolonas, ya que los aislamientos que presentaron este comportamiento tenían MICs ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$; por lo contrario mutaciones a nivel de estos dos elementos de resistencia unidas a la presencia de genes de resistencia mediados por plásmidos (PMQR) como QnrD1, confieren niveles altos de resistencia a ciprofloxacina (Kotb *et al.*, 2019), lo que explicaría que los aislamientos de *Providencia rettgeri* analizados tengan un fenotipo resistente con MICs muy altos (>128 $\mu\text{g/mL}$), ya que se encontró en un 75% de los aislamientos QnrD1 y mutaciones a nivel de *gyrA*, *gyrB* y *parC*.

Los elementos de resistencia que influyen en la acción del trimetoprim/sulfametoxazol corresponden a proteínas modificadores de la enzima dihidrofolato reductasa (*dfrA*), de las que se conocen alrededor de 30 variantes que usualmente están asociadas a integrones localizados en plásmidos (Brolund *et al.*, 2010); y a genes que codifican formas de dihidropteroato sintasa (*su*), normalmente ubicados en integrones de clase 1 como *su1* y en pequeños plásmidos no conjugativos como *su2* (Antunes *et al.*, 2005). Los resultados indican la presencia de 7 variantes de *dfrA* (*dfrA1*, *dfrA12*, *dfrA17*, *dfrA19*, *dfrA23*, *dfrA8* y *dfrA6*) y una copia de *dfrA1*, siendo las más frecuentes *dfrA6* (58%, n=22) y *dfrA1* (63%, n=20) entre los aislamientos de *Providencia spp.*; y las más ampliamente distribuidas entre las diferentes especies de enterobacteriales las variantes *dfrA12* (15%, n=78), *dfrA17* (21%, n=110). Por otro lado, los genes *su1* y *su2*, se encontraron distribuidos entre todas las

especies de enterobacteriales con frecuencias variables, presentes desde en un único aislamiento en *Morganella morganii* hasta en 143 aislamientos de *Escherichia coli* con respecto a *sul1* y en 172 aislamientos de *Escherichia coli* con respecto a *sul2* (ver figura 3-7), mientras que en los aislamientos *Providencia spp.* se encontraron en el 58% (n=22) y 50%(n=16) de los aislamientos, respectivamente. Es de destacar que los aislamientos colombianos de *Providencia rettgeri* mostraron valores altos de MIC (> 128/640 µg/mL) para este antibiótico, posiblemente debidos a la co-ocurrencia de los genes *sul* y *drf* detectada en estos asilamientos (Domínguez *et al.*, 2019).

Adicionalmente se identificaron 6 elementos de resistencia asociados a modificaciones en el sitio blanco de otros grupos de antibióticos como macrólidos, estreptogramina, lincosamidas, aminocumarinas y elfamicina, con frecuencias variables entre los aislamientos de *Providencia spp.* y las demás enterobacteriales (ver figura 3-7). De estos el elemento de resistencia observado mayor frecuencia entre los aislamientos correspondió a una mutación del gen *EF-Tu* que confiere resistencia a Pulvomycin (n=473, 91%).

Por otra parte, fueron identificados un total de 22 elementos que forman parte de las bombas de eflujo en el resistoma accesorio de *Providencia spp.*, de los cuales 3 corresponden a copias de *adeF*, *TolC* y *E. Coli soxS with mutation conferring antibiotic resistance* (Ver figura 3-8). Por otro lado, se puede notar que el gen *acrB*, componente importante de la bomba de expulsión a múltiples fármacos AcrA-AcrB-TolC, está presente únicamente en un aislamiento de *Providencia spp*, aunque se observa en la totalidad de los aislamientos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes* y *Morganella morganii*. Entre estos elementos de resistencia se hallaron 8 relacionados con bombas de eflujo de expulsión de tetraciclina (2 copias del gen *tetR*), siendo el más frecuente el represor *tetR* en los aislamientos de *Providencia spp* (91%), al igual que en las otras especies de enterobacteriales (58%). Los resultados fenotípicos demostraron una alta resistencia a tetraciclina en todos los aislamientos colombianos de *Providencia rettgeri*, lo que concuerda con la resistencia intrínseca reportada para este antibiótico en la tribu *Proteeae* (Mohr O'hara *et al.*, 2000), la cual puede ser explicada por este grupo importante de bombas de eflujo.

Por último, nuestros resultados señalan que una copia de la porina OmpK37 se observa en 23 (78%) de los aislamientos de *Providencia spp* estudiados y en la totalidad de los

aislamientos correspondientes a *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes* y *Morganella morganii*.

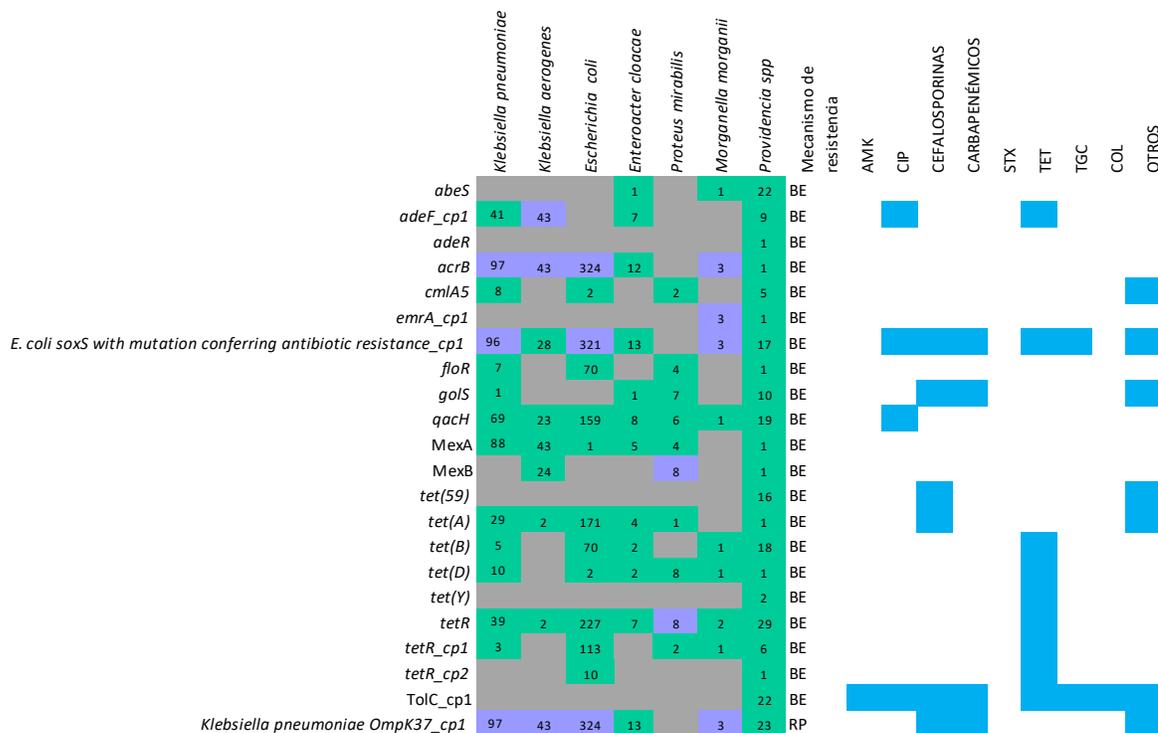


Figura 3-8. Elementos de resistencia pertenecientes a bombas de eflujo del resistoma accesorio de *Providencia spp*.

En donde: verde indica presencia del gen con el número de aislamientos que lo poseen el morado que forma parte del resistoma central de esa especie y gris indica ausencia. El azul señala el antibiótico al que genera resistencia. Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem; BE, Bombas de eflujo.

Otros elementos genómicos de resistencia no presentes en los genomas de los aislamientos de *Providencia spp*. analizados (Anexo B, tabla 2), se identificaron en algunos de los genomas de las otras especies de enterobacteriales con alta frecuencia, las cuales son importantes para los modelos de predicción de la resistencia a antibióticos de estas otras especies, ya que los modelos generados no solo tienen la capacidad de predecir la resistencia de *Providencia rettgeri* sino también de las demás especies de enterobacterias

que forman parte del conjunto de datos, al aprender de esas características encontradas en sus genomas.

3.4 Construcción de los modelos de predicción a antibióticos

3.4.1 Construcción de los perfiles alélicos de los elementos de resistencia a antibióticos

Como se mencionó en el apartado 2.4.1, se generaron perfiles alélicos de las secuencias de proteínas de los elementos de resistencia a antibióticos identificados, ya que estudios previos de la predicción de la resistencia a antibióticos han mencionado que considerar estas variaciones mejora notablemente el desempeño de los modelos, de la misma forma que han permitido descubrir mutaciones nuevas que no han sido reportadas previamente (Yang *et al.*, 2018; Niehaus., 2014; Eyre *et al.*, 2017), sin embargo, también pueden detectarse variaciones que no tengan relevancia en la resistencia (Nguyen *et al.*, 2018). Por ello, se generaron perfiles alélicos con porcentajes de agrupación al 95%, 97% y 100% de identidad, ya que agrupar a estos porcentajes permitirá ver si hay mutaciones q sean irrelevantes o importantes en el momento de la predicción de la resistencia.

Una vez generados los perfiles alélicos con agrupaciones al 95%, 97% y 100% de los 532 genes de resistencia a antibióticos identificados entre las 521 enterobacterias recolectadas, se pudo observar que el número máximo de alelos con la agrupación al 100% de identidad es de 388 (gen de la porina *Klebsiella pneumoniae* OmpK37) con una media de alelos por gen de 18; y que como era de esperarse el número de alelos disminuye notablemente en la agrupación de los genes al 97% (120 alelos, media 5 alelos/gen), y un poco más cuando se agrupan al 95% (99 alelos , media 4 alelos/gen) (Anexo B, tabla 2).

Los resultados indican que el gen de la porina *Klebsiella pneumoniae* OmpK37 presentó el mayor número de alelos en todas las agrupaciones, posiblemente porque la estructura secundaria de esta proteína presenta 8 bucles con secuencias altamente variables (Doménech-Sánchez *et al.*, 1999); seguido del regulador que interviene en la modificación

del lípido A, *ugd* (*pmrE*) y los componentes de la bomba de eflujo MdtABC (*mdtA*, *mdtB* y *mdtC*). En la tabla 3-4, se indica el número de alelos según el porcentaje de agrupación de estos elementos mencionados. En el anexo B, tabla 2, se indica el número de alelos por agrupación de los demás genes.

Elemento de resistencia	Número de alelos según el porcentaje de agrupación		
	100%	97%	95%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> OmpK37	388	120	99
<i>ugd</i>	149	36	29
<i>mdtA</i>	120	13	12
<i>mdtB</i>	120	11	8
<i>mdtC</i>	119	11	7

Tabla 3-3. Número de alelos según el porcentaje de agrupación de los elementos de resistencia con más variaciones.

3.4.2 Modelos de predicción de la resistencia a antibióticos

Se implementaron modelos de predicción de la resistencia a 10 antibióticos ampliamente utilizados en el ámbito hospitalario, mediante Regresión logística, *Support Vector Machine* y *Random Forest*, utilizando además tres métodos de selección de características: regularización *lasso*, eliminación recursiva de características con validación cruzada (RFECV) y *Feature Importance*. Se hizo un ajuste de los hiperparámetros para cada método, dando un total de 24 modelos por antibiótico a evaluar. Los hiperparámetros para cada uno de los modelos obtenidos tras aplicar dichas metodologías se pueden observar en el Anexo B, tabla 4.

En la figura 3-9, se indican los resultados del desempeño de los modelos para amikacina, en términos de precisión, sensibilidad (*recall*), *F1 score* y exactitud (*accuracy*). Con respecto a la exactitud se pudo observar que el desempeño de los modelos osciló entre el

80% (IC 95% ± 9) y 89% (IC 95% ± 7), correspondiendo este último a regresión logística utilizando RFECV como método de selección de características y los alelos de los elementos de resistencia agrupados por identidad de secuencia al 100% como características de entrada.

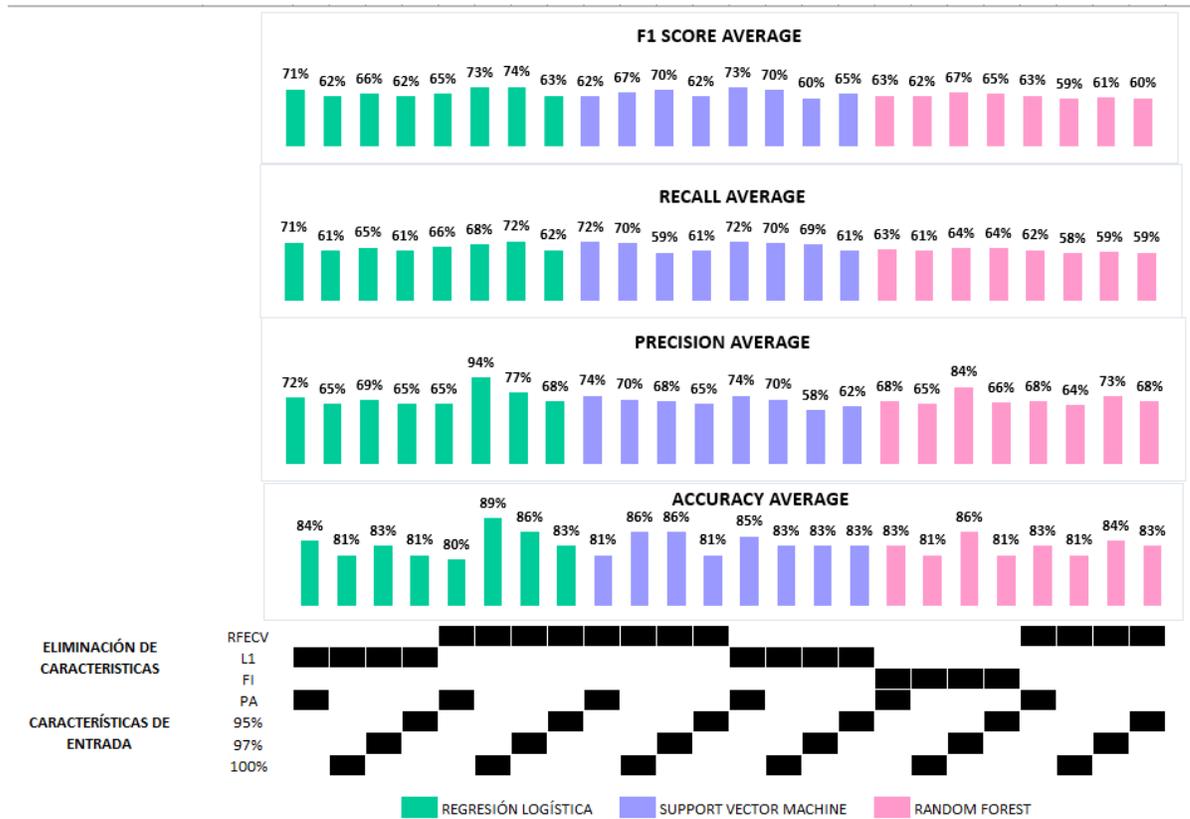


Figura 3-9. Resultados de la predicción de resistencia a amikacina.

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; L1, Regularización *lasso*; FI, Feature Importance, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95%, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97%, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100%, características de entrada agrupadas al 100% de identidad.

Los porcentajes de sensibilidad (*recall*), precisión y *F1 score* son del 68% (IC 95% ± 10), 94% (IC 95% ± 5) y 73% (IC 95% ± 9), respectivamente. Esto se debe a que, a pesar de realizar una excelente predicción del fenotipo sensible a amikacina, para el fenotipo resistente fue deficiente, como se evidencia en la matriz de confusión (figura 3-10), en la que se puede observar que los 67 aislamientos sensibles fueron predichos correctamente

y que únicamente 5 aislamientos resistentes fueron clasificados correctamente. Esta pobre predicción del fenotipo resistente se debe principalmente a que el conjunto de datos utilizado tenía un desbalance de clases con un porcentaje muy alto de aislamientos sensibles (83%) con respecto a los resistentes (17%).

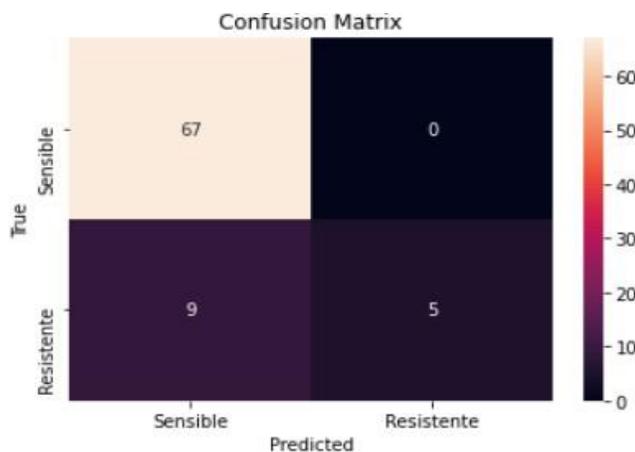


Figura 3-10. Matriz de confusión del mejor modelo de predicción obtenido para amikacina

Además, como se mencionó anteriormente, los elementos asociados a la resistencia a aminoglucósidos, identificados en este estudio se encuentran distribuidos de forma muy variable entre los aislamientos sensibles y resistentes de las diferentes especies de enterobacterias. La presencia de una enzima modificadora de aminoglucósidos (AME) no necesariamente significa que vaya a generar resistencia, por ejemplo, en estudios realizados con aislamientos de *Enterobacter cloacae*, se observó que 58 de estos aislamientos albergaban el gen *aac(6')-Ib*, pero 49 de ellos resultaban ser sensibles a amikacina (Kim *et al.*, 2011). Un evento como este dificulta a los modelos captar la verdadera relación entre la presencia o ausencia de un gen y su fenotipo.

Con respecto a la ciprofloxacina se observó también un desbalance entre clases, aunque mucho menor que el observado para amikacina, en donde el 64% correspondían a aislamientos resistentes y el 36% a aislamientos sensibles. Se pudo observar que los modelos implementados para la predicción de la resistencia a ciprofloxacina tuvieron una exactitud que osciló entre el 88% (IC 95% \pm 7) y 93% (IC 95% \pm 5) (figura 3-11). Este último

porcentaje se obtuvo en 4 modelos. En la tabla 3-4, se señalan estos modelos con su respectiva metodología.

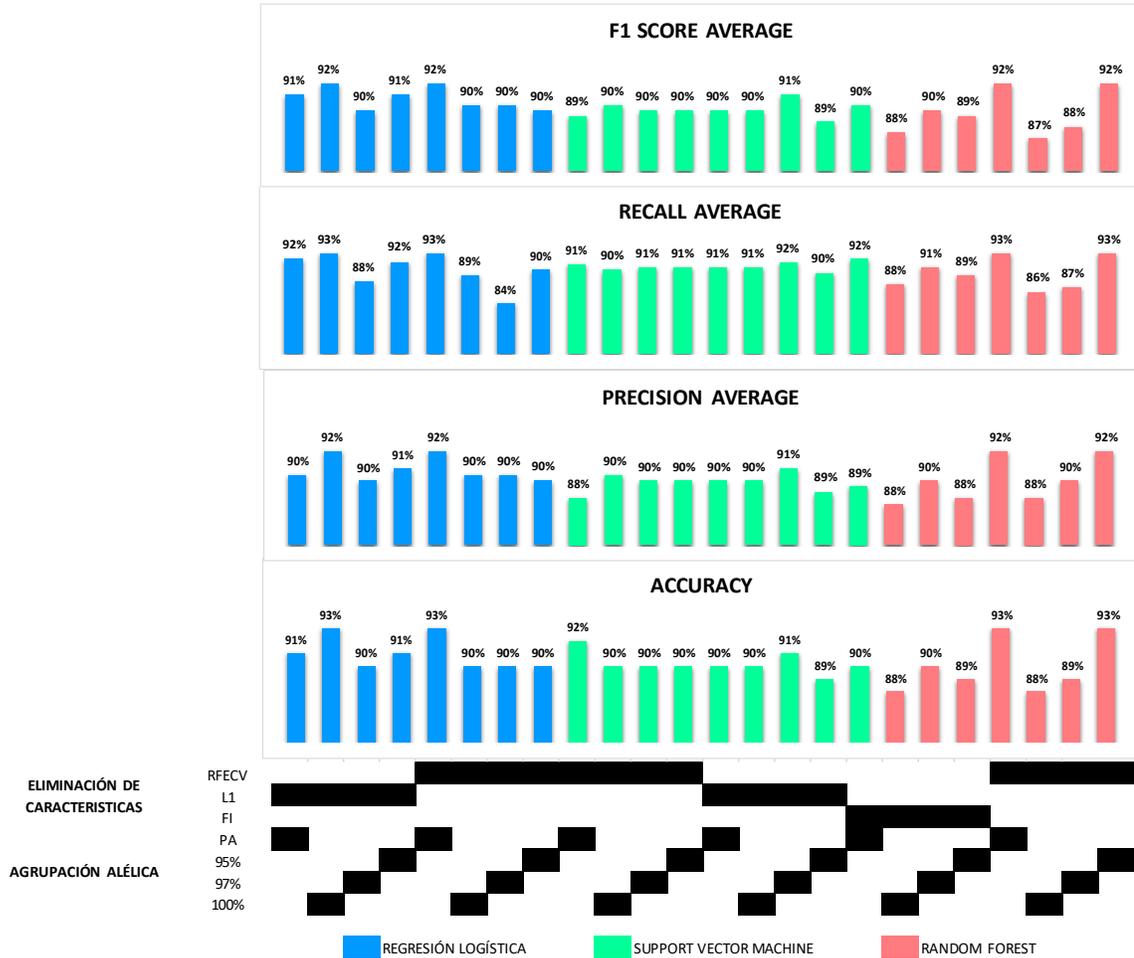


Figura 3-11. Resultados de la predicción de la resistencia a ciprofloxacina.
Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; L1, Regularización *lasso*; FI, Feature Importance, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95%, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97%, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100%, características de entrada agrupadas al 100% de identidad.

Modelo	Método	Características de entrada	Eliminación de características	Accuracy (Exactitud)	Sensibilidad (Recall)	Precisión	F1 score
1	RL	100%	L1	93%	93%	92%	92%
2	RL	PA	RFECV	93%	93%	92%	92%
3	RF	PA	RFECV	93%	93%	92%	92%
4	RF	95%	RFECV	93%	93%	92%	92%

Tabla 3-4. Desempeño de los mejores modelos de predicción de resistencia para ciprofloxacina.

Abreviaturas: RL, Regresión logística, RF, *Random Forest*; RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; L1, Regularización *lasso*; PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95%, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 100%, características de entrada agrupadas al 100% de identidad.

A pesar de que estos 4 modelos presentan exactamente el mismo desempeño con respecto a la exactitud (*accuracy*), sensibilidad (*recall*), precisión y *F1 score* (Tabla 3-5), la matriz de confusión muestra que los modelos 2 y 3 (Figura 3-12, a) que utilizaron como características de entrada los elementos de resistencia sin considerar variaciones entre sus secuencias, predicen 55 aislamientos correctamente, mientras que aquellos que consideran las variaciones entre las secuencias de los elementos de resistencia, modelos 1 y 4, predicen la resistencia de 57 aislamientos correctamente (Figura 3-12, b).

Dado que clínicamente es más importante obtener un método que prediga correctamente la resistencia, ya que se disminuye la posibilidad de tratar una infección con un antibiótico inapropiado y propiciar la resistencia, se podrían considerar a los modelos 1 y 4 (Tabla 3-4) como los mejores para predecir la resistencia a ciprofloxacina.

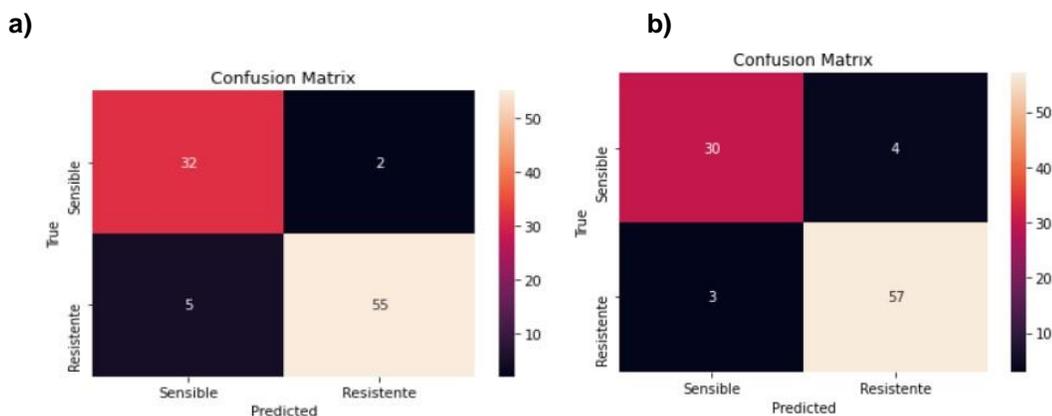


Figura 3-12. Matriz de confusión de los mejores modelos de predicción obtenidos para ciprofloxacina. En donde, a) hace referencia a los modelos 2 y 3 de la tabla 3-5 y b) a los modelos 1 y 4 de la tabla 3-5.

En este caso el desbalance de clases no afectó el desempeño de los modelos y en general permitió realizar muy buenas predicciones, además que los mecanismos de resistencia a fluoroquinolonas han sido ampliamente caracterizados y establecidos en enterobacterias (Osei Sekyere & Amoako, 2017). Por otro lado, estos resultados sugieren que considerar las variaciones en las secuencias de los elementos de resistencia mejora la predicción del fenotipo resistente (modelos 1 y 4), que cuando no se consideran estas variaciones (modelos 2 y 3).

En cuanto a trimetoprim/sulfametoxazol se presentó el mismo desbalance de clases observado para ciprofloxacina. Los resultados de los modelos de predicción se indican en la figura 3-13, en donde se aprecia que la exactitud varía entre el 81% (IC 95% \pm 9) y 90% (IC 95% \pm 7). Este último resultado de exactitud se obtuvo usando *Support Vector Machine*, empleando como características de entrada los alelos producidos por los agrupamientos al 95% o 97% de identidad de las secuencias y como método de selección de características regularización *lasso*, con el cual también se obtuvo el mejor desempeño en términos de sensibilidad (*recall*) 90% (IC 95% \pm 7), precisión 89% (IC 95% \pm 7) y *F1 score* 90% (IC 95% \pm 7). La razón para que estos modelos obtenidos con alelos producto del agrupamiento al 97% o al 95% presenten exactamente el mismo desempeño, es que las mismas características fueron seleccionadas como importantes en los dos modelos, debido a que no existió una diferencia significativa entre los alelos generados entre estos dos porcentajes de agrupación.

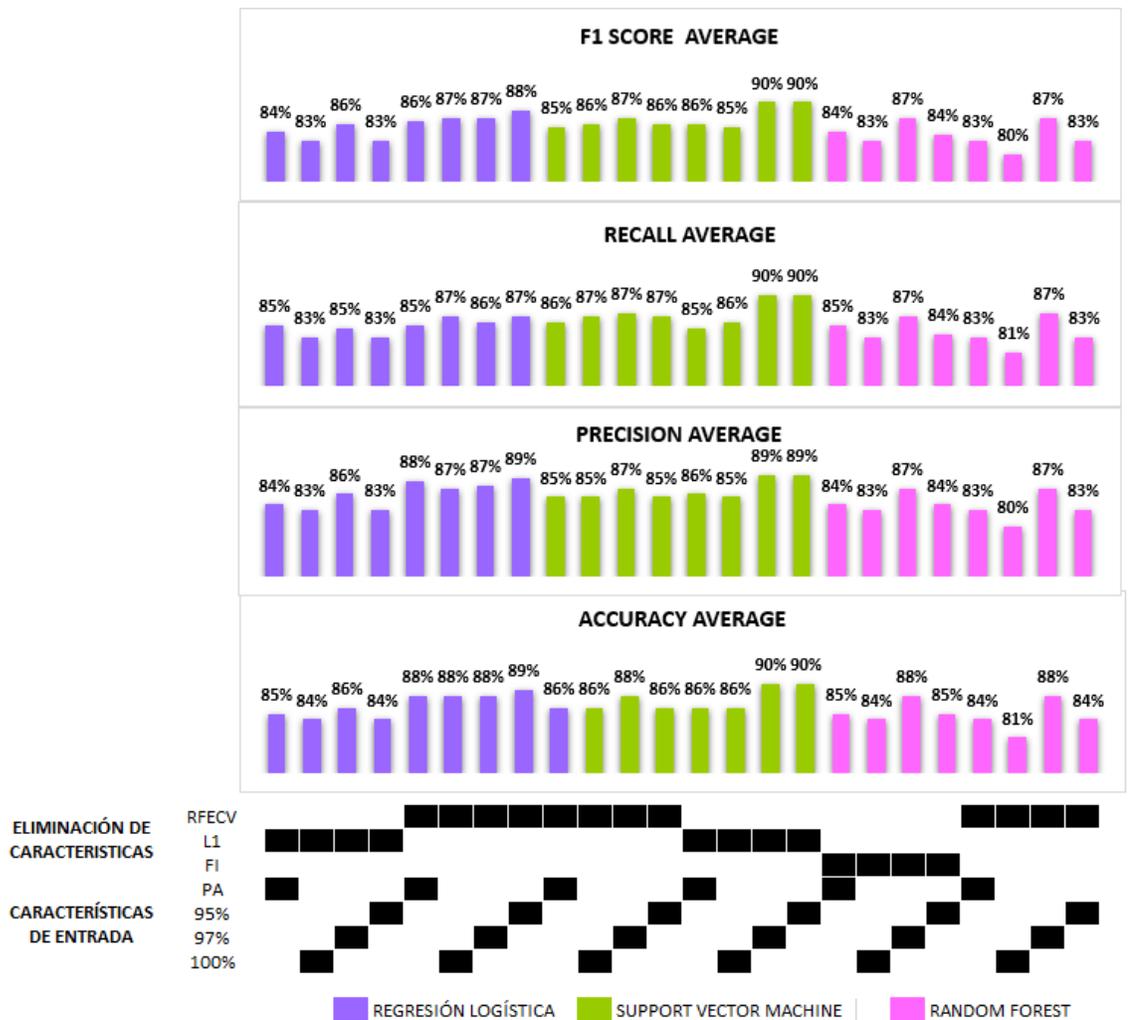


Figura 3-13. Resultados de la predicción de resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol.
 Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; L1, Regularización *lasso*; FI, Feature Importance, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95%, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97%, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100%, características de entrada agrupadas al 100% de identidad.

La matriz de confusión (Figura 3-14) indica que la exactitud (*accuracy*) y sensibilidad (*recall*) del 90% (IC 95% ± 7) obtenidas, se debe a que, de los 81 aislamientos utilizados como prueba para evaluar el desempeño de los modelos, se clasificaron erróneamente 8 aislamientos (5 resistentes y 3 sensibles), lo cual sugiere que se realiza una buena predicción tanto de los aislamientos resistentes como sensibles.



Figura 3-14. Matriz de confusión de los mejores modelos de predicción obtenidos para trimetoprim/sulfametoxazol.

Así como sucedió para ciprofloxacina, para este antibiótico el desbalance de las clases tampoco influyó en la capacidad de obtener un buen desempeño. En general, se puede decir que los métodos lineales (Regresión logística y *Support Vector Machine*) tuvieron ligeramente una mejor capacidad de predicción en comparación con *Random Forest* (Figura 3-13).

Con respecto al desempeño de los modelos de predicción de la resistencia a tetraciclina obtenidos utilizando Regresión Logística, *Support Vector Machine* y *Random Forest* (Figura 3-15), se puede observar que los resultados más bajos se obtuvieron cuando no se consideraron las variaciones entre las secuencias de cada gen asociado identificado como elemento genómico de resistencia, con valores de exactitud que oscilaron entre 79% (IC 95% \pm 9) y 83% (IC 95% \pm 9). El desempeño mejoró significativamente cuando se consideraron estas variaciones, presentando porcentajes de exactitud entre el 86% (IC 95% \pm 8) y 93% (IC 95% \pm 6). Este último porcentaje se obtuvo con *Support Vector Machine*, utilizando RFECV como método de selección de características y cualquiera de las variaciones de agrupamiento de las secuencias de cada gen: 100%, 97% y 95%, lo que indica que los modelos tienen un buen desempeño independientemente del porcentaje de agrupación de los elementos de resistencia y, por lo tanto, muchas de las variaciones de en las secuencias de los genes de resistencia fueron irrelevantes.

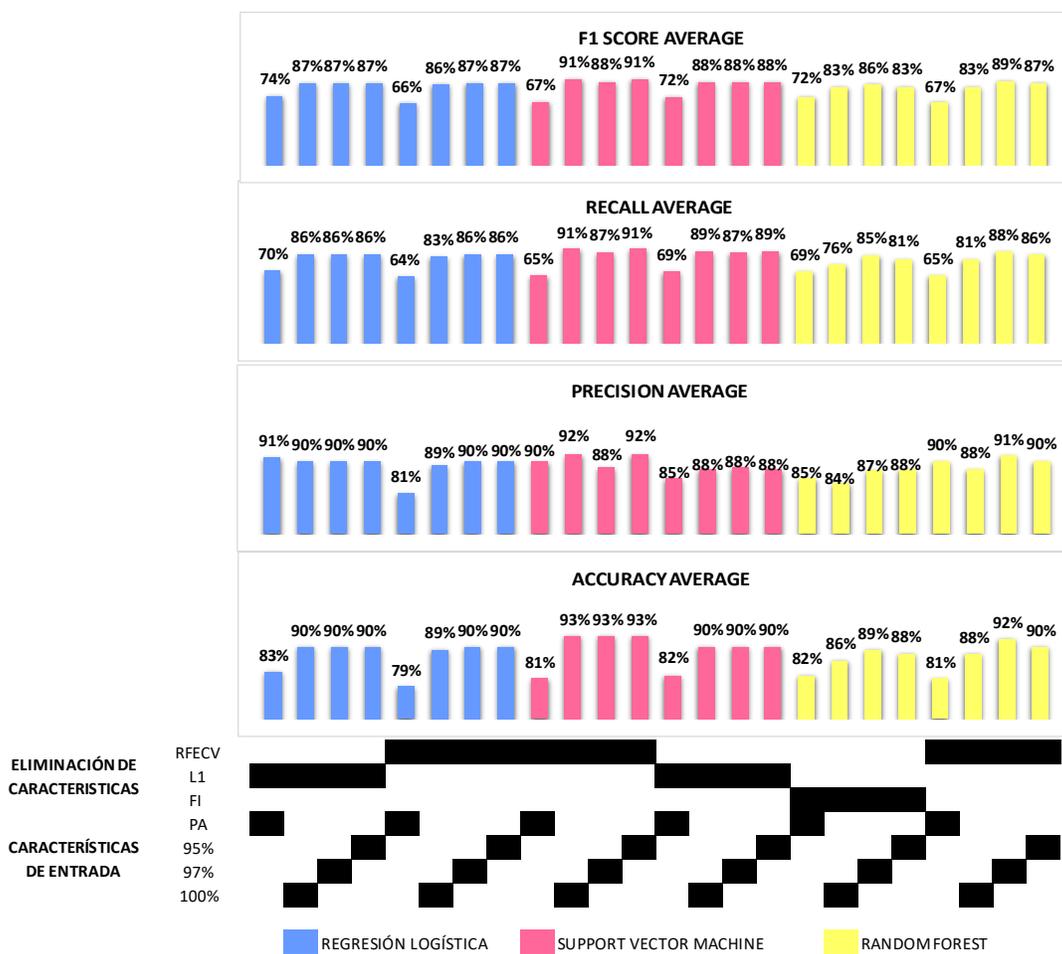


Figura 3-15. Resultados de la predicción de resistencia a tetraciclina.

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; L1, Regularización *lasso*; FI, Feature Importance, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95%, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97%, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100%, características de entrada agrupadas al 100% de identidad.

La matriz de confusión (figura 3-16), indica que a pesar de presentarse un desbalance de clases para este antibiótico (73% aislamientos resistentes y 23% sensibles), fue posible realizar una buena predicción tanto para la clase resistente como la sensible, con una sensibilidad (*recall*) promedio del 91% (IC 95% ± 7), precisión 92% (IC 95% ± 6) y F1 score, 91% (IC 95% ± 7). Las características seleccionadas como importantes cuando se utilizan los alelos obtenidos por agrupamiento de los genes al 95% y 97% de identidad, son similares a las seleccionadas al 100%, eso explicaría que las variaciones en las secuencias

de proteínas de los elementos de resistencia al 100% no fueron relevantes y, por lo tanto, se obtenga el mismo desempeño.

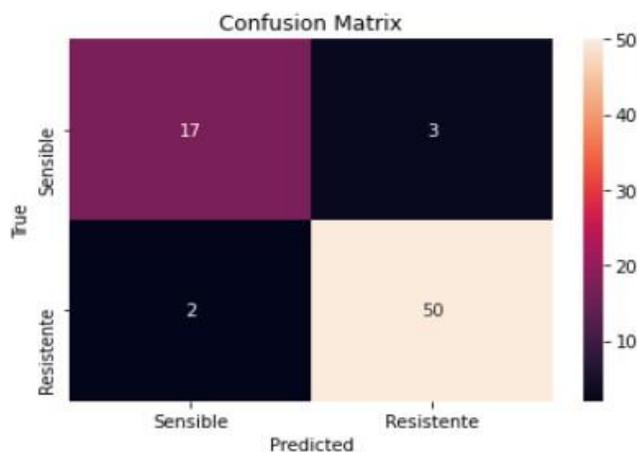


Figura 3-16. Matriz de confusión de los mejores modelos de predicción obtenidos para tetraciclina.

Con respecto al desempeño de los modelos de predicción de la resistencia a tigeciclina se observa un comportamiento similar al presentado para tetraciclina, en donde los porcentajes de exactitud más bajos se obtienen cuando se utilizan como características de entrada los elementos de resistencia sin considerar las variaciones en las secuencias, con valores entre el 53% (IC 95% \pm 15) y 63% (IC 95% \pm 14). Por otro lado, el mejor desempeño corresponde a una exactitud (*accuracy*) del 81% (IC 95% \pm 12), sensibilidad (*recall*) del 81% (IC 95% \pm 12), precisión del 83% (IC 95% \pm 12) y *F1 score* de 81% (IC 95% \pm 12), el cual se presentó en 14 de los 24 modelos generados para este antibiótico (figura 3-17). Por lo tanto, no existe una diferencia significativa en el desempeño con respecto a la aplicación del algoritmo de predicción, método de selección de características y agrupación de alelos como características de entrada, la cual podría explicarse por el hecho de que estos 14 modelos seleccionaron las mismas características como importantes.

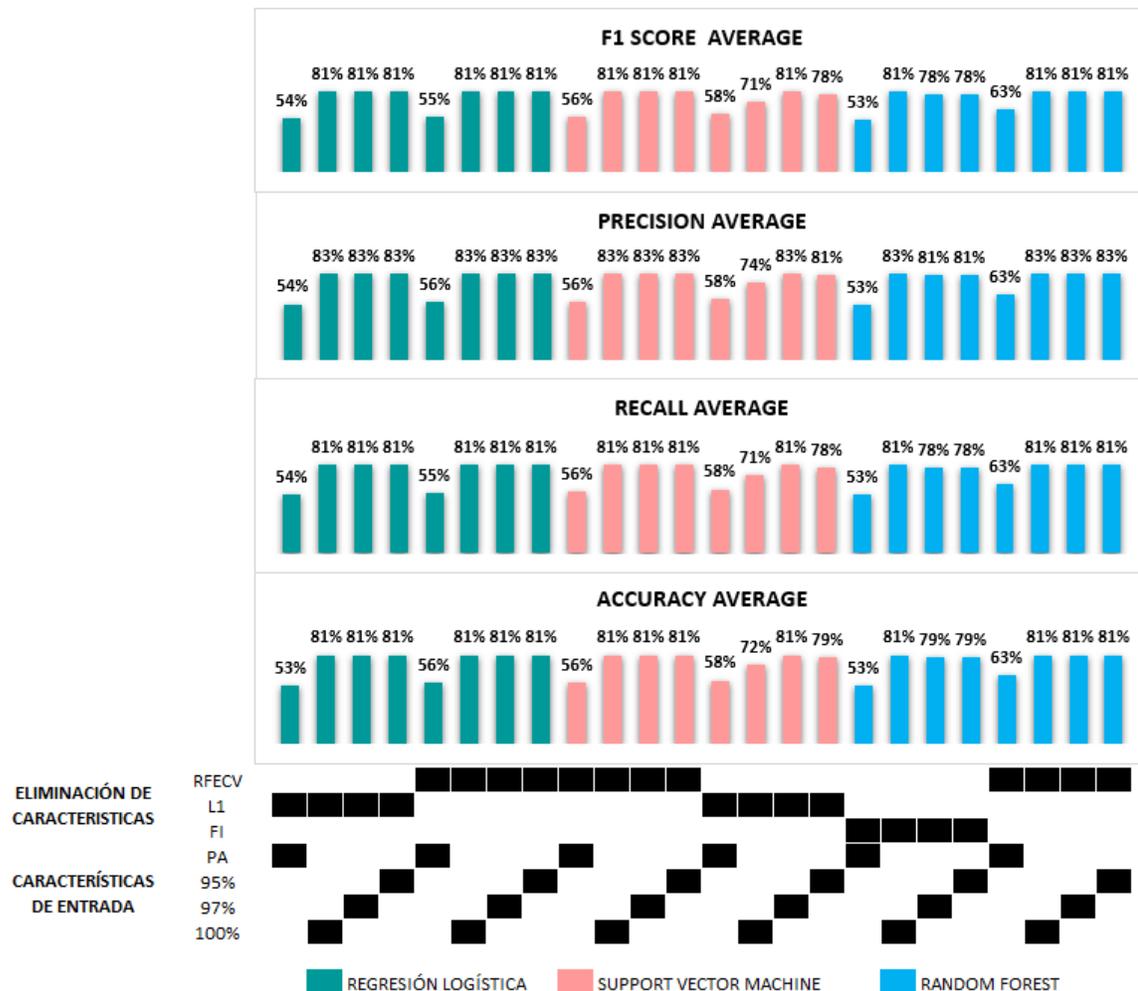


Figura 3-17. Resultados de la predicción de resistencia a tigeclina.

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; L1, Regularización *lasso*; FI, Feature Importance, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácidos; 95%, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97%, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100%, características de entrada agrupadas al 100% de identidad.

Los resultados de los mejores modelos de predicción de resistencia a la tigeclina muestran para todos ellos que se genera la misma matriz de confusión (figura 3-18), en donde se observa que se clasifican correctamente 21 de 23 aislamientos resistentes y 14 de 20 aislamientos sensibles, atribuyéndole una sensibilidad (*recall*) del 81% (IC 95% ± 12) al modelo. A pesar de que la tigeclina fue uno de los antibióticos que tenía las clases más balanceadas, para la clase sensible se vio una predicción regular, debido

probablemente a que los mecanismos de resistencia a este antibiótico no han sido muy bien caracterizados en enterobacterias (Ozkaya-Parlakay *et al.*, 2020; Peterson, 2008), y que al utilizar únicamente elementos de resistencia conocidos como características de entrada, se limita la capacidad de los modelos de captar otros posibles elementos genómicos de resistencia, además de que el número de aislamientos disponibles para generar estos modelos fue bajo ($n=215$). Por otro lado, a diferencia de los demás antibióticos, el CLSI no ha establecido puntos de corte para tigeciclina, únicamente existen puntos de corte establecidos por EUCAST. Por lo tanto, la ausencia de un consenso sobre el punto de corte para tigeciclina, dificulta una adecuada categorización del fenotipo de resistencia de los aislamientos y, en consecuencia, esto puede afectar el desempeño de los modelos.

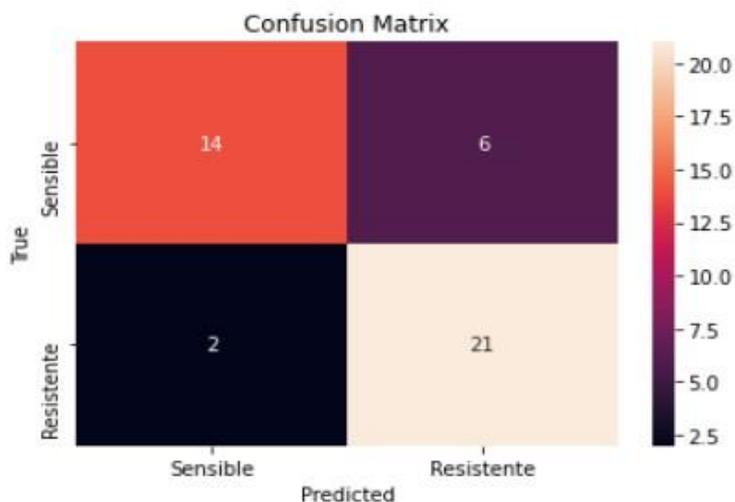


Figura 3-18. Matriz de confusión de los mejores modelos de predicción obtenidos para tigeciclina

Con respecto a colistina, los porcentajes más bajos de exactitud (*accuracy*) para la predicción de la resistencia se observa cuando no se consideran las variaciones en las secuencias de los elementos de resistencia (figura 3-19), tal como se observó para tetraciclina y tigeciclina. Por otro lado, el desempeño para los demás modelos varía notablemente entre los diferentes métodos aplicados, con porcentajes de exactitud entre 76% (IC 95% \pm 12) y 93% (IC 95% \pm 8). Este último se obtuvo mediante SVM, aplicando RFECV como método de selección de características y los elementos genómicos de resistencia agrupados al 95% de identidad de secuencia como características de entrada,

el cual también presentó el mejor porcentaje de sensibilidad (*recall*) 92% (IC 95% ± 8), precisión 93% (IC 95% ± 8) y por lo tanto el mejor F1 score 92% (IC 95% ± 8).

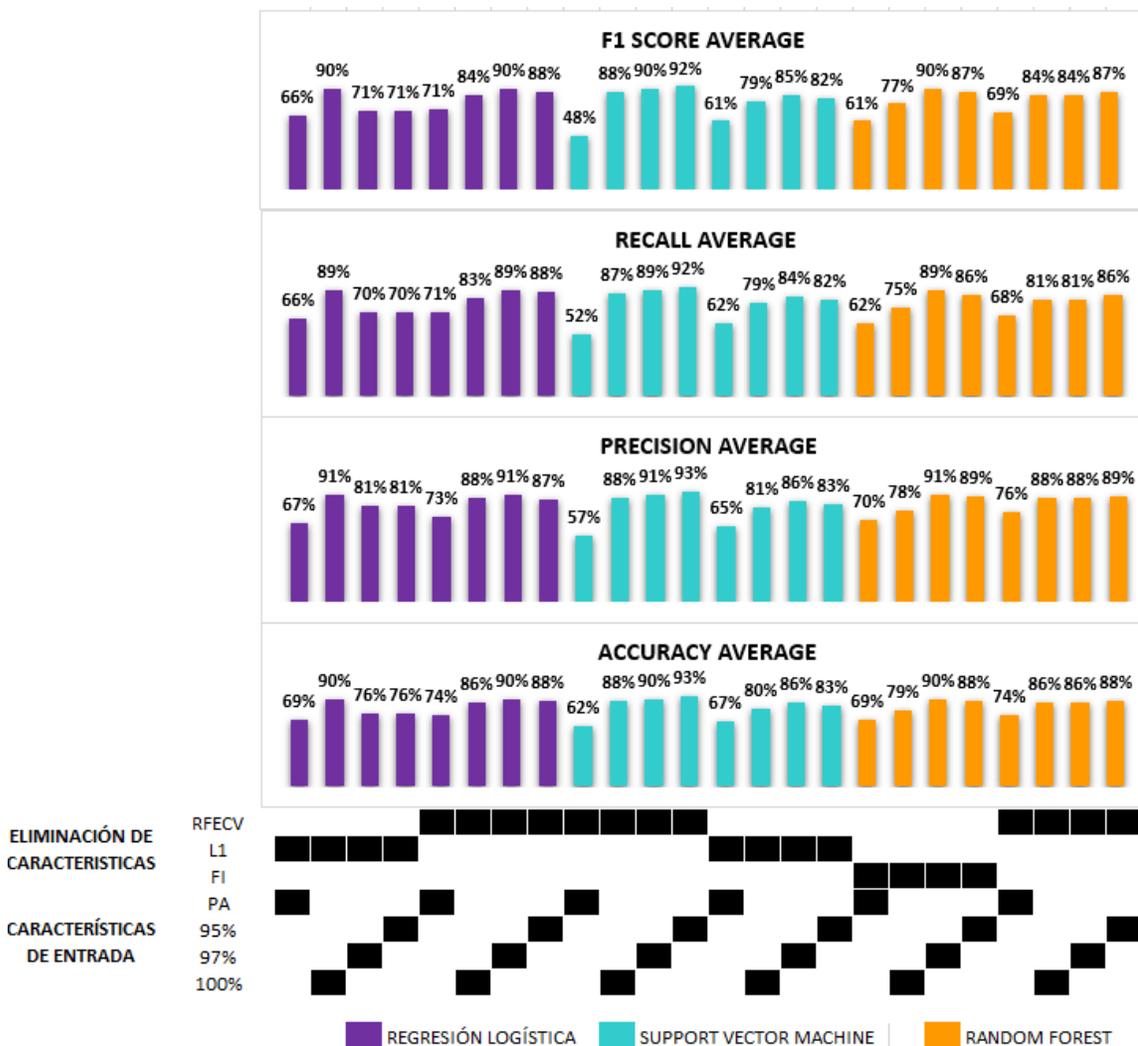


Figura 3-19. Resultados de la predicción de resistencia a colistina.

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; L1, Regularización *lasso*; FI, Feature Importance, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95%, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97%, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100%, características de entrada agrupadas al 100% de identidad.

Los resultados de la matriz de confusión del mejor modelo de predicción de resistencia a colistina (figura 3-20), obtenido mediante el algoritmo de SVM, con RFECV como método de selección de características y los elementos de resistencia agrupados al 95% de

identidad como características de entrada, muestran que 3 de los 42 aislamientos del conjunto de prueba fueron clasificados incorrectamente. Se puede notar que a pesar del desbalance de clases (62% sensibles y 38% resistentes), el pequeño conjunto de datos ($n= 168$ del conjunto de entrenamiento, $n=42$ de conjunto de prueba) y que las especies de enterobacterias presentan algunas diferencias en cuanto a los mecanismos de resistencia a colistina según la literatura, por ejemplo para *Escherichia Coli* y *Klebsiella pneumoniae* generalmente la resistencia es adquirida mientras que para *Providencia spp*, *Proteus mirabilis* y *Morganella morganii* la resistencia es natural (Aghapour *et al.*, 2019); se pudo obtener un muy buen desempeño, probablemente a que si comparten algunos mecanismos de resistencia como las bombas de eflujo multirresistente KpnE-KpnF y KpnG-KpnH, los cuales fueron predichos como importantes para estos modelos (Tabla 3-7).

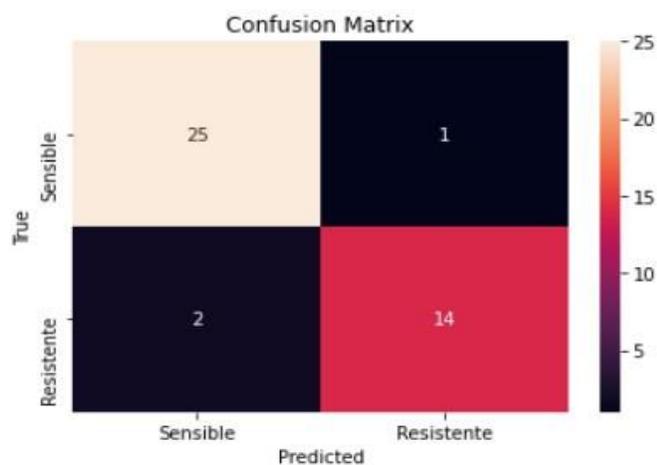


Figura 3-20. Matriz de confusión del mejor modelo de predicción obtenidos para colistina.

Con respecto a los modelos para la predicción de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, se observaron exactitudes entre 68% (IC 95% ± 12) a 81% (IC 95% ± 10) y entre 68% (IC 95% ± 10) y 79% (IC 95% ± 9), para ceftazidima y cefepime respectivamente (figuras 3-21 y 3-22). El mejor modelo correspondiente a ceftazidima y cefepime se obtuvo mediante Regresión Logística utilizando regularización *lasso* como método de selección de características y los alelos de las secuencias de los elementos genómicos de resistencia agrupados al 95% y 97%, respectivamente.

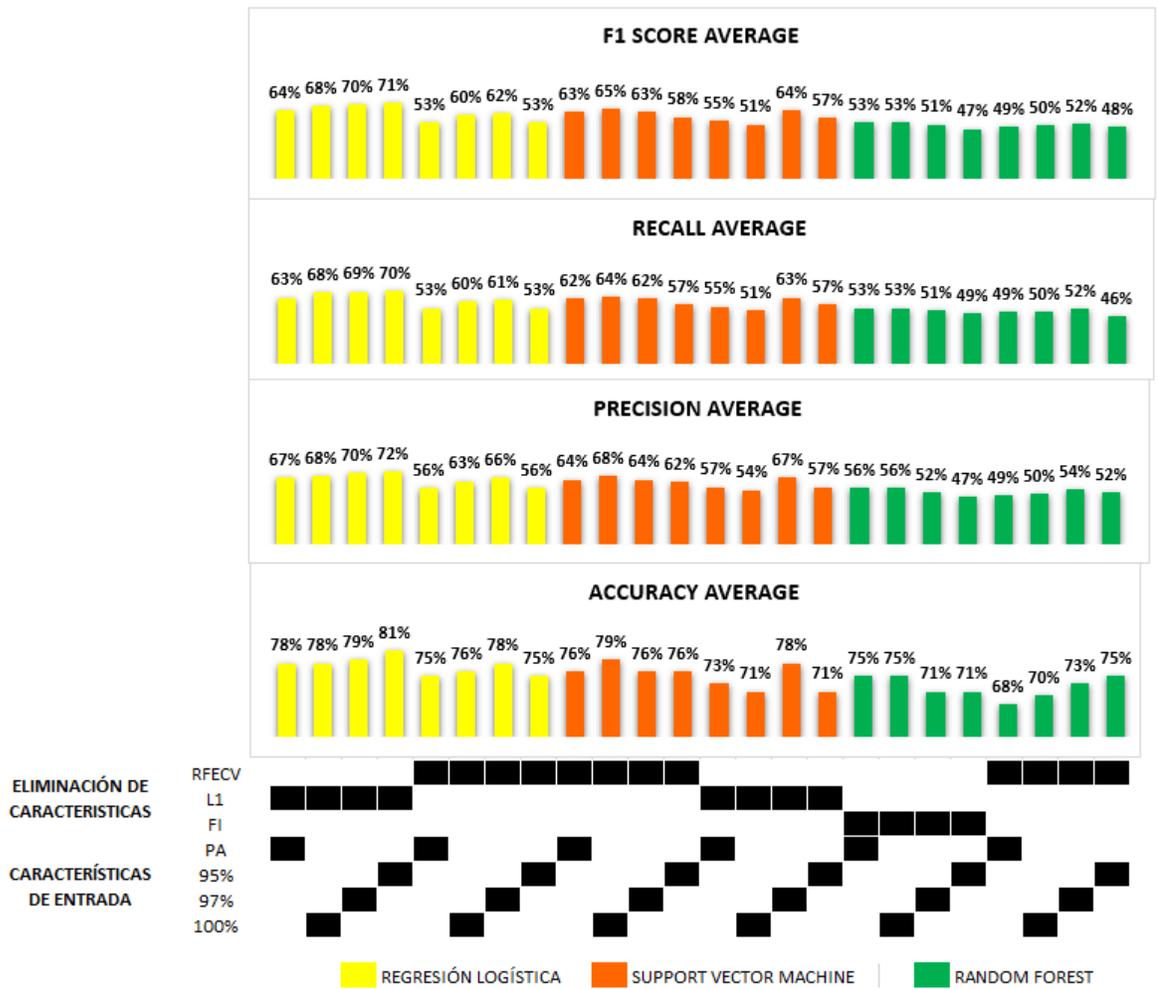


Figura 3-21. Resultados de la predicción de resistencia a ceftazidima.
 Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; L1, Regularización *lasso*; FI, Feature Importance, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95%, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97%, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100%, características de entrada agrupadas al 100% de identidad.

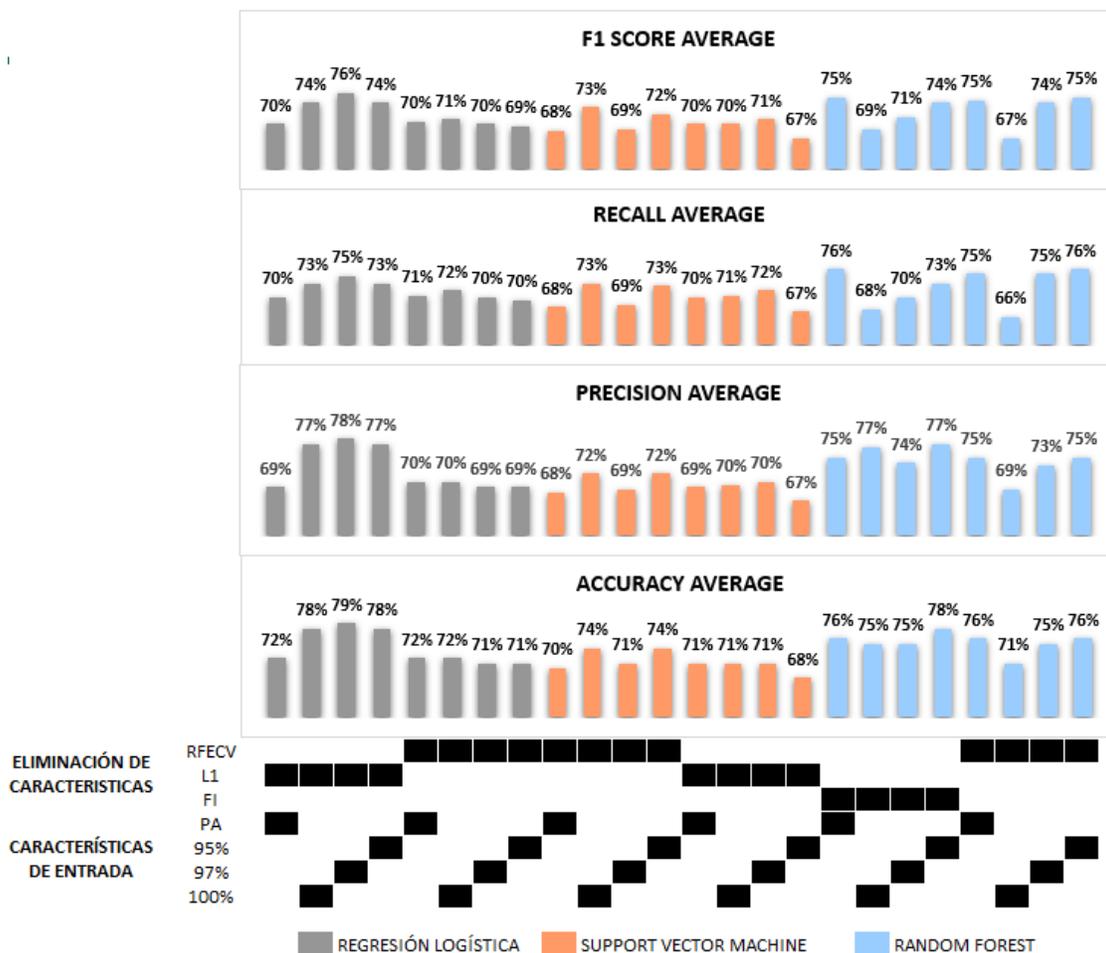


Figura 3-22. Resultados de la predicción de resistencia a cefepime.

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; L1, Regularización *lasso*; FI, Feature Importance, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95%, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97%, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100%, características de entrada agrupadas al 100% de identidad.

La matriz de confusión de los mejores modelos mencionados para estas dos cefalosporinas se indica en la figura 3-23, en donde puede apreciarse para los dos casos que 44 de 49 aislamientos del fenotipo resistente se clasifican correctamente, sin embargo la predicción del fenotipo sensible es deficiente, especialmente para ceftazidima; una posible razón para este comportamiento puede deberse al desbalance de las clases en donde predominan los aislamientos resistentes (78% y 64% para ceftazidima y cefepime, respectivamente). Además, para cefepime hubo un porcentaje importante del fenotipo

intermedio (12%) que fue considerado como resistente, lo cual pudo haber afectado en el desempeño del modelo porque pueden existir elementos que sean responsable de este fenotipo intermedio y que fueron sesgados (Pesesky *et al.*, 2016).

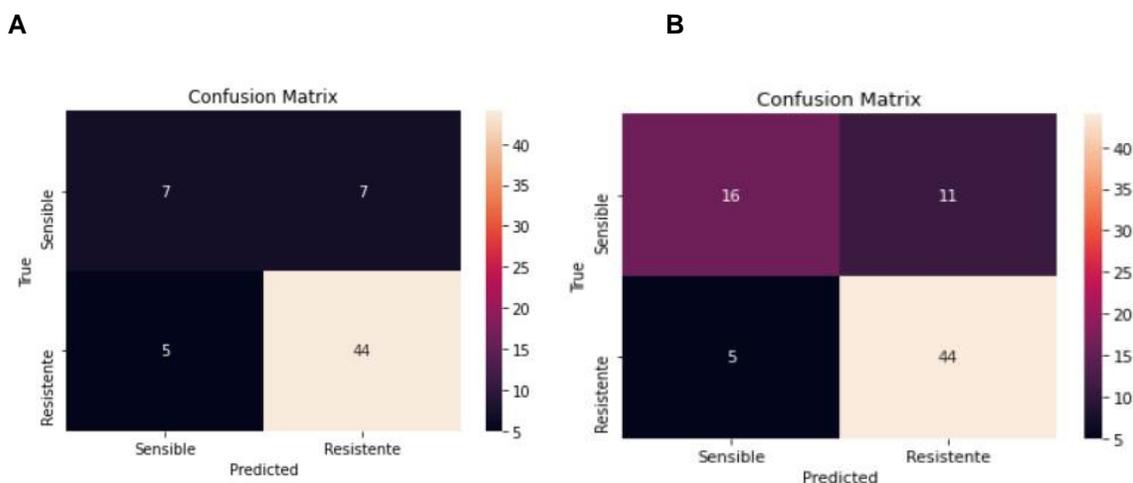


Figura 3-23. Matrices de confusión de los mejores modelos de predicción obtenidos para cefalosporinas. En donde, A) corresponde a ceftazidima y B) a cefepime

En cuanto a los antibióticos carbapenémicos se puede mencionar que en general se presentó un mejor desempeño de los modelos para meropenem que para imipenem, ya que los resultados de los modelos de imipenem tuvieron una exactitud que varía entre el 77% (IC 95% \pm 11) y 86% (IC 95% \pm 9) (figura 3-24) y mientras que en los modelos de meropenem estuvieron entre el 81% (IC 95% \pm 8) y 93% (IC 95% \pm 5) (figura 3-25).

El mejor modelo para imipenem (86% de exactitud) se obtuvo utilizando *Support Vector Machine*, *lasso* como método de selección de características y las variaciones de las secuencias de los elementos de resistencia agrupados al 97% como características de entrada, mientras que el mejor modelo para meropenem (93% de exactitud) se obtuvo a con *Support Vector Machine*, RFECV como método de selección de características y las variaciones entre las secuencias agrupadas al 100% de identidad de los elementos genómicos de resistencia.

A pesar de que para imipenem se disponían de datos más balanceados (44% sensibles y 56% resistentes) que para meropenem (69% sensibles y 31% resistentes), este último presentó un mejor desempeño. Una posible causa se puede atribuir a que el conjunto de

datos para meropenem fue más robusto (419 aislamientos) que para imipenem (278 aislamientos).

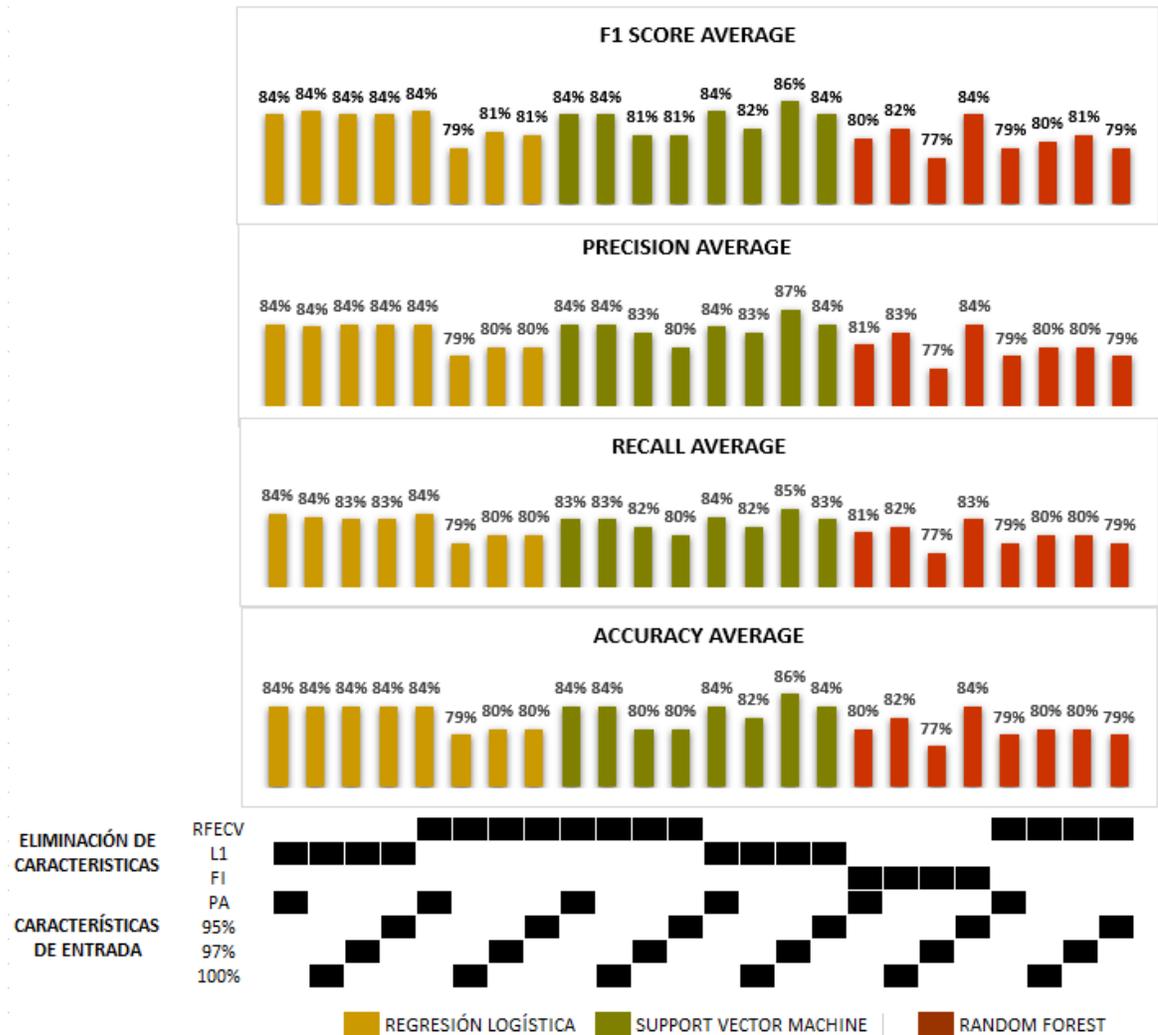


Figura 3-24. Resultados de la predicción de resistencia a imipenem.

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; L1, Regularización *lasso*; FI, Feature Importance, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95%, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97%, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100%, características de entrada agrupadas al 100% de identidad.

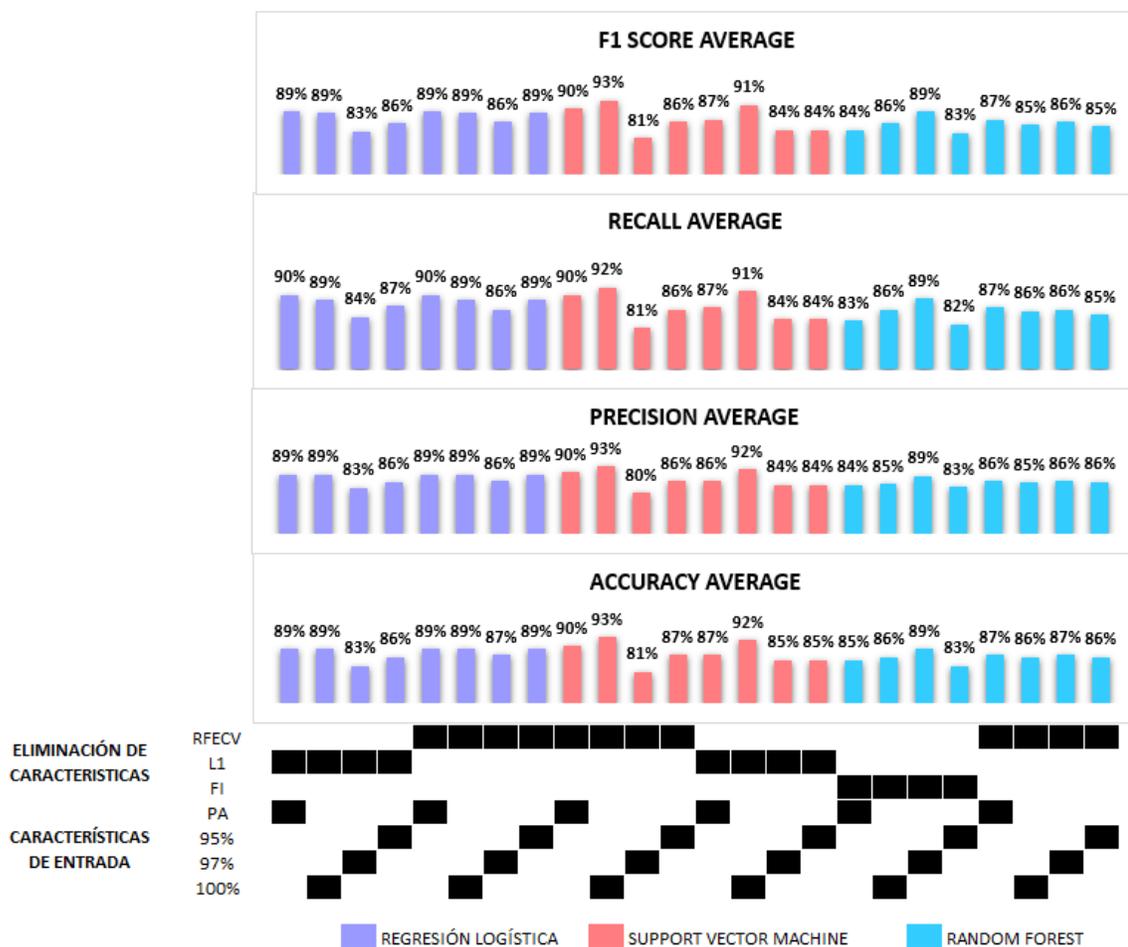


Figura 3-25. Resultados de la predicción de resistencia a meropenem.

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; L1, Regularización *lasso*; FI, Feature Importance, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95%, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97%, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100%, características de entrada agrupadas al 100% de identidad.

A partir de las matrices de confusión de los mejores modelos de predicción de resistencia de los antibióticos carbapenémicos mencionados (figura 3-26), se puede notar que los altos porcentajes de sensibilidad (*recall*) para imipenem y meropenem, 88% y 92%, respectivamente, se pueden atribuir a que los mecanismos de resistencia hacia este grupo de antibióticos han sido ampliamente estudiados para esta familia de bacterias, lo que conlleva a que los elementos genómicos de resistencia asociados con estos, es su gran

mayoría están incluidos dentro de los conjuntos de datos utilizados para entrenar los modelos.

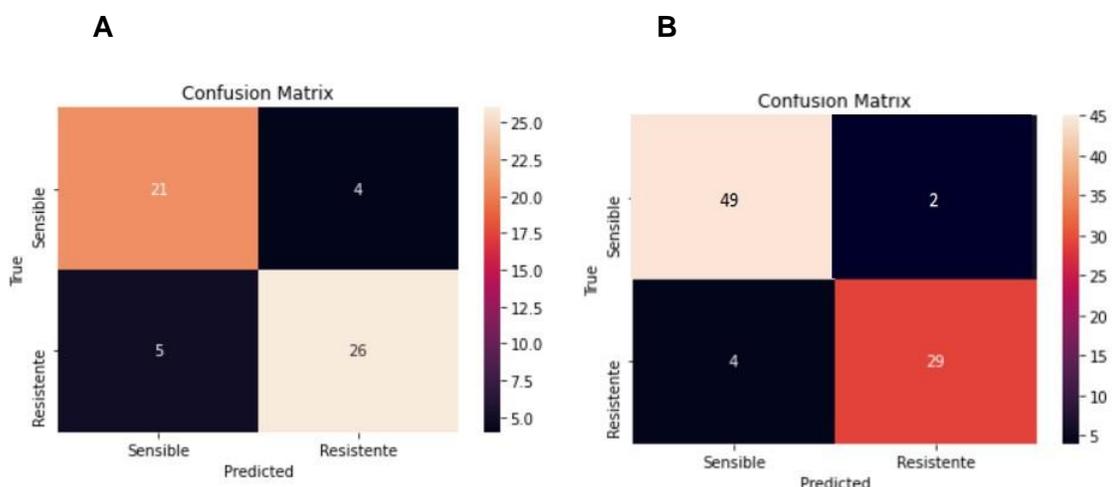


Figura 3-26. Matriz de confusión de los mejores modelos de predicción obtenidos para imipenem y meropenem. En donde A) Imipenem y B) Meropenem

En general, los mejores modelos de predicción de resistencia construidos para los 10 antibióticos, tuvieron como características de entrada los genes de resistencia agrupadas al 95% y 100%, utilizaron como métodos de eliminación de características: RFECV y L1 y los algoritmos de predicción: RL y SVM (Tabla 3-5).

Antibiótico	Exactitud (Accuracy)	Características de entrada	Eliminación de características	Algoritmo de predicción
AMK	89% (IC95% \pm 7)	100%	RFECV	RL
CIP	93% (IC95% \pm 5)	100%	L1	RL
		95%	RFECV	RF
STX	90% (IC95% \pm 7)	95%	L1	SVM
TET	93% (IC95% \pm 6)	95%	RFECV	SVM
TGC	81% (IC95% \pm 12)	95%	RFECV	RL
				SVM
				RF
COL	93% (IC95% \pm 8)	95%	RFECV	SVM
CAZ	81% (IC95% 10)	95%	L1	RL

FEP	79% (IC95% \pm 9)	100%	L1	RL
IMI	86% (IC95% \pm 9)	97%	L1	SVM
MER	93% (IC95% \pm 5)	100%	RFECV	SVM

Tabla 3-5. Mejores modelos de predicción de la resistencia a los 10 antibióticos de estudio.

Abreviaturas: AMK, Amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem; RL, Regresión logística, SVM: Support Vector Machine, RF, *Random Forest*; RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; L1, Regularización *lasso*; 95%, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97%, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100%, características de entrada agrupadas al 100% de identidad.

Como se mencionó anteriormente, se aplicaron varias metodologías con la intención de evitar el sobreajuste, tales como la eliminación de características irrelevantes (*lasso*, eliminación recursiva de características y *Feature importance via Random Forest*) y el ajuste de hiperparámetros, con el objetivo de que los modelos puedan predecir la resistencia por su capacidad de aprender y no simplemente memorizar (Tatarinova *et al.*, 2000). Los resultados de validación de los modelos se realizaron en términos de exactitud (*accuracy*) del mejor modelo de predicción de cada antibiótico obtenida con el conjunto de prueba y el conjunto de entrenamiento (figura 3-27) e indican que para la mayoría de los antibióticos los desempeños son similares entre ambos conjuntos de datos, evidenciado la ausencia de sobreajuste, excepto para ceftazidima en donde si se observa una diferencia importante (14%) en el desempeño de estos dos conjuntos, sugiriendo que para este antibiótico la predicción de la resistencia se debe a que los métodos memorizaron los datos.

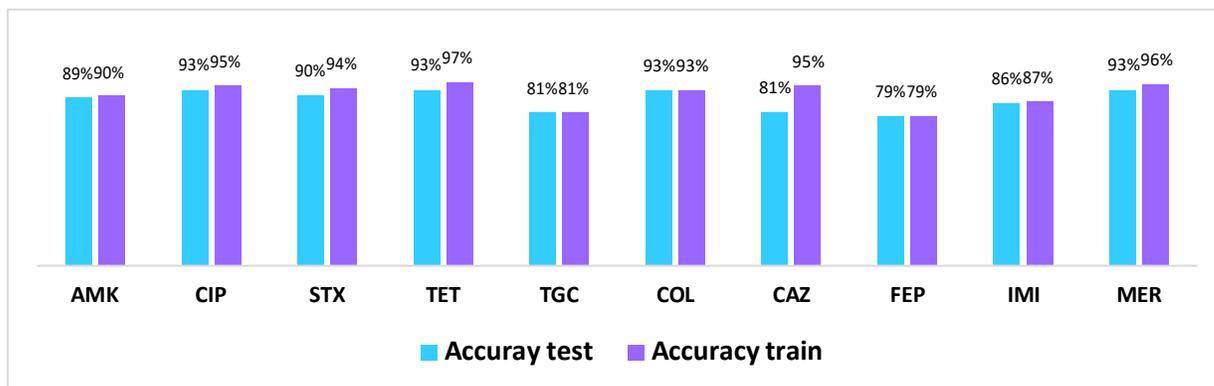


Figura 3-27. Comparación del desempeño de los modelos de predicción en el conjunto de entrenamiento y conjunto de prueba.
 Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem.

3.4.3 Elementos genómicos asociados a resistencia a antibióticos seleccionados como importantes en los modelos de predicción

Tras obtener los resultados de los mejores modelos para cada antibiótico, se identificaron aquellas características que fueron seleccionadas como importantes en los modelos. Se observó que para tigeciclina apenas fueron seleccionadas 3 características, mientras que para ciprofloxacina 88 (Tabla 3-6), posiblemente por la frecuencia observada de estas características entre los diferentes aislamientos de enterobacterias, es decir, que tanto comparten los mecanismos de resistencia, y al número disponible de aislamientos para generar los modelos de predicción.

Estos resultados muestran que, de los 532 elementos de resistencia identificados entre todas las especies de enterobacterias, la mayoría fueron considerados irrelevantes, lo cual se debe a la baja frecuencia con la que se presentaron entre los aislamientos; 256 de ellos estuvieron presentes en menos del 1% de los aislamientos (1- 4 aislamientos).

Antibiótico	AMK	CIP	STX	TET	TGC	COL	CAZ	FEP	IMI	MER
Número de características	8	88	22	37	3	85	61	10	36	37

Tabla 3-6. Número de característica importantes para los mejores modelos de cada antibiótico.

Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem.

Pudo observarse que muchas de estas características consideradas como importantes en los diferentes modelos obtenidos (tabla 3-7), están relacionadas directamente con la resistencia a un determinado antibiótico, como ocurrió con las acetiltransferasas (AAC) para el caso de amikacina, las mutaciones en los genes *gyrA*, *gyrB* y *parC* y elementos plasmídicos como ACC(6')-Ib-cr, QnrB1 y QnrS1 para ciprofloxacina; betalactamasas TEM, SHV, CTX-M, OXA, KPC y NDM-1 para los antibióticos betalactámicos; las transferasas plasmídicas MCR para la colistina; las reductasas *dfrA* y sintasas *sul* para trimetropim/sulfametoxazol, las bombas *tet(A)*, *tet(B)*, *tet(R)* y *tet(D)* para tetraciclina y el regulador *soxS* de la bomba de múltiples fármacos AcrAB para tigeciclina. En estudios recientes se ha reportado como mecanismo principal de resistencia a tigeciclina en enterobacterias la presencia de mutaciones en el represor *ramR*, que resulta en la sobreexpresión de la bomba de eflujo de múltiples antibióticos AcrAB (Mohanty & Mahapatra, 2021), sin embargo, en nuestro conjunto de datos la frecuencia de este represor fue baja (5 aislamientos) (Anexo B, tabla 2), limitando la capacidad de los modelos para identificarlo como un elemento importante en la resistencia a tigeciclina. Por otro lado, se identificaron los componentes de la bomba de eflujo KpnE-KpnF como elementos importantes en la resistencia a este antibiótico, la cual se ha relacionado con la resistencia a cefalosporinas, macrólidos, rifampicina, tetraciclina, péptidos, y aminoglucósidos (VB & G, 2013), pero no con tigeciclina, lo que podría sugerir que se esté identificando un posible mecanismo de resistencia no reportado previamente.

Además de los elementos mencionados, se identificaron como importantes otros que no están relacionados directamente con la resistencia a un determinado antibiótico, por ejemplo, algunas acetiltransferasas responsables de la resistencia a aminoglucósidos se identificaron como importantes en los modelos de predicción de ceftazidima, cefepime, imipenem y meropenem (tabla 3-7). Esto probablemente se da porque muchos genes de

resistencia asociados a los antibióticos están presentes en plásmidos, islas genómicas e integrones, que usualmente están acompañados de otros elementos asociados a la resistencia a otros antibióticos (Mitra *et al.*, 2019; Van Camp *et al.*, 2020)

Los resultados señalan que NDM-1 es un elemento predictor de la resistencia para la mayoría de antibióticos de este estudio, excepto para tigeciclina y colistina. Se tiene conocimiento de que esta carbapenemasa está presente en plásmidos que albergan otros elementos de resistencia, como lo evidenció un estudio previo de caracterización genómica de plásmidos presentes en aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Se encontraron acompañando a NDM-1, otras betalactamasas y genes de resistencia asociados a aminoglucósidos, sulfonamidas, diaminopirimidinas, fluoroquinolonas, macrólidos, rifampicinas y fenicoles, como: enzimas inactivadoras de aminoglucósidos [*aac(6')-Ib-cr*, *aacA4*, *aph3-la*, *aph(6)-Id*, *aph(3'')-Ib*], reductasas (*dfrA12*, *dfrA14*), enzimas inactivadoras de macrólidos (*mphA*), genes de resistencia a fluoroquinolonas mediados por plásmidos (*qnrB1*), ribosiltransferasas codificadas por integrones (*arr-2*), metiltransferasas (*rmtF*), genes de resistencia a fenicoles mediados por plásmidos (*catB3*) y las betalactamasas *bla_{OXA-1}* y *bla_{CTX-M-15}* (Pérez-Vázquez *et al.*, 2019), muchos de los cuales fueron identificados en los aislamientos utilizados en el presente estudio como predictores para los distintos antibióticos (tabla 3-7). La presencia simultánea en los genomas analizados de varios elementos genómicos asociados a la resistencia a diferentes antibióticos contribuyó a que elementos que no están asociados directamente en la resistencia a un determinado antibiótico hayan sido considerados importantes para la predicción de la resistencia de dicho antibiótico.

		A	C	S	T	T	C	C	F	I	M	
Inactivación antibiótica	<i>Escherichia coli ampH</i> beta-lactamase											
	<i>Escherichia coli ampC</i> beta-lactamase											
	<i>arr-2</i>											
	BRP(MBL)											
	AAC(6')-Ib7											
	AAC(6)-II											
	AAC(3)-IId											
	AAC(3)-Ile											
	AAC(6)-Ib-cr											
	<i>aadA</i>											
	<i>aadA2</i>											
	APH(3')-Ia											
	APH(3')-Ib											
	APH(6)-Id											
	ANT(3')-IIa											
	ANT(2')-Ia											
	CMY-2											
	CTX-M-14											
	CTX-M-15											
	CTX-M-55											
	OXA-9											
	NDM-1											
	SHV-66											
	SHV-30											
	SHV-187											
	OXA-1											
	TEM-1											
	KPC-3											
	KPC-2											
	<i>mphA</i>											
	<i>mphB</i>											
	SAT-2											
	<i>vatB</i>											
	<i>catI</i>											
	<i>catB3</i>											
	<i>catIII</i>											
	<i>catII</i> from <i>Escherichia coli</i> K-12											
	Alteración del sitio blanco	<i>E.coli</i> EF-Tu mutants conferring resistance to Pulvomycin										
		<i>E. coli</i> GIpT with mutation conferring resistance to fosfomicin										
		<i>E. coli</i> UhpT with mutation conferring resistance to fosfomicin										
		<i>M. tuberculosis</i> rpoB mutants conferring resistance to rifampicin										
		<i>M. tuberculosis</i> katG mutations conferring resistance to isoniazid										
		<i>M.tuberculosis</i> thyA with mutation conferring resistance to p-aminosalicylic acid										
		QnrB1										
		QnrS1										
<i>ugd</i>												
PmrF												
MCR-1.1												
MCR-3.5												
MCR-3.4												
MCR-3.1												
<i>S. aureus</i> fusA with mutation conferring resistance to fusidic acid												
<i>H. influenzae</i> PBP3 conferring resistance to beta-lactam antibiotics												
<i>mdtH</i>												
<i>mdtG</i>												
<i>arnA</i>												
<i>sul1</i>												
<i>sul2</i>												
<i>sul3</i>												
<i>dfrA1</i>												
<i>dfrA6</i>												
<i>dfrA8</i>												
<i>dfrA12</i>												
<i>dfrA14</i>												
<i>dfrA17</i>												
<i>C. difficile</i> gyrB conferring resistance to fluoroquinolone												
<i>C. difficile</i> gyrA conferring resistance to fluoroquinolones												
<i>Escherichia coli</i> gyrA conferring resistance to fluoroquinolones												
<i>Escherichia coli</i> parC conferring resistance to fluoroquinolone												
<i>Salmonella enterica</i> gyrA conferring resistance to fluoroquinolones												
<i>S.serovars</i> gyrB conferring resistance to fluoroquinolone												

A C S T T C C F I M
M I T E G O A E M E
K P X T C L Z P I R

la resistencia a 16 antibióticos de 10 familias diferentes. Sin embargo, tras obtener los resultados se observó que se contaban con muy pocos aislamientos y con perfiles multirresistentes para el desarrollo de los modelos, la amikacina fue el único antibiótico para el que se presentó una diferencia en el fenotipo con un 50% de aislamientos sensibles, sin embargo, el número de aislamientos tampoco fue adecuado para desarrollar el modelo de predicción de la resistencia. Se sabe que para la construcción de modelos de predicción mediante métodos de *Machine Learning* es necesario disponer de grandes conjuntos de datos balanceados, para asegurar que tenga la información suficiente para aprender y no memorizar (Angermueller *et al.*, 2016; Pedregosa *et al.*, 2011). Por lo tanto, se decidió aumentar los datos con información de otras enterobacteriales con las cuales comparte varios mecanismos de resistencia, ya que para *Providencia rettgeri* la información disponible en la base de datos *Genome* del *NCBI*, es escasa. Este enfoque permitió generar modelos con datos de múltiples especies (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* y *Providencia stuartii*), más balanceados y robustos, con ciertas excepciones como amikacina (83% sensibles y 17% resistentes) y ceftazidima (22% sensibles y 78% resistentes), los cuales permanecieron claramente imbalanceados. Hasta la fecha no existen muchos estudios en donde se incluyan varias especies para realizar la predicción de la resistencia a antibióticos, sin embargo, algunos de ellos, incluyen algunas de las enterobacterias mencionadas (Pesesky *et al.*, 2016) e incluso enterobacterias con aislamientos de *Acinetobacter baumannii* (Van Camp *et al.*, 2020); en donde a través de análisis metagenómicos, se mostró que varios genes de resistencia identificados pueden ser transferidos exitosamente entre especies de enterobacterias, señalado la posibilidad del desarrollo de modelos multiespecies con buenos desempeños cuando comparten mecanismos de resistencia (Pesesky *et al.*, 2016; Van Camp *et al.*, 2020)

Los resultados revelan que *Providencia rettgeri* comparte varios mecanismos de resistencia a los antibióticos con las demás especies recolectadas, de los 44 genes de resistencia que forman parte del resistoma central, 23 de ellos también se encontraron en el resistoma central de las demás especies (figura 3-5), los cuales corresponden principalmente a bombas de eflujo; y de los 88 genes de resistencia del resistoma accesorio (figura 3-6) involucradas principalmente en el mecanismo de inactivación antibiótica, 74 estuvieron presentes también en las otras especies de enterobacteriales, aunque varios de estos elementos de resistencia que fueron identificados en los

aislamientos presentaron un fenotipo sensible, indicando que la relación directa entre el fenotipo y genotipo de estas enterobacteriales es compleja, pues la presencia de un gen no necesariamente indica resistencia (Mbelle *et al.*, 2019), ya que esta depende de los niveles de expresión de los genes que a su vez depende de la ubicación del gen ya sea cromosomal o plasmídico, o de si están ubicados cerca de secuencias reguladoras (Castanheira *et al.*, 2014); los métodos de *Machine Learning* utilizados en este estudio permitieron un acercamiento para aprender estas relaciones e inferir el fenotipo de una forma más acertada, sin embargo, se necesitan conjuntos de datos más robustos para poder captar todos aquellos elementos genómicos que influyen en la resistencia, pero que por la baja frecuencia no pudieron ser captados, además de que no se incluyeron secuencias reguladoras ni promotores, las cuales influyen en la expresión de los genes (Weston *et al.*, 2018).

Una de las decisiones de las cuales depende en gran parte el desempeño de los modelos de predicción consiste en definir las características de entrada y su codificación (Tatarinova *et al.*, 2000). El presente trabajo propuso identificar los genes de resistencia y generar perfiles de presencia ausencia los genes de resistencia sin considerar variaciones en las secuencias, así como perfiles alélicos agrupando las secuencias de un mismo gen con un porcentaje de identidad del 95%, 97% y 100% para observar si ciertas mutaciones en las secuencias de un mismo gen son relevantes o no en la resistencia, ya que ellas pueden darse azarosamente (Weiss *et al.*, 2016). Los resultados demostraron que considerar las variaciones en las secuencias contribuyó a un mejor desempeño de los modelos, especialmente para antibióticos como la tetraciclina, colistina y tigeciclina, en donde el desempeño de los modelos fue deficiente cuando no se consideraron las variaciones (figuras 3-15, 3-17 y 3-19). En general, las agrupaciones de las secuencias de los genes de resistencia al 95% resultaron ser las mejores características de entrada para 6 de 10 modelos de antibióticos: trimetropim/sulfametoxazol, ciprofloxacina, tetraciclina, tigeciclina, cefepime y meropenem, sugiriendo que existen ciertas mutaciones silenciosas que son irrelevantes en la resistencia. Este hecho se ha observado también en estudios de predicción de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* y *Neisseria gonorrhoeae*, en donde considerar las variaciones de los genes de resistencia mejoró el desempeño general de los modelos con un 93% y 98% de exactitud, respectivamente (Yang *et al.*, 2018; Niehaus., 2014; Eyre *et al.*, 2017).

Un factor muy importante que influye en el desempeño de los modelos es el balance de las clases, ya que si un conjunto de datos es imbalanceado se corre el riesgo de que simplemente se memorice la clase más abundante y exista una pobre generalización para la clase menos frecuente o bien que haya una sobreestimación del desempeño de los modelos (Tatarinova *et al.*, 2000), por lo tanto, se consideraron los fenotipos intermedios como resistentes por la baja frecuencia en la que se presentaron y se dividieron los conjuntos de datos en entrenamiento y prueba de forma estratificada para garantizar la distribución proporcionada según la frecuencia de las clases. A pesar de ello, para algunos antibióticos como amikacina (83% sensibles y 17% resistentes) y ceftazidima (22% sensibles y 78% resistentes) los conjuntos de datos permanecieron imbalanceados y el desempeño afectado, para amikacina hubo una pobre predicción del fenotipo resistente y para ceftazidima una predicción pobre para el fenotipo sensible, de hecho, para este último se evidenció sobreajuste (figura 3-28).

Otro factor importante para obtener un buen desempeño en los modelos de predicción consiste en escoger los algoritmos de predicción adecuados, por ello se escogieron, dos lineales (Regresión Logística y *Support Vector Machine*) y *Random Forest*. Se escogió Regresión logística ya que se caracteriza por ser un algoritmo simple y de fácil interpretación que permite hacer predicciones con base en la probabilidad de pertenecer a una clase u otra; *Support Vector Machine* por su capacidad de ajustarse bien a conjuntos de datos complejos y pequeños, además que la implementación de *kernels* amplía la posibilidad de resolver problemas cuando se presentan características que no sean linealmente separables. Por último, *Random Forest* es un algoritmo no lineal, fácil de usar y escalable, que al combinar varios árboles de decisión, lo vuelve más robusto (Pedregosa *et al.*, 2011 ;Tatarinova *et al.*, 2000). Además se buscaron alternativas para reducir la dimensionalidad de los datos, utilizando métodos de selección de características (RFECV, L1 y *Feature importance*), ya que mediante este paso es posible disminuir el ruido, gasto computacional y por lo tanto evitar el sobreajuste (Tatarinova *et al.*, 2000; Pesesky *et al.*, 2016; Pedregosa *et al.*, 2011; Jabbar & Khan, 2015). Nuestros resultados indican que en general los algoritmos de predicción lineales y los métodos de selección de características RFECV y *Lasso*, dieron los mejores resultados de predicción para todos los antibióticos en comparación con *Random Forest* y *Feature importance*. Una posible explicación para que los modelos de *Random Forest* con el método de selección de características *Feature Importance* sea una de las metodologías con la cual se presentaron los desempeños más

bajos, puede ser que los hiperparámetros y los rangos seleccionados para ajustar no hayan sido los más adecuados, en realidad, la elección de estos hiperparámetros es un reto ya que cuenta con alrededor de 16 y hallar los más adecuados requeriría de varios experimentos en donde se ajusten varios de estos parámetros con diferentes rangos, lo cual podría tomar mucho tiempo y ser computacionalmente costoso (Tatarinova *et al.*, 2000). Por el contrario, *Support Vector Machine* y Regresión Logística, resultaron ser más adecuados para tipo de datos utilizados, ya que se sabe que son algoritmos más simples que *Random Forest* y que se ajustan bien a pequeños conjuntos de datos (Tatarinova *et al.*, 2000). Este hecho se observó también en un estudio de la predicción de la resistencia a 9 antibióticos en *Mycobacterium tuberculosis*, en donde, los desempeños más bajos se obtuvieron con *Random Forest*, independientemente de las características de entrada: SNPs de los genes de resistencia conocidos y no conocidos (Yang *et al.*, 2018).

Como ya se ha mencionado, el desempeño de los modelos de predicción depende de varios factores, como el balance de clases, las características de entrada, la reducción de la dimensionalidad de los datos y el algoritmo de predicción. En general se puede mencionar que las metodologías utilizadas dentro de este estudio dieron muy buenos resultados para ciprofloxacina (93% IC 95% \pm 5), trimetoprim/sulfametoxazol (90% IC 95% \pm 6), tetraciclina (93% IC 95% \pm 6), meropenem (93% IC 95% \pm 5) y colistina (93% IC 95% \pm 5), buenos desempeños para amikacina (89% IC 95% \pm 7), tigeciclina (81% IC 95% \pm 12), e imipenem (86% IC 95% \pm 9), regular para cefepime (79% IC 95% \pm 9), y deficiente para ceftazidima (81% IC 95% \pm 10), ya que para este último se presentó sobreajuste.

Este estudio confirma que el uso de los datos de la secuenciación del genoma completo proporciona información potencial para el desarrollo de nuevas herramientas basadas en métodos de *Machine Learning* para realizar la predicción de la resistencia a antibióticos, allanando el camino para integrar este tipo de estudios al diagnóstico clínico, según avanza la velocidad de secuenciación y disminuyen sus costos.

4. Conclusiones

Los aislamientos colombianos de *Providencia rettgeri* fueron en un 100% resistentes a ampicilina, cefuroxima, ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem, trimetropim/sulfametxazol, nitrofurantoina y tianfenicol; y presentaron una baja susceptibilidad frente a amikacina (50%), fosfomicina (14%), tigeciclina (11%), colistina (11%) y ciprofloxacina (4%), que impidieron el desarrollo de los modelos de predicción

El aumento de los datos con otras especies de enterobacteriales permitió obtener un total de 521 aislamientos para construir modelos de predicción de la resistencia a 10 antibióticos utilizados a nivel comunitario y hospitalario (amikacina ciprofloxacina, trimetropim/sulfametxazol, tetraciclina, tigeciclina, colistina, ceftazidima, cefepime, meropenem e imipenem).

El análisis genómico reveló que *Providencia rettgeri* comparte varios elementos de resistencia con las demás especies de enterobacteriales, 23 de los 44 genes de resistencia que forman parte del resistoma central de *Providencia rettgeri*, también son parte del resistoma central de las demás especies y 74 de los 88 genes de resistencia del resistoma accesorio de *Providencia rettgeri*, estuvieron presentes también en resistoma accesorio de otras especies de enterobacteriales.

La aplicación de métodos de selección de características fue oportuna para eliminar aquellos elementos de resistencia que no influyen en la resistencia a los antibióticos y reducir la dimensionalidad de los datos, siendo la eliminación recursiva de características (RFECV) el método que tuvo un mejor desempeño general en los modelos de predicción a amikacina, ciprofloxacina, tetraciclina, tigeciclina, colistina y meropenem.

Support Vector Machine fue el algoritmo de predicción que mejor se adaptó a nuestros datos al presentar los mejores desempeños en la predicción de la resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol, tetraciclina, tigeciclina, colistina, imipenem y meropenem.

La generación de perfiles alélicos al 95%, 97%, y 100% de identidad de los elementos de resistencia a antibióticos resultaron ser más útiles que utilizar únicamente la presencia o ausencia de los elementos de resistencia como características de entrada para todos los modelos de predicción de la resistencia, especialmente la agrupación al 95% de identidad

que permitió obtener buenos desempeños para amikacina, ciprofloxacina, tetraciclina, tigeciclina, cefepime y meropenem.

La metodología propuesta permitió la construcción de modelos de predicción de resistencia a 10 antibióticos de uso clínico con una exactitud promedio del 88%, (IC 95% \pm 6) de los cuales únicamente el modelo correspondiente a ceftazidima tuvo un desempeño deficiente por presentar sobreajuste y podría considerarse como un modelo no confiable al momento de hacer la predicción.

5.Recomendaciones

Se recomienda buscar una alternativa y hacer uso de los datos utilizados en este estudio para aplicar estos métodos basados en *Machine Learning* y realizar la predicción de la concentración mínima inhibitoria, ya que una medida cuantitativa de resistencia puede guiar al personal médico hacia un mejor tratamiento antimicrobiano. Además, para antibióticos como la tigeciclina que no poseen un consenso acerca de los puntos de corte para clasificar un aislamiento como resistente o sensible, los modelos de predicción basados en una clasificación binaria podrían dar lugar a errores, lo cual se resolvería si se pudiera predecir la MIC facilitando la interpretación del grado de resistencia.

Se recomienda, además proponer proyectos de investigación que permitan estudiar aquellas variaciones en las secuencias de los elementos de resistencia que fueron importantes a la hora de predecir la resistencia, ya que permitiría identificar nuevas mutaciones.

La principal limitante que se presenta para el desarrollo de modelos de la predicción de resistencia basada en datos de WGS, es el acceso a la información de los perfiles fenotípicos de resistencia de los genomas secuenciados, por lo que se recomienda a los investigadores hacer pública esta información.

Existen múltiples herramientas y maneras de desarrollar este tipo de investigaciones, por lo tanto, se recomienda explorar otras posibilidades, como, utilizar toda la información del genoma y no solamente los genes de resistencia a antibióticos como características de entrada, usar otros métodos de selección de características como *permutation feature*

importance, emplear otros algoritmos de predicción como redes neuronales o *gradient boosting*.

6. Acceso a los datos

Los scripts disponibles para realizar la predicción de la resistencia a 10 antibióticos a partir de un nuevo genoma de enterobacteriales pueden encontrarse en el siguiente enlace: <https://github.com/mtenorio1806/MODELOS-DE-PREDICCION>. En donde también, se dispone de un instructivo con los pasos para aplicar dichos modelos.

7. ANEXOS

Anexo A: Procedimientos

1. Método directo:

Tomar alrededor de 8 colonias de un medio de cultivo fresco (18-24 horas) de agar Luria-Bertani, colocar en un tubo con 3 mL de caldo Mueller- Hinton y medir la absorbancia a 600 nm de longitud de onda, utilizando como blanco caldo Mueller-Hinton. Si la absorbancia es muy alta se ajusta la turbidez con caldo o en su defecto se adicionan más colonias. Una vez determinada la absorbancia, se deben hacer diluciones del inóculo para realizar el recuento de colonias mediante siembras por superficie y por triplicado. (Mantilla, 2006; CLSI, 2018)

2. Recuento de colonias de inóculo estandarizado.

Preparar 9 tubos eppendorf con 900 µl de cloruro de sodio 0.9% estéril etiquetados del 1 al 10 como 10⁻¹ a 10⁻⁹. Tomar 100 µl del inóculo estandarizado (concentración de células de 1-2 x10⁸ UFC/mL), colocar en el primer tubo (10⁻¹) y homogenizar en el Vórtex durante 10 segundos. De esta dilución y utilizando una nueva punta se transfiere 100 µl al siguiente tubo (10⁻²), se mezcla en el Vórtex y se repite sucesivamente este procedimiento hasta la dilución 10⁻⁹. Los últimos 100 µl se descartan.

Se toman 100 µl por triplicado de las diluciones 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸ y 10⁻⁹ y se vierten en una placa de agar Luria-Bertani. Para sembrar por superficie se extiende cada inóculo de forma uniforme y por toda la placa, mientras se rota la misma con un asa de Drigalsky estéril. Incubar las placas durante 12 a 48 horas a 37°C. Contar las cajas que tengan un número de colonias entre 20 y 400 colonias y calcular las unidades formadoras de colonias mediante la fórmula:

$$\frac{\text{UFC}}{\text{mL}} = \frac{\text{Número de colonias} * \text{Factor de dilución}}{\text{mL de la muestra sembrada}}$$

3. Recuento de colonias de control de crecimiento

El procedimiento es similar al descrito para el recuento de colonias del inóculo estandarizado, con la diferencia que se preparan 7 tubos eppendorf con 900 μ l de cloruro de sodio 0.9% etiquetados del 1 al 7 como 10^{-1} a 10^{-7} ; y se toman 100 μ l de un pocillo de control de crecimiento para realizar las soluciones sucesivas. Las siembras por superficie se hacen de las diluciones 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} y 10^{-7} por triplicado.

4. Dilución del inóculo estandarizado.

Del inóculo estandarizado (concentración de células de $1-2 \times 10^8$ UFC/mL) tomar 0.8 mL (800 μ l) y adicionarlo a un Erlenmeyer que contiene 79.2 mL de caldo Mueller-Hinton, de esta manera se obtiene una concentración alrededor de $1-2 \times 10^6$ UFC/ml necesario para llevar a cabo los ensayos de los 21 antibióticos por triplicado.

5. Determinación de la concentración mínima inhibitoria.

En cada placa de 96 pocillos se probaron 8 antibióticos con un rango de 10 concentraciones. Se designó a la columna 11 como control de esterilidad y columna 12 como control de crecimiento. Se coloca 100 μ l de caldo Mueller- Hinton de la columna 2 a 12. Posteriormente se coloca 100 μ l de cada antibiótico en la columna 1 y 2. Las diluciones seriadas se realizan a partir de la columna 2 hasta la columna 10, para ello se toma 100 μ l del pocillo y con ayuda de una pipeta multicanal se transfiere a la columna 3 y así sucesivamente, los últimos 100 μ l se descartan. Por último, se coloca la dilución del inóculo estandarizado en todas las columnas excepto en la columna 11. Se homogeniza realizando giros en forma de ocho, se tapan y se incuban a 37°C durante 18 horas. No deben apilarse más de 4 placas para mantener una temperatura de incubación uniforme.

Antibiótico	Concentración ($\mu\text{g/mL}$)										11	12
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
A											Control de esterilidad	Control de crecimiento
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

Figura A-5. Distribución de la placa de 96 pocillos para la determinación de la concentración mínima inhibitoria.

Anexo B: Tablas

- Valores del parámetro C obtenidos tras aplicar las curvas de validación para los métodos de Regresión Logística y *Support Vector Machine*

Antibiótico	Características de entrada	Método de predicción	Selección de características	Parámetro C
CAZ	PA	RL	REFCV	0,1
	100			0,01
	97			0,1
	95			0,1
	PA		LASSO	1
	100			1
	97			1
	95			1
	PA	SVM	REFCV	1
	100			1
	97			0,1
	95			0,1
	PA		LASSO	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1
FEP	PA	RL	REFCV	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1
	PA		LASSO	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1
	PA	SVM	REFCV	0,1
	100			0,01
	97			0,01
	95			0,01
	PA		LASSO	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; *LASSO*, Regularización *lasso*; SVM: Support Vector Machine, RL: Regresión logística; PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100, características de entrada agrupadas al 100% de identidad; CAZ, Cefotaxidima; FEP, Cefepime.

Antibiótico	Características de entrada	Método de predicción	Selección de características	Parámetro C
IMI	PA	RL	REFCV	0,1
	100			0,01
	97			0,01
	95			0,01
	PA		LASSO	1
	100			1
	97			0,1
	95			0,1
	PA	SVM	RFECV	1
	100			0,01
	97			0,01
	95			0,01
	PA		LASSO	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1
MER	PA	RL	REFCV	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1
	PA		LASSO	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1
	PA	SVM	RFECV	0,1
	100			0,1
	97			1
	95			0,1
	PA		LASSO	1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,01

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; LASSO, Regularización *lasso*; SVM: Support Vector Machine, RL: Regresión logística; PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100, características de entrada agrupadas al 100% de identidad; IMI, Imipenem, MER, Meropenem.

Antibiótico	Características de entrada	Método de predicción	Selección de características	Parámetro C
AMK	PA	RL	REFCV	0,1
	100			1
	97			1
	95			0,01
	PA		LASSO	1
	100			0,1
	97			1
	95			1
	PA	SVM	RFECV	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,01
	PA		LASSO	0,1
	100			0,1
	97			1
	95			1
CIP	PA	RL	REFCV	0,1
	100			0,01
	97			0,1
	95			0,01
	PA		LASSO	1
	100			1
	97			1
	95			1
	PA	SVM	RFECV	0,1
	100			0,01
	97			0,01
	95			0,01
	PA		LASSO	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; LASSO, Regularización *lasso*; SVM: Support Vector Machine, RL: Regresión logística; PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100, características de entrada agrupadas al 100% de identidad; IMI, Imipenem, MER, Meropenem

Antibiótico	Características de entrada	Método de predicción	Selección de características	Parámetro C
STX	PA	RL	REFCV	1
	100			1
	97			0,1
	95			0,1
	PA		LASSO	1
	100			1
	97			1
	95			1
	PA	SVM	REFCV	0,1
	100			0,1
	97			1
	95			1
	PA		LASSO	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1
TET	PA	RL	REFCV	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1
	PA		LASSO	0,1
	100			1
	97			1
	95			0,1
	PA	SVM	REFCV	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1
	PA		LASSO	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; LASSO, Regularización *lasso*; SVM: Support Vector Machine, RL: Regresión logística; PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100, características de entrada agrupadas al 100% de identidad; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol, TET, Tetraciclina.

Antibiótico	Características de entrada	Método de predicción	Selección de características	Parámetro C
TGC	PA	RL	REFCV	0,01
	100			0,01
	97			1
	95			1
	PA		LASSO	1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1
	PA	SVM	RFECV	0,01
	100			0,01
	97			0,01
	95			0,01
	PA		LASSO	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1
COL	PA	RL	REFCV	0,1
	100			0,01
	97			0,01
	95			0,01
	PA		LASSO	1
	100			1
	97			0,1
	95			0,1
	PA	SVM	RFECV	0,01
	100			0,1
	97			0,01
	95			0,01
	PA		LASSO	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; LASSO, Regularización *lasso*; SVM: Support Vector Machine, RL: Regresión logística; PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100, características de entrada agrupadas al 100% de identidad; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina.

2. Elementos de resistencia identificados entre las 521 especies de enterobacterias.

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reuteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Alelos al 100%	Nro. Alelos al 97%	Nro. Alelos al 95%
H-NS	521	31	1	8	3	14	97	43	324	Bombas de eflujo	Fluoroquinolonas, penicilinas, cefamicinas, tetraciclina, macrólidos, cefalosporinas, cefamicinas, penicilinas	31	18	16
<i>S. aureus fusA with mutation conferring resistance to fusidic acid</i>	520	31	1	8	3	13	97	43	324	Alteración del sitio blanco	Ácido fusídico	32	6	4
CRP	520	31	1	8	3	13	97	43	324	Bombas de eflujo	Penicilinas, macrólidos, fluoroquinolonas	15	1	1
<i>K. pneumoniae OmpK37</i>	520	31	1	8	3	13	97	43	324	Reducción de la permeabilidad	Penem, cefalosporinas, cefamicinas, monobactámicos, penicilinas, carbapenémicos	388	120	99
<i>baeR</i>	520	31	1	8	3	13	97	43	324	Bombas de eflujo	Aminocumarinas, Aminoglucósidos	42	12	10
<i>mdtC</i>	520	31	1	8	3	13	97	43	324	Bombas de eflujo	Aminocumarinas	119	13	7
<i>mdtB</i>	520	31	1	8	3	13	97	43	324	Bombas de eflujo	Aminocumarinas	120	11	8
<i>mdtA</i>	520	31	1	8	3	13	97	43	324	Bombas de eflujo	Aminocumarinas	120	13	12
<i>rosB</i>	520	31	1	8	3	13	97	43	324	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	47	8	7
<i>E. Coli ampH beta-lactamase</i>	520	31	1	8	3	13	97	43	324	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	58	11	10
TolC	520	31	1	8	3	13	97	43	324	Bombas de eflujo	Antibiótico peptídico, tetraciclina, rifamicinas, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, penicilinas, macrólidos, cefalosporinas, carbapenémicos, aminocumarinas, glicilicilinas.	47	13	11
<i>E. Coli soxS with mutation conferring antibiotic resistance</i>	520	31	1	8	3	13	97	43	324	Bombas de eflujo, reducción de la permeabilidad Alteración del sitio blanco	Tetraciclina, penicilinas, Penem, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos, glicilicilina, fluoroquinolonas, rifamicinas, fenicol, triclosán	52	15	14

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. refferi</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Alelos al 100%	Nro. Alelos al 97%	Nro. Alelos al 95%
<i>cpxA</i>	520	31	1	8	3	13	97	43	324	Bombas de efflujo	Aminocumarinas, Aminoglucósidos	33	7	6
<i>msbA</i>	520	31	1	8	3	13	97	43	324	Bombas de efflujo	Nitroimidazol	34	8	7
<i>K.pneumoniae KpnE</i>	519	31	1	8	3	13	97	43	323	Bombas de efflujo	Péptidos, Macrólidos, Cefalosporinas, Rifamicina, Aminoglucósidos, tetraciclina.	34	13	10
<i>kdpE</i>	519	31	1	8	3	13	97	43	323	Bombas de efflujo	Aminoglucósidos	44	10	8
<i>Haemophilus influenzae</i> PBP3 conferring resistance to beta-lactam antibiotics	519	31	1	8	3	13	97	43	323	Alteración del sitio blanco	Penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas	46	8	6
<i>emrR</i>	518	31	1	8	3	12	96	43	324	Bombas de efflujo	Fluoroquinolonas	31	11	7
<i>PmrF</i>	518	31	1	8	3	11	97	43	324	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	39	8	7
<i>K.pneumoniae KpnF</i>	517	31	1	8	3	13	97	43	321	Bombas de efflujo	Péptidos, Macrólidos, Cefalosporinas, Rifamicina, Aminoglucósidos, tetraciclina.	30	11	9
<i>baeS</i>	517	31	1	8	3	13	94	43	324	Bombas de efflujo	Aminocumarinas, Aminoglucósidos	66	13	11
<i>mdtH</i>	517	31	1	8	3	13	97	43	321	Bombas de efflujo	Fluoroquinolonas	52	11	9
<i>mdtG</i>	517	31	1	8	3	13	97	43	321	Bombas de efflujo	Fosfomicina	62	15	12
<i>M. tuberculosis poB</i> mutants conferring resistance to rifampicin	517	31	1	8	3	13	97	42	322	Alteración del sitio blanco	Rifamicina	33	4	4
<i>amA</i>	515	31	1	8	3	11	97	42	322	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	96	11	9
<i>ugd</i>	510	31	1	8	0	13	97	43	317	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	149	36	29
<i>rosA</i>	505	31	1	0	0	13	96	42	322	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	46	7	5
<i>K.pneumoniae</i> <i>OmpK37_cp1</i>	503	22	1	0	3	13	97	43	324	Reducción de la permeabilidad	Penem, cefalosporinas, cefamicinas, monobactámicos, penicilinas, carbapenémicos	358	110	90
<i>E. Coli</i> <i>soxR</i> with mutation conferring antibiotic resistance	501	31	1	8	0	13	96	28	324	Bombas de efflujo y Alteración del sitio blanco	Tetraciclina, penicilinas, cefalosporinas, glicilicilina, fluoroquinolonas, rifamicinas, fenicol, triclosán	35	9	8
<i>E. Coli</i> <i>soxS</i> with mutation conferring antibiotic resistance <i>cp1</i>	481	17	1	0	3	13	96	28	323	Bombas de efflujo, reducción de la permeabilidad, Alteración del sitio blanco	Tetraciclina, penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos, glicilicilina, fluoroquinolonas, rifamicinas, fenicol, triclosán	63	19	17
<i>E. Coli</i> <i>EF-Tu</i> mutants conferring resistance to Pulvomycin	481	28	1	8	3	11	81	43	306	Alteración del sitio blanco	Eftamicina	27	4	3
<i>acrB</i>	480	0	1	0	3	12	97	43	324	Bombas de efflujo	Tetraciclina, fenicoles, rifamicinas, glicilicilinas, penicilinas, cefalosporinas, triclosán, fluoroquinolonas	76	9	9
<i>bacA</i>	479	0	0	0	3	12	97	43	324	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	29	5	5

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reitteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Ateos al 100%	Nro. Ateos al 97%	Nro. Ateos al 95%
<i>dfrA3</i>	478	0	0	0	2	12	97	43	324	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	19	5	3
<i>marA</i>	476	0	0	0	0	12	97	43	324	Bombas de eflujo y reducción de la permeabilidad	Tetraciclina, fenicoles, penicilinas, cefamicinas, glicilicinas, rifamicinas, cefalosporinas, penem, carbapenémicos, monobactámicos, triclosán, fluoroquinolonas.	13	3	3
<i>E. Coli marR mutant conferring antibiotic resistance</i>	476	0	0	0	0	12	97	43	324	Bombas de eflujo y alteración del sitio blanco	Tetraciclinas, glicilicilina, cefalosporinas, fenicoles, rifamicina, penicilinas, fluoroquinolonas.	21	5	4
<i>E. Coli mdfA</i>	476	0	0	0	0	12	97	43	324	Bombas de eflujo	Tetraciclina, Cloruro de benzalconio, Rodamina.	56	3	3
<i>M. tuberculosis thyA with mutation conferring resistance to para-aminosalicylic acid</i>	476	0	0	0	0	12	97	43	324	Alteración del sitio blanco	Ácido aminosalicílico	21	3	2
<i>K.pneumoniae OmpK37_cp2</i>	475	0	0	0	0	12	97	43	323	Reducción de la permeabilidad	Penem, cefalosporinas, cefamicinas, monobactámicos, penicilinas, carbapenémicos	372	112	90
<i>YojI</i>	475	0	0	0	0	12	97	43	323	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	67	6	4
<i>M. tuberculosis katG mutations conferring resistance to isoniazid</i>	473	0	0	0	0	12	96	41	324	Alteración del sitio blanco	Isoniazida	45	5	5
<i>H-NS_cp1</i>	472	0	0	0	0	10	97	43	322	Bombas de eflujo	Fluoroquinolonas, penicilinas, cefamicinas, tetraciclina, macrólidos, cefalosporinas, cefamicinas, penicilinas	51	29	25
<i>mdtN</i>	472	0	0	0	0	9	96	43	324	Bombas de eflujo	Antibióticos nucleósidos, acridina	49	3	3
<i>sdhA</i>	472	0	0	0	0	12	96	43	321	Bombas de eflujo	Tetraciclina, penicilinas, fenicoles, Rifamicinas, Cefalosporinas, Glicilicilina, triclosán, Fluoroquinolonas	48	8	6
<i>eptA</i>	470	0	0	0	0	9	97	43	321	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	67	5	4
<i>macB</i>	468	31	1	0	3	13	97	0	323	Bombas de eflujo	Macrólidos	61	9	8
<i>K.pneumoniae OmpK37_cp3</i>	466	0	0	0	0	12	94	42	318	Reducción de la permeabilidad	Penem, cefalosporinas, cefamicinas, monobactámicos, penicilinas, carbapenémicos	383	115	94
<i>C. difficile gyrB conferring resistance to fluoroquinolone</i>	462	8	0	0	0	12	86	43	313	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	38	5	3

Elemento de resistencia	Número total de aislamiento	<i>P. reuteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Alelos al 100%	Nro. Alelos al 97%	Nro. Alelos al 95%
AcrF	457	0	0	0	0	8	96	43	310	Bombas de eflujo	Fluoroquinolona, cefamicinas, cefalosporinas, penicilinas	88	4	4
AcrE	455	0	0	0	0	10	97	43	305	Bombas de eflujo	Fluoroquinolona, cefamicinas, cefalosporinas, penicilinas	57	7	5
AcrS	448	0	0	0	0	7	97	43	301	Bombas de eflujo	Tetraciclina, fenicoles, fluoroquinolonas, rifamicinas, penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, gliciliciclina, triclosan	57	6	6
<i>mdtM</i>	434	0	0	0	0	9	97	43	285	Bombas de eflujo	Antibióticos nucleósidos, lincosamidas, fluoroquinolonas, fenicoles, acridina.	104	10	7
<i>E. Coli acrR with mutation conferring multidrug antibiotic resistance</i>	432	0	0	8	0	12	88	0	324	Bombas de eflujo, y alteración del sitio blanco	Tetraciclinas, fenicoles, gliciliciclina, fenicoles, cefalosporinas, penicilinas, rifamicina, fluoroquinolonas	37	8	8
<i>MdtK</i>	432	0	0	0	0	11	87	43	291	Bombas de eflujo	Fluoroquinolonas	68	5	5
<i>evgA</i>	423	0	0	0	0	9	93	0	321	Bombas de eflujo	Penicilinas, fluoroquinolonas, macrólidos y tetraciclina	20	5	4
<i>K.pneumoniae OmpK37_cp4</i>	397	0	0	0	0	10	65	30	292	Reducción de la permeabilidad	Penem, cefalosporinas, cefamicinas, monobactámicos, penicilinas, carbapenémicos	388	120	99
<i>acrD</i>	381	0	0	0	0	5	13	41	322	Bombas de eflujo	Aminoglucósidos	58	3	3
<i>E. Coli acrA</i>	370	31	1	8	3	4	0	0	323	Bombas de eflujo	Tetraciclinas, fenicoles, gliciliciclina, cefalosporinas, penicilinas, rifamicina, fluoroquinolonas, triclosán	23	7	6
<i>emrB</i>	364	31	1	0	3	7	0	0	322	Bombas de eflujo	Fluoroquinolonas	27	7	4
<i>emrA</i>	361	31	1	0	3	4	0	0	322	Bombas de eflujo	Fluoroquinolonas	31	6	6
<i>emrK</i>	328	0	0	0	0	3	5	0	320	Bombas de eflujo	Tetraciclina	38	2	2
<i>emrY</i>	327	0	0	0	0	3	5	0	319	Bombas de eflujo	Tetraciclina	21	2	2
<i>E. Coli ampC beta-lactamase</i>	325	0	0	0	0	3	0	0	322	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	52	4	3
<i>mdtP</i>	324	0	0	0	0	3	1	0	320	Bombas de eflujo	Antibióticos nucleósidos, acridina	41	2	2
<i>mdtO</i>	324	0	0	0	0	3	0	0	321	Bombas de eflujo	Antibióticos nucleósidos, acridina	60	2	2

Elemento de resistencia	Número total de aislamiento	<i>P. refteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Alelos al 100%	Nro. Alelos al 97%	Nro. Alelos al 95%
<i>mdtE</i>	322	0	0	0	0	3	0	0	319	Bombas de eflujo	Penicilinas, macrólidos, fluoroquinolonas	19	1	1
<i>gadW</i>	321	0	0	0	0	3	0	0	318	Bombas de eflujo	Penicilinas, macrólidos, fluoroquinolonas	18	3	2
<i>gadX</i>	321	0	0	0	0	3	0	0	318	Bombas de eflujo	Penicilinas, macrólidos, fluoroquinolonas	23	5	2
<i>evgS</i>	319	0	0	0	0	3	0	0	316	Bombas de eflujo	Penicilinas, fluoroquinolonas, macrólidos y tetraciclina	65	2	1
<i>mdtF</i>	318	0	0	0	0	3	0	0	315	Bombas de eflujo	Penicilinas, macrólidos, fluoroquinolonas	33	1	1
<i>tetR</i>	313	28	1	8	2	7	39	2	226	Bombas de eflujo	Tetraciclina	29	11	8
<i>E. Coli GlpT with mutation conferring resistance to fosfomicin</i>	295	0	0	8	0	1	0	0	286	Alteración del sitio blanco	Fosfomicina	14	2	2
<i>E. Coli gyrA conferring resistance to fluoroquinolones</i>	291	29	0	2	1	6	30	3	220	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolona	28	7	6
<i>E. Coli UhpT with mutation conferring resistance to fosfomicin</i>	290	0	0	0	0	9	97	43	141	Alteración del sitio blanco	Fosfomicina	19	3	3
<i>qacH</i>	286	19	0	6	1	8	69	23	160	Bombas de eflujo	Fluoroquinolona	13	5	5
<i>E. Coli parC conferring resistance to fluoroquinolone</i>	277	25	0	6	1	9	55	0	181	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolona	33	7	6
<i>acB_cp1</i>	261	0	0	0	0	9	91	0	161	Bombas de eflujo	Tetraciclina, fenicoles, rifamicinas, glicilicinas, penicilinas, cefalosporinas, triclosán, fluoroquinolonas	82	9	9
<i>E. Coli emrE</i>	258	31	1	8	3	1	1	0	213	Bombas de eflujo	Macrólidos	19	8	7
<i>su2</i>	249	16	0	4	1	9	46	1	172	Alteración del sitio blanco	Sulfonamida	9	2	1
<i>su1</i>	246	22	0	6	1	7	66	3	141	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	7	2	2
<i>E. Coli EF-Tu mutants conferring resistance to Pulvomycin_cp1</i>	230	16	1	8	2	11	76	42	74	Alteración del sitio blanco	Eftamicina	26	5	3

Elemento de resistencia	Número total de aislamiento	<i>P. reiferi</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Alelos al 100%	Nro. Alelos al 97%	Nro. Alelos al 95%
APH(3')-Ib	222	5	0	2	1	9	43	2	160	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	7	2	2
<i>S. aureus</i> GlpT with mutation conferring resistance to fosfomicin	219	31	1	0	1	11	94	43	38	Alteración del sitio blanco	Fosfomicina	23	5	5
TEM-1	218	17	0	2	1	11	56	2	129	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
APH(6)-Id	215	5	0	2	1	9	44	2	152	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	7	3	2
<i>mphB</i>	212	0	0	8	3	3	0	0	198	Inactivación antibiótica	Macrólidos	35	8	5
<i>tet(A)</i>	208	1	0	1	0	4	29	2	171	Bombas de eflujo	Tetraciclina	18	3	3
<i>Enterobacter cloacae</i> <i>acrA</i>	206	0	0	0	0	3	0	43	160	Bombas de eflujo	Tetraciclina, fenicóles, rifamicinas, glicilicinas, penicilinas, cefalosporinas, triclosán, fluoroquinolonas	25	4	4
<i>E. Coli ampC1 beta-lactamase</i>	195	0	0	0	0	3	0	0	192	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	38	4	4
<i>adeF</i>	192	31	1	8	1	10	97	43	1	Bombas de eflujo	Tetraciclina, fluoroquinolona	68	13	11
<i>K. pneumoniae</i> <i>KpnH</i>	190	31	1	8	1	7	97	43	2	Bombas de eflujo	Péptidos, aminoglucósidos, macrólidos, cefalosporinas, penem, fluoroquinolona, carbapenémicos, penicilinas.	21	7	6
<i>K. pneumoniae</i> <i>KpnG</i>	189	31	0	8	1	9	96	43	1	Bombas de eflujo	Péptidos, aminoglucósidos, macrólidos, cefalosporinas, penem, fluoroquinolona, carbapenémicos, penicilinas.	28	7	6
<i>basR</i>	179	31	0	0	1	7	96	43	1	Bombas de eflujo y alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	21	5	4
<i>mphA</i>	170	3	0	0	1	5	35	1	125	Inactivación antibiótica	Macrólidos	8	2	2
CTX-M-15	170	3	0	0	1	7	47	0	112	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
<i>K. pneumoniae</i> <i>OmpK37_cp5</i>	163	0	0	0	0	2	1	0	160	Reducción de la permeabilidad	Penem, cefalosporinas, cefamicinas, monobactámicos, penicilinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>E. Coli ampC beta-lactamase_cp1</i>	149	0	0	0	0	0	0	0	149	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
<i>S. aureus</i> <i>fusA</i> with mutation conferring resistance to fusidic acid_cp1	148	0	0	0	0	9	95	43	1	Alteración del sitio blanco	Ácido fusídico	1	1	1
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>AmuA</i>	146	0	0	0	1	9	93	42	1	Bombas de eflujo	Macrólidos, acridina	30	7	6
<i>norB</i>	145	0	0	0	1	8	92	43	1	Bombas de eflujo	Fluoroquinolonas	36	4	3

Elemento de resistencia	Número total de aislamiento	<i>P. refferi</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aíelos al 100%	Nro. Aíelos al 97%	Nro. Aíelos al 95%
<i>ramA</i>	145	0	0	0	1	9	90	42	3	Bombas de eflujo y Reducción de la permeabilidad	Penicilinas, penem, cefamicinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos, fluoroquinolona, tetraciclina, gliciliciclina, rifamicina, fenicol, triclosán	18	7	7
<i>oqxA</i>	143	0	0	0	1	8	89	43	2	Bombas de eflujo	Tetraciclinas, nitrofurantoina, gliciliciclina, diaminopirimidinas, fluoroquinolonas.	24	6	5
<i>mdtG_cp1</i>	142	0	0	0	0	8	90	43	1	Bombas de eflujo	Fosfomicina	1	1	1
<i>qacH_cp1</i>	141	0	0	1	1	4	26	4	105	Bombas de eflujo	Fluoroquinolona	1	1	1
<i>MexA</i>	139	1	0	0	1	5	88	43	1	Bombas de eflujo	Antibióticos peptídico, diaminopirimidinas, penicilinas, sulfonamidas, fluoroquinolona, macrólidos, tetraciclinas, aminocumarinas, fenicoles, penem, cefamicinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos	26	3	2
<i>sul1_cp1</i>	131	0	0	2	1	3	22	0	103	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>C. difficile gyrA conferring resistance to fluoroquinolones</i>	130	2	1	6	2	1	3	39	76	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	29	8	6
<i>vatB</i>	127	0	0	0	0	0	0	16	111	Inactivación antibiótica	Estreptogramina	9	4	4
<i>tetR_cp1</i>	124	6	0	2	1	0	3	0	112	Bombas de eflujo	Tetraciclina	28	11	9
<i>E. Coli PtsI with mutation conferring resistance to fosfomicin</i>	121	0	0	8	3	0	0	0	110	Alteración del sitio blanco	Fosfomicina	7	3	3
<i>AAC(6)-Ib-cr</i>	117	3	0	0	1	3	27	1	82	Inactivación antibiótica	Fluoroquinolonas, aminoglucósidos	3	1	1
<i>OXA-1</i>	114	3	0	0	1	2	21	1	86	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
<i>CTX-M-15_cp1</i>	111	0	0	0	0	2	13	0	96	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
<i>dfra17</i>	110	1	0	1	1	0	1	1	105	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	3	1	1
<i>aadA5</i>	109	0	0	1	1	0	1	1	105	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>aadA</i>	106	11	0	4	1	4	37	0	49	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	7	1	1
<i>K. pneumoniae acrA</i>	105	0	0	0	1	6	97	0	1	Bombas de eflujo	Penicilinas, cefalosporinas, fenicoles, rifamicina, triclosán, fluoroquinolona, tetraciclina, gliciliciclina	4	1	1
<i>adeF_cp1</i>	101	9	0	0	1	7	41	43	0	Bombas de eflujo	Tetraciclina, fluoroquinolona	1	1	1

Elemento de resistencia	Número total de aislamiento	<i>P. refteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Alelos al 100%	Nro. Alelos al 97%	Nro. Alelos al 95%
<i>mdtM_cp1</i>	100	0	0	0	0	6	92	1	1	Bombas de eflujo	Antibióticos nucleósidos, lincosamidas, fluorquinolonas, fenicoles, acridina.	1	1	1
<i>tet(B)</i>	96	17	1	0	1	2	5	0	70	Bombas de eflujo	Tetraciclinas	5	1	1
<i>sul2_cp1</i>	95	0	0	1	1	0	2	0	91	Alteración del sitio blanco	Sulfonamida	1	1	1
<i>mphA_cp1</i>	94	0	0	0	0	0	1	0	93	Inactivación antibiótica	Macrólidos	1	1	1
AAC(3)-Ile	94	15	0	0	1	2	9	0	67	Inactivación antibiótica	Aminoglicósidos	1	1	1
<i>aadA2</i>	88	2	0	3	1	4	47	1	30	Inactivación antibiótica	Aminoglicósidos	6	2	2
<i>dfrA17_cp1</i>	88	0	0	0	1	0	1	0	86	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>tet(A)_cp1</i>	87	0	0	0	0	0	2	0	85	Bombas de eflujo	Tetraciclina	1	1	1
<i>aadA5_cp1</i>	86	0	0	0	1	0	1	0	84	Inactivación antibiótica	Aminoglicósidos	1	1	1
FosA6	86	0	0	0	1	2	81	1	1	Inactivación antibiótica	Fosfomicina	16	5	2
<i>floR</i>	83	1	0	4	1	0	7	0	70	Bombas de eflujo	Fenicoles	16	2	2
H-NS_cp2	81	0	0	0	0	2	39	1	39	Bombas de eflujo	Fluoroquinolonas, penicilinas, tetraciclina, macrólidos, cefalosporinas, cefamicinas, penicilinas	1	1	1
<i>dfrA12</i>	78	2	0	2	1	4	37	1	31	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	2	1	1
<i>K.pneumoniae</i> <i>acrR</i> with mutation conferring multidrug antibiotic resistance	77	31	1	0	1	1	1	42	0	Bombas de eflujo, y alteración del sitio blanco	Tetraciclina, glicilicilina, cefalosporinas, fenicol, rifamicina, penicilinas, triclosán, fluoroquinolonas	13	7	6
<i>ugd_cp1</i>	76	17	0	0	0	2	2	1	54	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	1	1	1
APH(3')-Ib_cp1	75	0	0	0	1	2	4	0	68	Inactivación antibiótica	Aminoglicósidos	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reitteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aisllos al 100%	Nro. Aisllos al 97%	Nro. Aisllos al 95%
FosA5	71	9	0	0	1	4	16	41	0	Inactivación antibiótica	Fosfomicina	16	5	4
APH(3)-la	70	12	0	2	1	4	18	0	33	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	10	1	1
<i>adeB</i>	69	1	0	0	1	3	62	0	2	Bombas de eflujo	Tetraciclina, gliciliciclina	16	5	5
<i>dfra1</i>	68	20	0	5	1	2	17	0	23	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	4	1	1
AAC(6)-lb-cr_cp1	68	0	0	0	1	0	4	0	63	Inactivación antibiótica	Fluoroquinolonas, Aminoglucósidos	1	1	1
OXA-1_cp1	67	0	0	0	1	0	3	0	63	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
<i>dfra14</i>	66	0	0	2	1	7	27	0	29	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	3	1	1
AAC(3)-Ild	63	0	0	0	0	2	23	2	36	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	2	1	1
SHV-11	60	0	0	0	1	3	55	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	2	1	1
NDM-1	59	29	0	2	1	4	16	0	7	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>catI</i>	58	2	0	0	1	2	23	0	30	Inactivación antibiótica	Fenicoles	4	1	1
AAC(6)-b7	57	1	0	1	1	4	35	0	15	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	6	3	2
<i>E. Coli soxS with mutation conferring antibiotic resistance_cp2</i>	56	0	0	0	1	1	5	0	49	Bombas de eflujo, reducción de la permeabilidad Alteración del sitio blanco	Tetraciclina, penicilinas, Penem, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos, gliciliciclina, fluoroquinolonas, rifamicinas, fenicol, triclosan	1	1	1
AAC(3)-Ile_cp1	55	0	0	0	1	0	0	0	54	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>catB3</i>	53	1	0	0	1	2	23	1	25	Inactivación antibiótica	Fenicoles	2	2	2
QnrS1	51	0	0	0	1	4	17	0	29	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reiferi</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aisl. al 100%	Nro. Aisl. al 97%	Nro. Aisl. al 95%
<i>catB3</i>	53	1	0	0	1	2	23	1	25	Inactivación antibiótica	Fenicoles	2	2	2
<i>QnrS1</i>	51	0	0	0	1	4	17	0	29	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	1	1	1
CMY-2	47	3	0	0	1	0	1	0	42	Inactivación antibiótica	Cefamicina, cefalosporinas	1	1	1
<i>K. pneumoniae</i> <i>OmpK37_cp6</i>	42	0	0	0	0	0	0	0	42	Reducción de la permeabilidad	Penem, cefalosporinas, cefamicinas, monobactámicos, penicilinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>MexI</i>	42	31	1	8	1	1	0	0	0	Bombas de flujo	Tetraciclina, fluoroquinolona, acridina	15	3	3
<i>MexH</i>	42	31	1	8	1	1	0	0	0	Bombas de flujo	Tetraciclina, fluoroquinolona, acridina	9	4	4
<i>MexG</i>	42	31	1	8	1	1	0	0	0	Bombas de flujo	Tetraciclina, fluoroquinolona, acridina	7	5	4
SAT-2	41	15	0	4	1	1	5	0	15	Inactivación antibiótica	Nucleósidos	1	1	1
BRP(MBL)	41	26	0	2	1	1	5	0	6	Inactivación antibiótica	Bleomicina	3	3	3
<i>E. Coli</i> <i>CyaA</i> with mutation conferring resistance to fosfomicin	41	0	0	0	1	0	0	0	40	Alteración del sitio blanco	Fosfomicina	3	1	1
CMY-108	41	0	0	0	1	0	0	40	0	Inactivación antibiótica	Cefamicina	11	1	1
<i>tet(B)_cp1</i>	39	0	0	0	1	0	0	0	38	Bombas de flujo	Tetraciclinas	1	1	1
<i>NmcR</i>	36	30	1	0	1	1	1	2	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, carbapenémicos	10	8	6
<i>vatF</i>	35	0	0	0	1	0	0	29	5	Inactivación antibiótica	Estreptogramina	9	3	3
<i>sul3</i>	35	0	0	0	1	0	11	0	23	alteración del sitio blanco	Sulfonamida	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. refteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aislados al 100%	Nro. Aislados al 97%	Nro. Aislados al 95%
<i>oxxB</i>	35	0	0	0	1	0	32	0	2	Bombas de eflujo	Tetraciclinas, nitrofurantoina, gliciliciclina, diaminopirimidinas, fluoroquinolonas.	1	1	1
<i>aadA_cp1</i>	34	0	0	1	1	1	7	0	24	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
MexB	34	1	0	8	1	0	0	24	0	Bombas de eflujo	Antibiótico peptídico, diaminopirimidinas, sulfonamidas, fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, fenicoles, penicilinas, penem, cefamicinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos.	13	3	3
SRT-2	34	31	1	0	1	1	0	0	0	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	8	6	5
<i>S. enterica gyrA</i> conferring resistance to fluoroquinolones	33	0	0	0	1	3	29	0	0	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	12	2	2
<i>catII</i> from <i>E. Coli</i> K-12	32	15	0	0	1	4	4	0	8	Inactivación antibiótica	Fenicoles	1	1	1
EreA2	32	23	0	0	1	2	6	0	0	Inactivación antibiótica	Macrólidos	4	3	3
CTX-M-27	31	0	0	0	1	0	0	0	30	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
<i>catIII</i>	31	27	1	0	1	1	0	0	1	Inactivación antibiótica	Fenicoles	7	4	4
CTX-M-27_cp1	28	0	0	0	1	0	0	0	27	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
OXA-9	28	0	0	1	1	1	19	0	6	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	2	2	2
CTX-M-55	27	0	0	0	1	0	0	0	26	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
<i>S. serovars gyrB</i> conferring resistance to fluoroquinolone	27	13	0	0	1	1	11	0	1	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	2	2	2
<i>dhfrA14_cp1</i>	26	0	0	0	1	0	1	0	24	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
Erm(42)	26	20	0	0	1	1	2	0	2	Alteración del sitio blanco	Lincosamidas, macrólidos, estreptogramina	4	2	2

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. rettgeri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aislos al 100%	Nro. Aislos al 97%	Nro. Aislos al 95%
SHV-66	24	0	0	0	1	2	18	0	3	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>tet(D)</i>	24	1	0	8	1	2	10	0	2	Bombas de efflujo	Tetraciclina	11	4	4
<i>cmIA1</i>	24	0	0	0	1	0	12	0	11	Bombas de efflujo	Fenicoles	2	1	1
<i>abeS</i>	24	21	1	0	1	1	0	0	0	Bombas de efflujo	Aminocumarinas, macrólidos.	3	3	2
<i>dfxA6</i>	24	22	0	0	1	1	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
ErmB	23	0	0	0	1	1	2	0	19	Alteración del sitio blanco	Estreptogramina, lincosamidas, macrólidos	1	1	1
<i>arr-2</i>	22	3	0	2	1	1	14	0	1	Inactivación antibiótica	Rifamicina	1	1	1
CTX-M-14	22	0	0	0	1	0	9	0	12	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
KPC-3	22	0	0	1	1	1	14	0	5	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos	1	1	1
<i>E. Coli soxS with mutation conferring antibiotic resistance_cp3</i>	21	0	0	0	0	0	0	0	21	Bombas de efflujo, reducción de la permeabilidad Alteración del sitio blanco	Tetraciclina, penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos, gliciliciclina, fluoroquinolonas, rifamicinas, fenicol, triclosán	1	1	1
AAC(6)-Ian	21	19	0	0	1	1	0	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>qacH_cp2</i>	20	0	0	0	0	1	6	0	13	Bombas de efflujo	Fluoroquinolona	1	1	1
<i>goIS</i>	20	9	1	7	1	1	1	0	0	Bombas de efflujo	Penicilinas, penem, cefamicinas cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos, fenicoles	7	6	6
<i>aadA2_cp1</i>	19	0	0	0	0	0	12	0	7	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>catI_cp1</i>	19	0	0	0	1	0	0	0	18	Inactivación antibiótica	Fenicoles	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. refteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aíelos al 100%	Nro. Aíelos al 97%	Nro. Aíelos al 95%
<i>cmiA5</i>	18	5	0	2	1	0	8	0	2	Bombas de eflujo	Fenicoles	2	1	1
SHV-1	18	0	0	0	1	0	17	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
ANT(3)-Ia	18	5	0	1	1	2	8	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	5	3	3
<i>tetM</i>	18	0	0	0	1	0	0	0	17	Alteración del sitio blanco	Tetraciclina	2	2	1
<i>dtfA1_cp1</i>	17	2	0	0	0	0	1	0	14	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
QnrB1	17	0	0	0	1	3	12	0	1	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	1	1	1
AAC(2)-Ia	17	15	1	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	7	5	5
<i>tet(59)</i>	17	16	0	0	1	0	0	0	0	Bombas de eflujo	Tetraciclina	7	4	4
<i>E. Coli acrR with mutation conferring multidrug antibiotic resistance_cp1</i>	16	0	0	0	0	0	0	0	16	Bombas de eflujo, y alteración del sitio blanco	Tetraciclinas, fenicoles, glicilicinas, fenicoles, cefalosporinas, penicilinas, rifamicina, fluoroquinolonas	1	1	1
<i>E. Coli emrE_cp1</i>	16	0	0	0	0	0	0	0	16	Bombas de eflujo	Macrólidos	1	1	1
<i>floR_cp1</i>	16	0	0	0	1	0	0	0	15	Bombas de eflujo	Fenicoles	1	1	1
APH(3)-VI	15	5	0	1	1	0	6	0	2	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
CTX-M-55_cp1	15	0	0	0	1	0	0	0	14	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
KPC-2	15	0	0	1	1	0	12	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos	1	1	1
CTX-M-12	15	13	0	0	1	1	0	0	0	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reiferi</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Alelos al 100%	Nro. Alelos al 97%	Nro. Alelos al 95%
AAC(3)-IId_cp1	14	0	0	0	0	0	0	0	14	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
APH(3)-Ia_cp1	14	0	0	0	1	0	0	0	13	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
AAC(6)-Ib7_cp1	14	0	0	0	1	0	8	0	5	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>arr-3</i>	14	3	0	0	1	0	6	1	3	Inactivación antibiótica	Rifamicina	1	1	1
<i>armA</i>	14	0	0	2	1	1	9	0	1	Alteración del sitio blanco	Aminoglucósidos	1	1	1
ANT(2)-Ia	14	5	0	1	1	2	4	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	2	1	1
QnrS1_cp1	13	0	0	0	1	0	1	0	11	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	1	1	1
<i>aadA16</i>	13	10	0	0	1	0	1	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	3	2	2
OXA-10	13	6	0	2	1	0	4	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
MCR-1.1	13	0	0	0	1	0	0	0	12	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	1	1	1
CMY-6	12	0	0	0	1	1	3	0	7	Inactivación antibiótica	Cefamicinas	1	1	1
CMY-2_cp1	12	0	0	0	1	0	0	0	11	Inactivación antibiótica	Cefamicina, cefalosporinas	1	1	1
<i>mphE</i>	12	2	0	2	1	0	6	0	1	Inactivación antibiótica	Macrólidos	1	1	1
<i>msrE</i>	12	2	0	2	1	0	6	0	1	Alteración del sitio blanco	Tetraciclina, macrólidos, fenicoles, pleuromutilina, estreptogramina, lincosamida	4	1	1
AAC(6)-Ib9	12	0	0	1	1	1	6	0	3	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	3	2	2
<i>Bartonella bacilliformis gyrB conferring resistance to aminocoumarin</i>	12	10	1	0	1	0	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Aminocumarina	3	2	2

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reuteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aisl. al 100%	Nro. Aisl. al 97%	Nro. Aisl. al 95%
QnrD1	12	11	0	0	1	0	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	2	1	1
<i>qacH_cp3</i>	11	0	0	0	0	1	0	0	10	Bombas de eflujo	Fluoroquinolona	1	1	1
<i>tetR_cp2</i>	11	1	0	0	0	0	0	0	10	Bombas de eflujo	Tetraciclina	1	1	1
<i>catB3_cp1</i>	11	0	0	0	1	0	4	0	6	Inactivación antibiótica	Fenicoles	1	1	1
CMY-42	11	0	0	0	1	1	0	0	9	Inactivación antibiótica	Cefamicina, cefalosporinas	1	1	1
SHV-28	11	0	0	0	1	0	10	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	2	1	1
AAC(6)-II	11	5	0	0	1	1	4	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>sul3_cp1</i>	11	0	0	0	1	0	0	0	10	alteración del sitio blanco	Sulfonamida	1	1	1
<i>Agrobacterium fabrum chloramphenicol acetyltransferase</i>	11	0	0	0	1	3	3	0	4	Inactivación antibiótica	Fenicoles	8	6	5
AAC(3)-IV	11	0	0	0	1	0	10	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	3	1	1
<i>catA4</i>	10	0	0	6	1	3	0	0	0	Inactivación antibiótica	Fenicoles	13	6	5
APH(4)-Ia	10	0	0	0	1	0	9	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
FosA3	10	9	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Fosfomicina	4	2	1
<i>sul1_cp2</i>	9	0	0	2	0	2	2	0	3	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
APH(6)-Id_cp2	9	0	0	0	1	0	1	0	7	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. refteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. A los al 100%	Nro. A los al 97%	Nro. A los al 95%
APH(3')-lb_cp2	9	0	0	0	1	0	1	0	7	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
mtC	9	0	0	0	1	1	2	0	5	Alteración del sitio blanco	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>S. enterica</i> gyrA with mutation conferring resistance to triclosan	9	0	0	0	1	0	7	1	0	Alteración del sitio blanco	Triclosán	4	2	1
KPC-3_cp1	9	0	0	0	1	0	7	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos	1	1	1
<i>M. morganii</i> gyrB conferring resistance to fluoroquinolone	9	0	0	8	1	0	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	7	2	2
<i>K. pneumoniae</i> OmpK37_cp7	8	0	0	0	0	0	0	0	8	Reducción de la permeabilidad	Penem, cefalosporinas, cefamicinas, monobactámicos, penicilinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>E. Coli</i> EF-Tu mutants conferring resistance to Pulvomycin_cp2	8	0	0	0	0	0	0	8	0	Alteración del sitio blanco	Elfamicina	1	1	1
SAT-2_cp1	8	0	0	0	1	0	0	0	7	Inactivación antibiótica	Nucleósidos	1	1	1
NDM-5	8	0	0	0	1	1	0	0	6	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
adeF_cp2	8	0	0	0	1	3	1	3	0	Bombas de eflujo	Tetraciclina, fluoroquinolona	1	1	1
CMY-132	8	0	0	0	1	0	0	0	7	Inactivación antibiótica	Cefamicina	3	1	1
OXA-181	8	0	0	0	1	1	5	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
MCR-3.1	8	0	0	0	1	0	4	0	3	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	3	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reuteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. A los al 100%	Nro. A los al 97%	Nro. A los al 95%
<i>tet(A)_cp2</i>	7	0	0	0	0	0	0	0	7	Bombas de eflujo	Tetraciclina	1	1	1
CTXM-15_cp2	7	0	0	0	0	1	5	0	1	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
<i>sul2_cp2</i>	7	0	0	0	1	0	1	0	5	Alteración del sitio blanco	Sulfonamida	3	1	1
<i>dfrA8</i>	7	1	0	0	1	1	0	0	4	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
SHV-26	7	0	0	0	1	1	5	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
OXA-2	7	1	0	0	1	1	0	0	4	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
NDM-7	7	0	0	0	1	2	1	0	3	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
SHV-66_cp1	6	0	0	0	1	1	4	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
QnrB20	6	0	0	0	1	2	1	0	2	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolona	1	1	1
ErmB_cp1	6	0	0	0	1	0	0	0	5	Alteración del sitio blanco	Estreptogramina, lincosamidas, macrólidos	1	1	1
OXA-232	6	0	0	0	1	0	5	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
<i>dfrA19</i>	6	2	0	0	1	2	1	0	0	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
QnrB6	6	0	0	0	1	1	3	0	1	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolona	2	1	1
TEM-135	6	0	0	0	1	0	4	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, Penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
SHV-187	6	0	0	0	1	0	5	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
FosA7	6	0	0	0	1	0	0	1	4	Inactivación antibiótica	Fosfomicina	2	2	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reitteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Alelos al 100%	Nro. Alelos al 97%	Nro. Alelos al 95%
MCR-3.5	6	0	0	0	1	0	0	0	5	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	1	1	1
evgA_cp1	5	0	0	0	0	0	5	0	0	Bombas de flujo	Penicilinas, fluoroquinolonas, macrólidos y tetraciclina	1	1	1
<i>E. Coli ampC beta-lactamase_cp2</i>	5	0	0	0	0	0	0	0	5	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
<i>dfxA12_cp1</i>	5	0	0	0	0	0	0	0	5	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>mphA_cp2</i>	5	0	0	0	0	0	0	0	5	Inactivación antibiótica	Macrólidos	1	1	1
CTX-M-1	5	0	0	0	1	0	0	0	4	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
CMY-4	5	0	0	0	1	0	3	0	1	Inactivación antibiótica	Cefamicina	1	1	1
CTX-M-14_cp1	5	0	0	0	1	0	1	0	3	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
APH(3)-Vla	5	3	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	2	2	2
<i>K.pneumoniae ramR mutants</i>	5	0	0	0	1	0	4	0	0	Bombas de flujo y Alteración del sitio blanco	Tetraciclina, glicilicilina, penicilinas, cefalosporinas, fenicoles, rifamicinas, triclosán, fluoroquinolona.	4	4	4
FosA2	5	0	1	0	1	3	0	0	0	Inactivación antibiótica	Fosfomicina	9	6	3
SHV-33	5	0	0	0	1	0	4	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
VIM-1	5	0	0	0	1	1	3	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, Penem, cefamicinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
MCR-9.1	5	0	0	0	1	1	0	0	3	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	3	2	2
AAC(6)-Ib	5	0	0	0	1	1	3	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reitteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aisl. al 100%	Nro. Aisl. al 97%	Nro. Aisl. al 95%
<i>mtF</i>	5	0	0	0	1	1	3	0	0	Alteración del sitio blanco	Aminoglucósidos	2	2	2
MCR-3.4	5	0	0	0	1	0	2	0	2	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	2	1	1
H-NS_cp3	4	0	0	0	0	0	3	0	1	Bombas de eflujo	Fluoroquinolonas, penicilinas, cefamicinas, tetraciclina, macrólidos, cefalosporinas, cefamicinas, penicilinas	1	1	1
<i>emrA_cp1</i>	4	0	1	0	3	0	0	0	0	Bombas de eflujo	Fluoroquinolonas	1	1	1
<i>sul1_cp3</i>	4	0	0	1	0	1	0	0	2	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>tetR_cp3</i>	4	0	0	0	0	0	0	0	4	Bombas de eflujo	Tetraciclina	1	1	1
NDM-1_cp1	4	0	0	2	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>dfrA17_cp2</i>	4	0	0	0	1	0	0	0	3	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>aadA5_cp2</i>	4	0	0	0	1	0	0	0	3	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>mtB</i>	4	0	0	0	1	0	1	0	2	Alteración del sitio blanco	Aminoglucósidos	1	1	1
CTX-M-1_cp1	4	0	0	0	1	0	0	0	3	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
<i>catII from E. Coli K-12_cp1</i>	4	0	0	0	1	1	0	0	2	Inactivación antibiótica	Fenicolés	1	1	1
SHV-11_cp1	4	0	0	0	1	0	3	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
OXA-48	4	0	0	0	1	0	3	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
<i>dfrA5</i>	4	0	0	0	1	0	0	0	3	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reitteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aíelos al 100%	Nro. Aíelos al 97%	Nro. Aíelos al 95%
ANT(3)-IIa_cp1	4	0	0	0	1	1	2	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
QnrB10	4	0	0	1	1	0	1	0	1	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	1	1	1
QnrB4	4	1	0	0	1	0	1	0	1	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	1	1	1
DHA-17	4	1	0	0	1	0	1	0	1	Inactivación antibiótica	Cefamicina, cefalosporinas	1	1	1
SHV-5	4	0	0	0	1	0	3	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
AAC(6)-Ib4	4	0	0	0	1	0	2	1	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
SHV-30	4	0	0	0	1	1	2	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
QnrA1	4	0	0	0	1	1	2	0	0	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolona	1	1	1
SHV-27	4	0	0	0	1	1	2	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>dfrA30</i>	4	0	0	0	1	1	2	0	0	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>dfrA20</i>	4	0	0	0	1	0	1	0	2	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
Tet(X4)	4	0	0	0	1	0	0	0	3	Inactivación antibiótica	Tetraciclina, gliciciclina	1	1	1
VIM-2	4	3	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefamicina, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
TEM-1_cp2	3	0	0	0	0	0	1	0	2	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
<i>aadA2_cp2</i>	3	0	0	0	0	0	2	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reuteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Alelos al 100%	Nro. Alelos al 97%	Nro. Alelos al 95%
<i>sul1_cp4</i>	3	0	0	1	0	1	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>aadA_cp2</i>	3	0	0	0	1	0	1	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
BRP(MBL)_cp1	3	0	0	2	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Bleomicina	1	1	1
QnrB1_cp1	3	0	0	0	1	1	1	0	0	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	1	1	1
AAC(6)-Ib-cr_cp2	3	0	0	0	1	0	1	0	1	Inactivación antibiótica	Fluoroquinolonas, Aminoglucósidos	1	1	1
OXA-1_cp2	3	0	0	0	1	0	1	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
SHV-66_cp2	3	0	0	0	1	0	2	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
SHV-66_cp3	3	0	0	0	1	0	2	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
CMY-42_cp1	3	0	0	0	1	0	0	0	2	Inactivación antibiótica	Cefamicina, cefalosporinas	1	1	1
QnrB20_cp1	3	0	0	0	1	1	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolona	1	1	1
<i>dfrA25</i>	3	0	0	0	1	0	0	0	2	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>dfrA25_cp1</i>	3	0	0	0	1	0	0	0	2	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>dfrA27</i>	3	0	0	0	1	0	1	0	1	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>mphE_cp1</i>	3	0	0	0	1	0	2	0	0	Inactivación antibiótica	Macrólidos	1	1	1
<i>mstE_cp1</i>	3	0	0	0	1	0	2	0	0	Alteración del sitio blanco	Tetraciclina, macrólidos, fenicoles, pleuromutilina, estreptogramina, lincosamida, macrólido, oxazolidinonas.	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reuteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aíelos al 100%	Nro. Aíelos al 97%	Nro. Aíelos al 95%
<i>armA_cp1</i>	3	0	0	0	1	0	2	0	0	Alteración del sitio blanco	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>tet(D)_cp1</i>	3	0	0	1	1	0	0	0	1	Bombas de eflujo	Tetraciclina	1	1	1
OXA-10_cp1	3 0	0	0	0	1	0	2	0		Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
SHV-7	3	0	0	0	1	1	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
QnrB4_cp1	3	0	0	0	1	0	1	0	1	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	1	1	1
DHA-17_cp1	3	0	0	0	1	0	1	0	1	Inactivación antibiótica	Cefamicina, cefalosporinas	1	1	1
VIM-27	3 0	0	0	0	1	0	2	0		Inactivación antibiótica	Penicilinas, Penem, cefamicinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>sul3_cp2</i>	3	0	0	0	1	0	0	0	2	alteración del sitio blanco	Sulfonamida	1	1	1
AAC(6)-IIa	3	0	0	0	1	0	2	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>catB11</i>	3	0	0	0	1	0	2	0	0	Inactivación antibiótica	Fenicoles	1	1	1
QnrS2	3	0	0	0	1	0	0	0	2	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	1	1	1
KPC-4	3	0	0	0	1	1	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos	1	1	1
<i>cmIA1_cp1</i>	3	0	0	0	1	0	0	0	2	Bombas de eflujo	Fenicoles	1	1	1
<i>mdsA</i>	3	0	0	0	1	1	1	0	0	Bomba de elujo	Penicilinas, penem, cefamicinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos, fenicoles	2	2	2
<i>mdsC</i>	3	0	0	0	1	1	1	0	0	Bomba de elujo	Penicilinas, penem, cefamicinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos, fenicoles	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reitteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aíelos al 100%	Nro. Aíelos al 97%	Nro. Aíelos al 95%
SHV-2A	3	0	0	0	1	1	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
SHV-36	3	0	0	0	1	1	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
DHA-7	3	0	0	0	1	0	2	0	0	Inactivación antibiótica	Cefamicina, cefalosporinas	1	1	1
IMP-4	3	0	0	0	1	0	1	1	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefamicinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>E. Coli nfsA mutations conferring resistance to nitrofurantoin</i>	3	0	0	0	1	0	1	0	1	Inactivación antibiótica	Nitrofurantoina	2	2	2
AAC(3)-VIa	3	0	0	0	1	0	0	0	2	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
CMY-40	3	0	0	0	1	0	0	2	0	Inactivación antibiótica	Cefamicina	2	1	1
APH(6)-Ic	3	0	0	0	1	0	0	2	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>mef(B)</i>	3	0	0	0	1	0	2	0	0	Bomba de elujo	Macrólidos	1	1	1
<i>aadA23</i>	3	0	0	0	1	0	2	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>tet(Y)</i>	3	2	0	0	1	0	0	0	0	Bomba de elujo	Tetraciclina	1	1	1
VIM-24	3	2	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefamicina, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>qacH_cp4</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	2	Bombas de elujo	Fluoroquinolona	1	1	1
<i>tet(A)_cp3</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	2	Bombas de elujo	Tetraciclina	1	1	1
<i>M. tuberculosis katG mutations conferring resistance to isoniazid_cp1</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	2	Alteración del sitio blanco	Isoniazida	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. refteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Alelos al 100%	Nro. Alelos al 97%	Nro. Alelos al 95%
<i>floR_cp2</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Bombas de efujo	Fenicoles	1	1	1
APH(6)-ld_cp3	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucoídos	1	1	1
APH(3)-lb_cp3	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucoídos	1	1	1
<i>arr-2_cp1</i>	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Ritamicina	1	2	1
<i>cmIA5_cp1</i>	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Bombas de efujo	Fenicoles	1	1	1
APH(3)-la_cp2	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucoídos	1	1	1
APH(3)-VL_cp1	2	0	0	1	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucoídos	1	1	1
APH(3)-VL_cp2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucoídos	1	1	1
NDM-1_cp2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
BRP(MBL)_cp2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Bleomicina	1	1	1
CMY-6_cp1	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Cefamicinas	1	1	1
<i>catB3_cp2</i>	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Fenicoles	1	1	1
SHV-66_cp4	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
SHV-66_cp5	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
SHV-66_cp6	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
SHV-66_cp7	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>dfra17_cp3</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>aadA5_cp3</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucoídos	1	1	1
CMY-2_cp2	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Cefamicina, cefalosporinas	1	1	1
<i>tet(B)_cp2</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Bombas de efujo	Tetraciclinas	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reuteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. A los al 100%	Nro. A los al 97%	Nro. A los al 95%
<i>dfrA8_cp1</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
AAC(6)-Ib7_cp2	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
AAC(6)-Ib7_cp3	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
AAC(6)-Ib7_cp4	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>catI_cp2</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Fenicoles	1	1	1
TEM-12	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, Penem, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>arr-3_cp1</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Rifamicina	1	1	1
SHV-168	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>ramA_cp1</i>	2	0	0	0	1	0	0	1	0	Bombas de eflujo y Reducción de la permeabilidad	Penicilinas, penem, cefamicinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos, fluoroquinolona, tetraciclina, gliciliciclina, rifamicina, fenicol, triclosán	1	1	1
TEM-206	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
TEM-141	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, Penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
<i>ErmB_cp2</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Estreptogramina, lincosamidas, macrolidos	1	1	1
<i>CMY-4_cp1</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Cefamicina	1	1	1
TEM-190	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
TEM-190_cp1	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. refteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morgani</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aislos al 100%	Nro. Aislos al 97%	Nro. Aislos al 95%
<i>msrE_cp2</i>	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Alteración del sitio blanco	Tetraciclina, macrólidos, fenicolos, pleuromutilina, estreptogramina, lincosamida, macrólido, oxazolidinonas.	1	1	1
<i>amaA_cp2</i>	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Alteración del sitio blanco	Aminoglucósidos	1	1	1
OXA-9_cp1	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
OXA-140	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
CTXM-14_cp2	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
CMY-132_cp1	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Cefamicina	1	1	1
<i>dfxA5_cp1</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
CMY-94	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Cefamicinas	1	1	1
SHV-1_cp1	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
Erm(42)_cp1	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Alteración del sitio blanco	Lincosamidas, macrólidos, estreptogramina	1	1	1
KPC-3_cp2	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos	1	1	1
AAC(6)-Ib9_cp1	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
QnrB10_cp1	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	1	1	1
<i>dfxA19_cp1</i>	2	0	0	0	1	1	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
CTXM-8	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. refteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morgani</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Alelos al 100%	Nro. Alelos al 97%	Nro. Alelos al 95%
<i>sul3_cp3</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Sulfonamida	1	1	1
CTX-M-65	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
CTX-M-65_cp1	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
QnrS2_cp1	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolonas	1	1	1
AAC(3)-Ib	2	0	0	0	1	1	0	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
ACT-24	2	0	0	0	1	1	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicina, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
ACT-25	2	0	0	0	1	1	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicina, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
TEM-169	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, Penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
VEB-5	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
<i>tet(C)</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Bombas de elujo	Tetraciclina	1	1	1
AAC(6)-Ib3	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>aadA3</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>aadA3_cp1</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>aadA3_cp2</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>aadA3_cp3</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	4	1	1
AAC(3)-Ic	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. refferi</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aislos al 100%	Nro. Aislos al 97%	Nro. Aislos al 95%
AAC(6)-Ib'	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>aadA14</i>	2	0	1	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>dfra23</i>	2	1	0	0	1	0	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>arr-4</i>	2	1	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Rifamicina	1	1	1
NDM-6	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>cmlA6</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Bombas de eflujo	Fenicoles	1	1	1
VIM-1_cp1	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefamicinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
AAC(6)-Ic	2	0	0	0	1	1	0	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
AAC(3)-Ib	2	0	0	0	1	1	0	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>arr-1</i>	2	0	0	0	1	1	0	0	0	Inactivación antibiótica	Rifamicina	1	1	1
ACT-17	2	0	0	0	1	1	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, carbapenémicos	3	1	1
KPC-6	2	0	0	1	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos	1	1	1
TEM-20	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
TEM-20_cp1	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
TEM-20_cp2	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
TEM-20_cp3	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. refteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aislos al 100%	Nro. Aislos al 97%	Nro. Aislos al 95%
TEM-20_cp4	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
TEM-20_cp5	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
TEM-20_cp6	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
AAC(6)-33	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
FONA-6	2	0	0	0	1	0	0	1	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas	1	1	1
CTX-M-2	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
<i>mtG</i>	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Alteración del sitio blanco	Aminoglucósidos	1	1	1
TEM-104	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
OKP-B-2	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
<i>catB2</i>	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Fenicoles	1	1	1
<i>catB2_cp1</i>	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Fenicoles	1	1	1
<i>aphA15</i>	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
QepA4	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Bomba de elujo	Fluoroquinolona	1	1	1
CMY-16	2	0	0	1	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Cefamicina	1	1	1
SHV-134	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>tetM_cp1</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Tetraciclina	1	1	1
<i>aadA7</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Años al 100%	Nro. Años al 97%	Nro. Años al 95%
<i>aadA24</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>dfxA20_cp1</i>	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>FosA4</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Fosfomicina	1	1	1
<i>MCR-3.2</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	1	1	1
<i>QnrS4</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolona	1	1	1
<i>vatD</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Estreptogramina	1	1	1
<i>MCR-2.1</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	1	1	1
<i>SHV-60</i>	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>aadA6b</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>APH(3)-IIa</i>	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Aminoglucósidos	1	1	1
<i>CTX-M-63</i>	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas	1	1	1
<i>TEM-150</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
<i>adeR</i>	2	1	0	0	1	0	0	0	0	Bombas de eflujo	Tetraciclina, gliciliciclina	1	1	1
<i>CARB-16</i>	2	1	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas	1	1	1
<i>PER-7</i>	2	1	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos	1	1	1
<i>NmcA</i>	2	0	0	0	1	0	0	1	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, carbapenémicos.	1	1	1
<i>SHV-38</i>	2	0	0	0	1	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Ateios al 100%	Nro. Ateios al 97%	Nro. Ateios al 95%
<i>E. Coli rpoB mutants conferring resistance to rifampicin</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Rifamicina	1	1	1
<i>E. Coli rpoB mutants conferring resistance to rifampicin_cp1</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Rifamicina	1	1	1
TEM-33	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
PER-4	2	1	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos	1	1	1
TEM-40	2	0	0	0	1	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
TEM-1_cp3	1	0	0	0	0	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, penem, cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
<i>E. Coli mdxA_cp1</i>	1	0	0	0	0	0	0	1	0	Bombas de eflujo	Tetraciclina, Cloruro de benzalconio, Rodamina.	1	1	1
<i>K. pneumoniae OmpK37_cp8</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Reducción de la permeabilidad	Penem, cefalosporinas, cefamicinas, monobactámicos, penicilinas, carbapenémicos	1	1	1
<i>E. Coli ampH beta-lactamase_cp1</i>	1	0	0	0	0	0	1	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
TolC_cp1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	Bombas de eflujo	Antibiótico peptídico, tetraciclina, rifamicinas, aminoglicósidos, fluoroquinolonas, penicilinas, macrólidos, cefalosporinas, carbapenémicos, aminocumarinas, glicilicilinas.	1	1	1
AcrF_cp1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	Bombas de eflujo	Fluoroquinolona, cefamicinas, cefalosporinas, penicilinas	1	1	1
H-NS_cp4	1	0	0	0	0	0	1	0	0	Bombas de eflujo	Fluoroquinolonas, penicilinas, cefamicinas, tetraciclina, macrólidos, cefalosporinas, cefamicinas, penicilinas	1	1	1
<i>mdtM_cp2</i>	1	0	0	0	0	0	1	0	0	Bombas de eflujo	Antibióticos nucleósidos, lincosamidas, fluoroquinolonas, fenicoles, acridina.	1	1	1
<i>evgA_cp2</i>	1	0	0	0	0	0	1	0	0	Bombas de eflujo	Penicilinas, fluoroquinolonas, macrólidos y tetraciclina	1	1	1
<i>evgS_cp1</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Bombas de eflujo	Penicilinas, fluoroquinolonas, macrólidos y tetraciclina	1	1	1
<i>eptA_cp1</i>	1	0	0	0	0	0	1	0	0	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	1	1	1
<i>E. Coli ampC beta-lactamase_cp3</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reiferi</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. A los al 100%	Nro. A los al 97%	Nro. A los al 95%
TolC_cp1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	Bombas de flujo	Antibiótico peptídico, tetraciclina, rifamicinas, aminoglicósidos, fluoroquinolonas, penicilinas, macrólidos, cefalosporinas, carbapenémicos, aminocumarinas, glicilicilinas.	1	1	1
AcrF_cp1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	Bombas de flujo	Fluoroquinolona, cefamicinas, cefalosporinas, penicilinas	1	1	1
HNS_cp4	1	0	0	0	0	0	1	0	0	Bombas de flujo	Fluoroquinolonas, penicilinas, cefamicinas, tetraciclina, macrólidos, cefalosporinas, cefamicinas, penicilinas	1	1	1
mdtM_cp2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	Bombas de flujo	Antibióticos nucleósidos, lincosamidas, fluoroquinolonas, fenicolos, acridina.	1	1	1
evgA_cp2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	Bombas de flujo	Penicilinas, fluoroquinolonas, macrólidos y tetraciclina	1	1	1
evgS_cp1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Bombas de flujo	Penicilinas, fluoroquinolonas, macrólidos y tetraciclina	1	1	1
eptA_cp1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	1	1	1
<i>E. Coli ampC beta-lactamase_cp3</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas	1	1	1
<i>E. Coli emrE_cp2</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Bombas de flujo	Macrólidos	1	1	1
<i>dfrA12_cp2</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>dfrA12_cp3</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>dfrA12_cp4</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>dfrA12_cp5</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>dfrA12_cp6</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>aadA2_cp3</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglicósidos	1	1	1
<i>aadA2_cp4</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglicósidos	1	1	1
<i>aadA2_cp5</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Aminoglicósidos	1	1	1
<i>sul1_cp5</i>	1	0	0	0	0	1	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>sul1_cp6</i>	1	0	0	0	0	1	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
<i>mphA_cp3</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Macrólidos	1	1	1
<i>tet(A)_cp4</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Bombas de flujo	Tetraciclina	1	1	1
<i>tetR_cp4</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Bombas de flujo	Tetraciclina	1	1	1

Elemento de resistencia	Nro. total de aislamientos	<i>P. reuteri</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. Morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>E. Coli</i>	Mecanismo de resistencia	Resistencia a:	Nro. Aislos al 100%	Nro. Aislos al 97%	Nro. Aislos al 95%
<i>tetR_cp5</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Bombas de flujo	Tetraciclina	1	1	1
<i>tetR_cp6</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Bombas de flujo	Tetraciclina	1	1	1
<i>mphB_cp1</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	Inactivación antibiótica	Macrólidos	1	1	1
<i>gqiS_cp1</i>	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Bombas de flujo	Penicilinas, penem, cefamicinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos, fenicoles	1	1	1
KPC-2_cp1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos	1	1	1
<i>tet(W/NW)</i>	1	0	0	0	1	0	0	0	0	alteración del sitio blanco	Tetraciclina	1	1	1
<i>dfrA15</i>	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Diaminopirimidinas	1	1	1
DHA-13	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas, cefamicinas	1	1	1
<i>S. aureus murA with mutation conferring resistance to fosfomicin</i>	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Fosfomicina	1	1	1
ACT-20	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicina, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
ACT-15	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicina, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
MIR-10	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Cefalosporinas, monobactámicos	1	1	1
DHA-18	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Cefamicina, cefalosporinas	1	1	1
<i>rsmA</i>	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	1	1	1
AmT	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	1	1	1
<i>eptB</i>	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Antibiótico peptídico	1	1	1
ACT-7	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicina, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1
LptD	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Bombas de flujo	Carbapenémicos, rifamicina, aminocumarinas, antibiótico péptido	1	1	1
OmpA	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Reducción de la permeabilidad	Penicilinas, penem, cefamicinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos	1	1	1
<i>C. difficile gyrB conferring resistance to fluoroquinolones</i>	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolona	1	1	1
IMH-1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Carbapenémicos	1	1	1
<i>qnrE1</i>	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Alteración del sitio blanco	Fluoroquinolona	1	1	1
ACT-29	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Inactivación antibiótica	Penicilinas, cefamicina, cefalosporinas, carbapenémicos	1	1	1

3. Perfiles fenotípicos de las 521 enterobacterias en términos de MIC ($\mu\text{g/mL}$) y difusión de disco (mm)

BIOPROJECT	BIO SAMPLE	ID	ESPECIE	CAZ	FEP	IMI	MER	AMK	CIP	COL	TGC	TET	STX
PRJNA278886	SAMN04122808	109	<i>E. cloacae</i>	>64	16,00		4,00	2,00	>4			4,00	16/304
PRJNA278886	SAMN04456586	174	<i>E. cloacae</i>	>64	>64	13 mm	8,00	14 mm	>4	12 mm		4,00	16/304
PRJNA292904	SAMN04014914	AR_0073	<i>E. cloacae</i>	32,00	0,50	0,50	0,13	1,00	0,25	>4	2,00	4,00	0,5/9,5
PRJNA292904	SAMN04014934	AR_0093	<i>E. cloacae</i>	128,00	32,00	4,00	4,00	2,00	8,00	0,50	1,00	4,00	1/19
PRJNA292904	SAMN04014894	AR_0053	<i>E. cloacae</i>	>128	>32	8,00	8,00	64,00	>8	0,50	2,00	8,00	8/152
PRJNA292904	SAMN04014891	AR_0050	<i>E. cloacae</i>	1,00	0,50	1,00	0,25	1,00	>8	1,00	1,00	2,00	8/512
PRJNA292904	SAMN04014906	AR_0065	<i>E. cloacae</i>	>128	16,00	0,50	0,13	1,00	0,25	0,50	0,50	2,00	0,5/9,5
PRJNA292904	SAMN04014913	AR_0072	<i>E. cloacae</i>	>128	8,00	0,50	0,13	2,00	0,25	1,00	4,00	8,00	0,5/9,5
PRJNA292904	SAMN04014901	AR_0060	<i>E. cloacae</i>	128,00	2,00	0,50	0,13	1,00	0,25	0,50	0,50	2,00	0,5/9,5
PRJNA310238	SAMN04448597	MBRL1077	<i>E. cloacae</i>	>16	8,00	>8	>8	16,00	1,00	>4		4,00	2/38
PRJNA292902	SAMN04014995	AR_0154	<i>E. cloacae</i>	>128	>32	4,00	2,00	16,00	0,50	0,50	0,50	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04015004	AR_0163	<i>E. cloacae</i>	128,00	>32	8,00	8,00	4,00	>8	>8	>4	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014977	AR_0136	<i>E. cloacae</i>	>128	>32	8,00	>8	2,00	>8	0,50	2,00	8,00	8/152
PRJNA292901	SAMN04014843	AR_0002	<i>E. cloacae</i>	>128	>32	16,00	>8	2,00	>8	2,00	>4	32,00	8/152
PRJNA261723	SAMN03075588	MRSN17749	<i>E. coli</i>	4,00	16,00	1,00	0,25	8,00	>4		2,00	>8	16/304
PRJNA261723	SAMN03075589	MRSN22624	<i>E. coli</i>	16,00		4,00	2,00	16,00	>4		2,00	>8	16/304
PRJNA292902	SAMN04014978	AR_0137	<i>E. coli</i>	>128	>32	16,00	>8	64,00	8,00	1,00	0,50	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014992	AR_0151	<i>E. coli</i>	>128	>32	16,00	>8	2,00	>8	0,50	0,50	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014990	AR_0149	<i>E. coli</i>	>128	>32	8,00	8,00	2,00	>8	0,50	0,5	2,00	0,25/4,75
PRJNA316321	SAMN07291529	AR436	<i>E. coli</i>	128,00	1,00	0,50	0,13	4,00	>8	0,50	1,00	>32	8/152
PRJNA316321	SAMN07291528	AR435	<i>E. coli</i>	>128	>32	4,00	>8	>64	>8	0,50	0,50	>32	8/152
PRJNA316321	SAMN07291530	AR437	<i>E. coli</i>	>8	>32	0,13	0,50	2,00	>8	0,50	1,00	>32	8/152
PRJNA316321	SAMN07291527	AR434	<i>E. coli</i>	>128	>32	0,50	0,13	16,00	>8	0,25	0,50	>32	8/152
PRJNA316321	SAMN07291521	AR_0378	<i>E. coli</i>	1,00	0,50	0,50	0,13	2,00	>8	0,50	0,50	>32	8/152
PRJNA316321	SAMN07291515	AR_0372	<i>E. coli</i>	>128	>32	0,50	0,13	8,00	>8	0,25	0,50	>32	8/152
PRJNA316321	SAMN07291512	AR_0369	<i>E. coli</i>	32,00	>32	0,50	0,13	4,00	0,25	0,25	0,5	2,00	8/152
PRJNA316321	SAMN07291514	AR_0371	<i>E. coli</i>	>128	32,00	0,50	0,13	4,00	>8	0,25	0,50	>32	8/152
PRJNA316321	SAMN07291511	AR_0368	<i>E. coli</i>	1,00	0,50	0,50	0,13	8,00	0,25	0,25	0,50	2,00	8/152
PRJNA316321	SAMN07291513	AR_0370	<i>E. coli</i>	128,00	>32	0,50	0,13	8,00	>8	0,25	0,50	>32	0,5/9,5
PRJNA316321	SAMN07291517	AR_0374	<i>E. coli</i>	128,00	1,00	0,50	0,13	8,00	>8	0,25	0,50	>32	8/152
PRJNA316321	SAMN07291543	AR_0450	<i>E. coli</i>	>128	32,00	32,00	>8	4,00	0,25	0,25	1,00	16,00	0,5/905
PRJNA316321	SAMN07291526	AR_0433	<i>E. coli</i>	>128	>32	0,50	0,13	8,00	>8	0,50	0,50	>32	8/152
PRJNA316321	SAMN07291544	AR_0451	<i>E. coli</i>	64,00	>32	2,00	0,50	4,00	>8	0,50	0,50	8,00	8/152
PRJNA316321	SAMN07291545	AR_0452	<i>E. coli</i>	>128	>32	4,00	8,00	2,00	>8	0,50	1,00	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014945	AR_0104	<i>E. coli</i>	>128	16,00	4,00	1,00	4,00	>8	0,5	0,5	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014910	AR_0069	<i>E. coli</i>	>128	16,00	8,00	8,00	8,00	0,25	0,5	0,5	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014902	AR_0061	<i>E. coli</i>	128,00	>32	4,00	4,00	32,00	0,25	0,5	0,5	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014896	AR_0055	<i>E. coli</i>	>128	>32	8,00	>8	64,00	>8	1,00	1,00	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014899	AR_0058	<i>E. coli</i>	64,00	>32	0,5	>32	1,00	>8	0,5	0,5	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014889	AR_0048	<i>E. coli</i>	64,00	>32	16,00	>16	>64	>8	0,5	0,25	2,00	8/152
PRJNA292904	SAMN04014926	AR_0085	<i>E. coli</i>	128,00	2,00	0,5	1,00	8,00	>8	0,5	0,5	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014922	AR_0081	<i>E. coli</i>	>128	0,5	0,5	0,125	2,00	>8	1,00	0,5	4,00	0,5/9,5
PRJNA292904	SAMN04014918	AR_0077	<i>E. coli</i>	1,00	0,5	0,5	0,125	2,00	0,250	0,5	0,5	2,00	0,5/9,5
PRJNA292904	SAMN04014908	AR_0067	<i>E. coli</i>	4,00	0,5	0,5	0,125	8,00	>8	1,00	0,5	2,00	0,5/9,5
PRJNA292904	SAMN04014930	AR_0089	<i>E. coli</i>	64,00	0,5	0,5	0,125	1,00	0,250	0,5	0,5	>32	0,5/9,5
PRJNA292904	SAMN04014927	AR_0086	<i>E. coli</i>	4,00	>32	0,5	0,125	2,00	>8	0,5	0,5	>32	8/152
PRJNA292901	SAMN04014860	AR_0019	<i>E. coli</i>	1,00	0,5	0,5	0,125	1,00	>8	1,00	0,5	2,00	2/38
PRJNA292901	SAMN04014858	AR_0017	<i>E. coli</i>	1,00	0,5	0,5	0,125	4,00	0,25	0,5	0,5	2,00	0,5/9,5
PRJNA292901	SAMN04014852	AR_0011	<i>E. coli</i>	128,00	>32	0,5	0,125	8,00	>8	1,00	0,5	>32	8/152
PRJNA292901	SAMN04014856	AR_0015	<i>E. coli</i>	64,00	>32	0,5	0,125	16,00	>8	0,5	0,5	>32	8/152
PRJNA292901	SAMN04014854	AR_0013	<i>E. coli</i>	1,00	4,00	0,50	0,12	2,00	0,25	0,50	0,50	>32	8/152
PRJNA278886	SAMN05194389	219	<i>E. coli</i>	64,00	64,00		16,00	64,00	>4			4,00	1/19
PRJNA401330	SAMN07602583	CCUG70745	<i>E. coli</i>	>256		>32	>32		>32	0,19	1,00		32/608
PRJNA510429	SAMN10620162	URMC_91	<i>E. coli</i>	>64	>32		>16	64,00	>8	0,50	0,25	>32	
PRJNA510429	SAMN10620142	URMC_70	<i>E. coli</i>		8,00		0,25	2,00	>4			0,50	
PRJNA510429	SAMN10620136	URMC_64	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	>4			0,50	
PRJNA510429	SAMN10620149	URMC_78	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	>4			0,50	
PRJNA510429	SAMN10620087	URMC_7	<i>E. coli</i>		>64		0,25	2,00	>4			0,50	
PRJNA510429	SAMN10620155	URMC_84	<i>E. coli</i>		1,00		0,25	2,00	0,50			0,50	
PRJNA510429	SAMN10620127	URMC_55	<i>E. coli</i>		1,00		0,25	2,00	>4			0,50	
PRJNA510429	SAMN10620089	URMC_9	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	0,25			0,50	
PRJNA510429	SAMN10620161	URMC_90	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	>4			0,50	
PRJNA510429	SAMN10620132	URMC_60	<i>E. coli</i>		1,00		0,25	2,00	0,25			0,50	
PRJNA510429	SAMN10620115	URMC_40	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	>4			0,50	
PRJNA510429	SAMN10620156	URMC_85	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	0,25			0,50	
PRJNA510429	SAMN10620134	URMC_62	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	>4			0,50	
PRJNA510429	SAMN10620133	URMC_61	<i>E. coli</i>		4,00		0,25	4,00	>4			0,50	
PRJNA510429	SAMN10620154	URMC_83	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	0,25			0,50	
PRJNA510429	SAMN10620124	URMC_51	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	0,25			0,50	

Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem.

BIOPROJECT	BIOSAMPLE	ID	ESPECIE	CAZ	FEP	IMI	MER	AMK	CIP	COL	TGC	TET	STX
PRJNA510429	SAMN10620143	URMC_71	<i>E. coli</i>		2,00		>16	16,00	0,25		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620125	URMC_52	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	0,25		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620100	URMC_22	<i>E. coli</i>		1,00		0,25	2,00	1,00		0,50		
PRJNA510429	SAMN1062017	URMC_110	<i>E. coli</i>		1,00		0,25	2,00	0,25		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620173	URMC_109	<i>E. coli</i>		1,00		0,25	2,00	0,50		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620147	URMC_76	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	0,50		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620176	URMC_112	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	1,00		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620171	URMC_107	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	1,00		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620092	URMC_13	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	0,25		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620082	URMC_1	<i>E. coli</i>		>64		0,25	4,00	>4		4,00		
PRJNA510429	SAMN10620083	URMC_2	<i>E. coli</i>		1,00		0,25	2,00	0,25		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620094	URMC_16	<i>E. coli</i>		1,00		0,25	2,00	2,00		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620104	URMC_26	<i>E. coli</i>		2,00		0,25	2,00	0,25		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620164	URMC_93	<i>E. coli</i>		1,00	28 mm	0,25	2,00	>4		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620159	URMC_88	<i>E. coli</i>		1,00	23 mm	0,25	2,00	0,25		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620145	URMC_73	<i>E. coli</i>		1,00	26 mm	0,25	2,00	0,50		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620172	URMC_108	<i>E. coli</i>		>64	28 mm	0,25	2,00	>4		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620169	URMC_105	<i>E. coli</i>		>64		0,25	2,00	>4		0,50		
PRJNA510429	SAMN10620119	URMC_46	<i>E. coli</i>		>64		0,25	2,00	0,25		0,50		
PRJNA278886	SAMN04393397	165	<i>E. coli</i>	>64	>64		>64	>64	>64			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04622917	190	<i>E. coli</i>	>64	32,00		>16	>64	>4			2,00	16/304
PRJNA278886	SAMN05194390	222	<i>E. coli</i>	>64	>64		>16	4,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04096281	103	<i>E. coli</i>	>64	>64		>16	4,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN05374479	223	<i>E. coli</i>	>64	>64		4,00	>64	>4			4,00	1/19
PRJNA278886	SAMN05374486	M44	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN05374481	M62	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN05374480	M49	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN05374483	M64	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	8,00	>4				1/19
PRJNA278886	SAMN05374478	221	<i>E. coli</i>	>64	>64		>64	4,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN05510456	235	<i>E. coli</i>	16,00	8,00		0,25	2,00	>4			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN05510454	233	<i>E. coli</i>	16,00	4,00		0,25	2,00	0,25			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN05463123	76	<i>E. coli</i>	1,00	1,00		0,25	2,00	>4			2,00	16/304
PRJNA278886	SAMN05510453	232	<i>E. coli</i>	16,00	4,00		0,25	2,00	0,25			1,00	16/304
PRJNA278886	SAMN05774077	197	<i>E. coli</i>	>64	>64		0,25	2,00	16,00			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN05774078	198	<i>E. coli</i>	>64	>64		0,25	2,00	>4			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN05774080	200	<i>E. coli</i>	16,00	>64		0,25	4,00	>64			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN05774074	194	<i>E. coli</i>	32 mm	21 mm			6 mm	6 mm	15 mm	6 mm	6 mm	25 mm
PRJNA278886	SAMN05774076	196	<i>E. coli</i>	16,00	>64		0,25	2,00	0,25			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN05774084	204	<i>E. coli</i>	16,00	1,00		0,25	2,00	0,25			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN05774079	199	<i>E. coli</i>	4,00	2,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN05774075	195	<i>E. coli</i>	16,00	2,00		0,25	4,00	>4			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN07325901	316	<i>E. coli</i>	4,00	2,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN07325899	314	<i>E. coli</i>	>64	>64		0,25	8,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN07325903	318	<i>E. coli</i>	>64	>64		0,25	16,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN07325902	317	<i>E. coli</i>	16,00	8,00		0,25	16,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN07325894	309	<i>E. coli</i>	>64	>64		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN07325904	319	<i>E. coli</i>	1,00	2,00		0,25	2,00	0,25			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN07332518	405	<i>E. coli</i>	16,00	2,00		0,25	4,00	>4			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN07332509	394	<i>E. coli</i>	1,00	1,00		0,25	2,00	0,25			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN07332517	404	<i>E. coli</i>	16,00	2,00		0,25	4,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN07332516	403	<i>E. coli</i>	>64	>64		0,25	16,00	>4			2,00	1/19
PRJNA278886	SAMN07332512	399	<i>E. coli</i>	1,00	1,00		0,25	2,00	>4			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN07332520	407	<i>E. coli</i>	>64	>64		0,25	16,00	>4			2,00	1/19
PRJNA278886	SAMN07450853	478	<i>E. coli</i>	16,00	>64		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN07450852	477	<i>E. coli</i>	16,00	4,00		0,25	2,00	0,50			2,00	16/304
PRJNA278886	SAMN07450857	482	<i>E. coli</i>	>64	>64		0,25	2,00	>4			2,00	16/304
PRJNA278886	SAMN07450850	475	<i>E. coli</i>	>64	1,00		0,25	2,00	>4			16,00	16/304
PRJNA278886	SAMN07450847	472	<i>E. coli</i>	4,00	1,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN07450858	483	<i>E. coli</i>	16,00	2,00		0,25	8,00	>4			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN06754735	367	<i>E. coli</i>	2,00	4,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN06754733	364	<i>E. coli</i>	4,00	2,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN06129824	71	<i>E. coli</i>	1,00	4,00		0,25	2,00	0,50			1,00	16/304
PRJNA278886	SAMN06754732	363	<i>E. coli</i>	4,00	1,00		0,25	2,00	1,00			1,00	16/304
PRJNA278886	SAMN06015667	284	<i>E. coli</i>	>64	>64		0,25	2,00	0,25			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN06680400	337	<i>E. coli</i>	4,00	2,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN06546420	344	<i>E. coli</i>	16,00	8,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN06754738	370	<i>E. coli</i>	16,00	2,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN06754743	375	<i>E. coli</i>	4,00	2,00		0,25	4,00	1,00			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN07332519	406	<i>E. coli</i>	1,00	2,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304

Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem.

BIOPROJECT	BIO SAMPLE	ID	ESPECIE	CAZ	FEP	IMI	MER	AMK	CIP	COL	TGC	TET	STX
PRJNA278886	SAMN06680403	409	<i>E. coli</i>	16,00	>64		0,25	4,00	2,00			4,00	16/304
PRJNA278886	SAMN06680404	410	<i>E. coli</i>	4,00	2,00		0,25	2,00	>4			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN06680406	412	<i>E. coli</i>	>64	1,00		0,25	8,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN0607769	258	<i>E. coli</i>	16,00	8,00		0,25	16,00	>4			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN06015666	283	<i>E. coli</i>	16,00	8,00		0,25	8,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN0607768	257	<i>E. coli</i>	4,00	32,00		0,25	2,00	>4			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN06015664	281	<i>E. coli</i>	4,00	2,00		0,25	2,00	0,25			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN0607774	263	<i>E. coli</i>	4,00	1,00		0,25	2,00	>4			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN06311519	327	<i>E. coli</i>	4,00	2,00		0,25	4,00	>4			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN06311518	326	<i>E. coli</i>	8,00	4,00		0,25	2,00	0,50			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN0607776	265	<i>E. coli</i>	1,00	2,00		0,25	2,00	>4			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN06311517	325	<i>E. coli</i>	4,00	2,00		0,25	2,00	0,25			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN06672151	347	<i>E. coli</i>	16,00	2,00		0,25	2,00	>4			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN06672149	377	<i>E. coli</i>	>64	>64		0,25	8,00	>4			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN06546419	343	<i>E. coli</i>	16,00	1,00		0,25	2,00	0,25			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN06754736	368	<i>E. coli</i>	4,00	2,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN06754737	369	<i>E. coli</i>	16,00	1,00		0,25	2,00	0,25			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN06680401	338	<i>E. coli</i>	4,00	1,00		0,25	4,00	>4			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN05774082	202	<i>E. coli</i>	4,00	1,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN05774085	205	<i>E. coli</i>	>64	>64		0,25	2,00	>4			2,00	1/19
PRJNA278886	SAMN05374482	M53	<i>E. coli</i>	8,00	0,25	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN05194537	M39	<i>E. coli</i>	1,00	0,25	0,25	0,25	2,00	0,25				1/19
PRJNA278886	SAMN05194538	M40	<i>E. coli</i>	1,00	0,25	0,25	0,25	16,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN05178547	M48	<i>E. coli</i>	>64	0,25	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN05194544	M47	<i>E. coli</i>	>64	0,25	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN05194540	M42	<i>E. coli</i>	8,00	0,25	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN05194539	M41	<i>E. coli</i>	8,00	0,25	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN05194542	M45	<i>E. coli</i>	8,00	0,25	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN05194541	M43	<i>E. coli</i>	>64	0,25	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN05194531	207	<i>E. coli</i>	1,00	1,00		0,25	2,00	0,25			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN05178548	M50	<i>E. coli</i>		16,00	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN05194543	M46	<i>E. coli</i>		8,00	0,25		4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN04571742	149	<i>E. coli</i>	8,00			0,25	2,00	>4			1,00	16/34
PRJNA278886	SAMN04622920	M30	<i>E. coli</i>		1,00	0,25	0,25	2,00	0,25				1/19
PRJNA278886	SAMN04571743	151	<i>E. coli</i>	16,00			0,25	4,00	>64			4,00	16/304
PRJNA278886	SAMN04622928	M38	<i>E. coli</i>		2,00	0,25	0,25	2,00	>4				1/19
PRJNA278886	SAMN04571741	148	<i>E. coli</i>	16,00			0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04622923	M33	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	8,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN04622921	M31	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	2,00	>4				1/19
PRJNA278886	SAMN04622927	M37	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN04622925	M35	<i>E. coli</i>		1,00	0,25	0,25	2,00	>4				1/19
PRJNA278886	SAMN04622926	M36	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN04622924	M34	<i>E. coli</i>		>64	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN04622922	M32	<i>E. coli</i>		1,00	0,25	0,25	8,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN04622919	M29	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	2,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN04339723	141	<i>E. coli</i>	16,00	1,00		0,25	2,00	0,25			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN04339718	136	<i>E. coli</i>	4,00	2,00		0,25	2,00	>4			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN04339725	143	<i>E. coli</i>	1,00	1,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04339720	138	<i>E. coli</i>	16,00	8,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04339722	140	<i>E. coli</i>	4,00	>64		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04339724	142	<i>E. coli</i>	4,00	>64		0,25	2,00	>64			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN04339726	144	<i>E. coli</i>	4,00	2,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04339721	139	<i>E. coli</i>	4,00	2,00		0,25	2,00	>4			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN04339728	M23	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	2,00	1,00			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04339727	145	<i>E. coli</i>	4,00	>64		0,25	2,00	>64			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN04339719	137	<i>E. coli</i>	4,00	2,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04022944	84	<i>E. coli</i>	16,00	8,00		0,25	2,00	>4			1,00	16/304
PRJNA278886	SAMN04122822	M19	<i>E. coli</i>		16,00	0,25	0,25	4,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04122815	M12	<i>E. coli</i>		2,00	0,25	0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04122821	M18	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	2,00	1,00			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04122820	M17	<i>E. coli</i>		2,00	0,25	0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04122817	M14	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	2,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN04096286	M4	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN04096289	M7	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN04096287	M5	<i>E. coli</i>		2,00	0,25	0,25	16,00	>4				1/19
PRJNA278886	SAMN04096292	M10	<i>E. coli</i>		2,00	0,25	0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04096291	M9	<i>E. coli</i>		2,00	0,25	0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04096278	100	<i>E. coli</i>	16,00	1,00		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04096288	M6	<i>E. coli</i>		2,00	0,25	0,25	2,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN04096283	M1	<i>E. coli</i>		2,00	0,25	0,25	2,00	>4				16/304

Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetopim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem

BIOPROJECT	BIOSAMPLE	ID	ESPECIE	CAZ	FEP	IMI	MER	AMK	CIP	COL	TGC	TET	STX
PRJNA278886	SAMN04122816	M13	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	4,00	>4			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN04122823	M20	<i>E. coli</i>		2,00	0,25	0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04122814	M11	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	4,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN04096284	M2	<i>E. coli</i>		2,00	0,25	0,25	2,00	>4				16/304
PRJNA278886	SAMN04339716	134	<i>E. coli</i>	4,00	2,00	0,25	0,25	2,00	>4			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN04393396	164	<i>E. coli</i>	4,00	2,00	0,25	0,25	2,00	>4			>16	>16/304
PRJNA278886	SAMN04393395	163	<i>E. coli</i>	16,00	8,00		0,25	2,00	>4			>16	>16/304
PRJNA278886	SAMN04393388	155	<i>E. coli</i>	>64	>64		0,25	2,00	>4			1,00	>16/304
PRJNA278886	SAMN04393387	154	<i>E. coli</i>	16,00			0,25	2,00	>4			>16	>16/304
PRJNA278886	SAMN04393392	160	<i>E. coli</i>	23 mm		35 mm	33 mm	22 mm	6 mm	14 mm		6 mm	6 mm
PRJNA278886	SAMN04393391	159	<i>E. coli</i>	>64	1,00		0,25	2,00	>4			>16	>16/304
PRJNA278886	SAMN04393393	161	<i>E. coli</i>	13 mm	15 mm	30 mm	33 mm	20 mm	6 mm	15 mm		6 mm	6 mm
PRJNA278886	SAMN04393390	158	<i>E. coli</i>	16,00	2,00		0,25	2,00	>4			>16	>16/304
PRJNA278886	SAMN04456582	170	<i>E. coli</i>	16,00	8,00		0,25	4,00	>4			>16	>16/304
PRJNA278886	SAMN04456581	169	<i>E. coli</i>	>64	>64		0,25	8,00	>4			>16	>16/304
PRJNA278886	SAMN04096285	M3	<i>E. coli</i>		8,00	0,25	0,25	4,00	>4			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN04122819	M16	<i>E. coli</i>		2,00	0,25	0,25	2,00	>4				>16/304
PRJNA278886	SAMN04122818	M15	<i>E. coli</i>		4,00	0,25	0,25	2,00	>4			>16	>16/304
PRJNA278886	SAMN04022943	85	<i>E. coli</i>	16,00	1,00		0,25	2,00	0,50			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN03892127	60	<i>E. coli</i>	1,00	1,00		0,25	2,00	>4			2,00	16/304
PRJNA278886	SAMN04022946	78	<i>E. coli</i>	1,00	1,00		0,25	2,00	0,25			1,00	1/19
PRJNA292902	SAMN04014991	AR_0150	<i>E. coli</i>	>128	>32	16,00	>8	1,00	>8	0,50	0,50	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014955	AR_0114	<i>E. coli</i>	64,00	16,00	4,00	4,00	4,00	>8			2,00	8/152
PRJNA292902	SAMN04015003	AR_0162	<i>E. coli</i>	>128	>32	8,00	>8	2,00	>8	0,50	0,50	>32	0,5/9,5
PRJNA292902	SAMN04014960	AR_0119	<i>E. coli</i>	>256	>32	8,00	>16	>64	>8	0,50	0,25	4,00	8/152
PRJNA292902	SAMN04014969	AR_0128	<i>E. coli</i>	>64	>32	32,00	16,00	>64	>8	0,50	0,25	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014959	AR_0118	<i>E. coli</i>	>256	>32	8,00	>16	>64	>8	0,50	0,25	2,00	8/152
PRJNA292901	SAMN04014842	AR_0001	<i>E. coli</i>	128,00	>32	4,00	4,00	16,00	>8	1,00	2,00	16,00	8/152
PRJNA292901	SAMN04014855	AR_0014	<i>E. coli</i>	32,00	>32	0,50	0,13	4,00	>8	1,00	0,50	>32	0,25/4,75
PRJNA292901	SAMN04014847	AR_0006	<i>E. coli</i>	>128	>32	16,00	8,00	16,00	>8	2,00	0,50	>32	8/152
PRJNA292901	SAMN04014856	AR_0015	<i>E. coli</i>	64,00	>32	0,50	0,13	16,00	>8	0,50	0,50	>32	8/152
PRJNA234124	SAMN02581257	UCI51	<i>E. coli</i>	16,00		2,00	>4	16,00	>4		2,00		
PRJNA278886	SAMN04122807	108	<i>E. coli</i>	>64	<64		8,00	>64	>4			1,00	16/304
PRJNA278886	SAMN03892121	8	<i>E. coli</i>	6 mm	<64	24 mm	2,00	16,00	>4	16 mm		>16	16/304
PRJNA278886	SAMN04393386	153	<i>E. coli</i>	>64	<64		0,25	2,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN05806174	253	<i>E. coli</i>	16,00	8,00		0,25	2,00	>4			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN04393398	166	<i>E. coli</i>	16,00	16,00		0,25	2,00	>4			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN05806165	244	<i>E. coli</i>	16,00	>64		0,25	2,00	0,50			>16	1/19
PRJNA278886	SAMN04393394	162	<i>E. coli</i>	>64	1,00		0,25	2,00	0,25			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN06007773	262	<i>E. coli</i>	4,00	1,00		0,25	16,00	>4			>16	16/304
PRJNA278886	SAMN06015662	279	<i>E. coli</i>	>64	>64		0,25	16,00	>4			2,00	1/19
PRJNA278886	SAMN06015669	286	<i>E. coli</i>	16,00	1,00		0,25	2,00	0,25			1,00	1/19
PRJNA278886	SAMN06015663	280	<i>E. coli</i>	16,00	>64		0,25	2,00	1,00			>16	16/304
PRJNA266657	SAMN03177621	CVM_N33601PS	<i>E. coli</i>						0,02			32,00	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177665	CVM_N36404PS	<i>E. coli</i>						0,02			4,00	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177657	CVM_N36204PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177671	CVM_N36837PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177619	CVM_N33561PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	4/76
PRJNA266657	SAMN03177673	CVM_N36918PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177656	CVM_N36158PS	<i>E. coli</i>						>4			>32	4/76
PRJNA266657	SAMN03177629	CVM_N33719PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177648	CVM_N34557PS	<i>E. coli</i>						0,06			>32	4/76
PRJNA266657	SAMN03177647	CVM_N34543PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177685	CVM_N38826PS	<i>E. coli</i>						0,25			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177628	CVM_N33707PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177627	CVM_N33687PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,5/9,5
PRJNA266657	SAMN03177623	CVM_N33633PS	<i>E. coli</i>						0,25			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177625	CVM_N33651PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177624	CVM_N33640PS	<i>E. coli</i>						>4			>32	0,5/9,5
PRJNA266657	SAMN03177653	CVM_N36093PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	4/76
PRJNA266657	SAMN03177670	CVM_N36834PS	<i>E. coli</i>						0,02			4,00	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177631	CVM_N33742PS	<i>E. coli</i>						0,25			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177690	CVM_N41586PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	4/76
PRJNA266657	SAMN03177661	CVM_N36393PS	<i>E. coli</i>						0,02			4,00	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177660	CVM_N36312PS	<i>E. coli</i>						0,25			>32	4/76
PRJNA266657	SAMN03177635	CVM_N33849PS	<i>E. coli</i>						0,25			32,00	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177667	CVM_N36609PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	4/76
PRJNA266657	SAMN03177663	CVM_N36400PS	<i>E. coli</i>						0,02			4,00	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177686	CVM_N38833PS	<i>E. coli</i>						1,00			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177633	CVM_N33806PS	<i>E. coli</i>						0,02			4,00	0,12/2,38

Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem

BIOPROJECT	BIOSAMPLE	ID	ESPECIE	CAZ	FEP	IMI	MER	AMK	CIP	COL	TGC	TET	STX
PRJNA266657	SAMN03177632	CVM_N33804PS	<i>E. coli</i>						0,02			4,00	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177689	CVM_N41556PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	>4/76
PRJNA266657	SAMN03177649	CVM_N34562PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,5/9,5
PRJNA266657	SAMN03177644	CVM_N34322PS	<i>E. coli</i>						0,03			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177617	CVM_N33552PS	<i>E. coli</i>						0,02			4,00	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177664	CVM_N36401PS	<i>E. coli</i>						0,02			4,00	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177622	CVM_N33624PS	<i>E. coli</i>						>4			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177634	CVM_N33825PS	<i>E. coli</i>						>4			>32	4/76
PRJNA266657	SAMN03177675	CVM_N37059PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177659	CVM_N36225PS	<i>E. coli</i>						0,02			32,00	4/76
PRJNA266657	SAMN03177676	CVM_N37067PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177674	CVM_N36963PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177662	CVM_N36396PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177688	CVM_N41498PS	<i>E. coli</i>						1,00			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177687	CVM_N38834PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177616	CVM_N33443PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,4
PRJNA266657	SAMN03177684	CVM_N38823PS	<i>E. coli</i>						0,50			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177669	CVM_N36620PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,4
PRJNA266657	SAMN03177640	CVM_N34077PS	<i>E. coli</i>						0,03			>32	0,5/9,5
PRJNA266657	SAMN03177680	CVM_N38663PS	<i>E. coli</i>						0,25			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177639	CVM_N34054PS	<i>E. coli</i>						0,12			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177646	CVM_N34352PS	<i>E. coli</i>						0,25			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177645	CVM_N34351PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177668	CVM_N36613PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177615	CVM_N33429PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177618	CVM_N33574PS	<i>E. coli</i>						0,25			32,00	0,5/9,5
PRJNA266657	SAMN03177620	CVM_N33591PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177678	CVM_N38381PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177654	CVM_N36099PS	<i>E. coli</i>						0,02			32,00	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177626	CVM_N33653PS	<i>E. coli</i>						0,03			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177683	CVM_N38796PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177679	CVM_N38428PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177677	CVM_N37069PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177666	CVM_N36601PS	<i>E. coli</i>						0,50			>32	0,5/9,5
PRJNA266657	SAMN03177658	CVM_N36210PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177655	CVM_N36113PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177652	CVM_N35912PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177651	CVM_N34577PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,12/2,38
PRJNA266657	SAMN03177650	CVM_N34564PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,5/9,5
PRJNA266657	SAMN03177630	CVM_N33720PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	>4/76
PRJNA266657	SAMN03177643	CVM_N34228PS	<i>E. coli</i>						0,25			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177642	CVM_N34152PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,25/4,75
PRJNA266657	SAMN03177638	CVM_N33978PS	<i>E. coli</i>						0,25			>32	>4/76
PRJNA266657	SAMN03177636	CVM_N33857PS	<i>E. coli</i>						>4			>32	>4/76
PRJNA266657	SAMN03177641	CVM_N34086PS	<i>E. coli</i>						0,02			>32	0,25/4,75
PRJNA389557	SAMN07450615	ECCTRSRTH04	<i>E. coli</i>							11 mm			
PRJNA389557	SAMN07450613	ECCTRSRTH06	<i>E. coli</i>							10 mm			
PRJNA389557	SAMN07450610	ECCTRSRTH09	<i>E. coli</i>							10 mm			
PRJNA389557	SAMN07450611	ECCTRSRTH08	<i>E. coli</i>							11 mm			
PRJNA389557	SAMN07450614	ECCTRSRTH05	<i>E. coli</i>							10 mm			
PRJNA389557	SAMN07450579	ECCTRPRT03	<i>E. coli</i>							11 mm			
PRJNA389557	SAMN07450580	ECCTRPRT02	<i>E. coli</i>							11 mm			
PRJNA389557	SAMN07450713	ECCTRSRTH11	<i>E. coli</i>							10 mm			
PRJNA389557	SAMN07450765	ECCTRPRT01	<i>E. coli</i>							11 mm			
PRJNA389557	SAMN07450609	ECCTRSRTH10	<i>E. coli</i>							10 mm			
PRJNA389557	SAMN07450617	ECCTRSRTH02	<i>E. coli</i>							11 mm			
PRJNA389557	SAMN07450578	ECCTRPRT04	<i>E. coli</i>							11 mm			
PRJNA389557	SAMN07203027	ECCTRPRT01	<i>E. coli</i>							4,00			
PRJNA389557	SAMN07450616	ECCTRSRTH03	<i>E. coli</i>							11 mm			
PRJNA389557	SAMN07450612	ECCTRSRTH07	<i>E. coli</i>							11 mm			
PRJNA504784	SAMN10405438	URMC_226	<i>K. aerogenes</i>		32,00	23 mm	2,00						
PRJNA504784	SAMN10405430	URMC_217	<i>K. aerogenes</i>		1,00	22 mm	0,25						
PRJNA504784	SAMN10405424	URMC_211	<i>K. aerogenes</i>		4,00	17 mm	8,00						
PRJNA504784	SAMN10405435	URMC_223	<i>K. aerogenes</i>		1,00		0,25						
PRJNA504784	SAMN10405418	URMC_205	<i>K. aerogenes</i>		2,00	18 mm	8,00						
PRJNA504784	SAMN10405422	URMC_209	<i>K. aerogenes</i>		2,00	17 mm	8,00						
PRJNA504784	SAMN10405420	URMC_207	<i>K. aerogenes</i>		2,00	17 mm	8,00						
PRJNA504784	SAMN10405434	URMC_222	<i>K. aerogenes</i>		>64	21 mm	1,00						
PRJNA504784	SAMN10405432	URMC_219	<i>K. aerogenes</i>		2,00	17 mm	8,00						

Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem

BIOPROJECT	BIOSAMPLE	ID	ESPECIE	CAZ	FEP	IMI	MER	AMK	CIP	COL	TGC	TET	STX
PRJNA504784	SAMN10405436	URMC_224	<i>K. aerogenes</i>		18 mm		19 mm						
PRJNA504784	SAMN10405416	URMC_203	<i>K. aerogenes</i>		1,00		16 mm						
PRJNA504784	SAMN10405428	URMC_215	<i>K. aerogenes</i>		2,00	18 mm	8,00						
PRJNA504784	SAMN10405437	URMC_225	<i>K. aerogenes</i>		32,00	18 mm	4,00						
PRJNA504784	SAMN10405413	URMC_200	<i>K. aerogenes</i>		16,00		4,00						
PRJNA504784	SAMN10405417	URMC_204	<i>K. aerogenes</i>		2,00		4,00						
PRJNA504784	SAMN10405421	URMC_208	<i>K. aerogenes</i>		1,00	28 mm	4,00						
PRJNA504784	SAMN10405415	URMC_202	<i>K. aerogenes</i>		2,00		4,00						
PRJNA504784	SAMN10405423	URMC_210	<i>K. aerogenes</i>		1,00		0,25						
PRJNA504784	SAMN10405419	URMC_206	<i>K. aerogenes</i>		2,00	18 mm	8,00						
PRJNA504784	SAMN10405431	URMC_218	<i>K. aerogenes</i>		2,00	17 mm	8,00						
PRJNA504784	SAMN10405429	URMC_216	<i>K. aerogenes</i>		1,00	27 mm	0,25						
PRJNA504784	SAMN10405414	URMC_201	<i>K. aerogenes</i>			22 mm	0,25						
PRJNA504784	SAMN10405425	URMC_212	<i>K. aerogenes</i>		>64	20 mm	4,00						
PRJNA504784	SAMN10405426	URMC_213	<i>K. aerogenes</i>		32,00	21 mm	4,00						
PRJNA504784	SAMN10405433	URMC_221	<i>K. aerogenes</i>		1,00		0,25						
PRJNA504784	SAMN10405427	URMC_214	<i>K. aerogenes</i>		1,00	20 mm	0,25						
PRJNA219265	SAMN02356595	UCI15	<i>K. aerogenes</i>	>64		>16	>32	2,00	0,25		4,00		
PRJNA219266	SAMN02356596	UCI16	<i>K. aerogenes</i>	1,00		1,00	0,25	2,00	0,25		2,00		
PRJNA219277	SAMN02356607	UCI27	<i>K. aerogenes</i>	>64		16,00	2,00	2,00	0,25		4,00		
PRJNA219278	SAMN02356608	UCI28	<i>K. aerogenes</i>	16,00		1,00	0,25	2,00	0,25		2,00		
PRJNA219297	SAMN02356625	UCI45	<i>K. aerogenes</i>	>64		4,00	0,06	16,00	0,25		2,00		
PRJNA219298	SAMN02356626	UCI46	<i>K. aerogenes</i>	1,00		2,00	0,25	2,00	0,25		2,00		
PRJNA219299	SAMN02356627	UCI47	<i>K. aerogenes</i>	16,00		2,00	1,50	2,00	1,00		2,00		
PRJNA219300	SAMN02356628	UCI48	<i>K. aerogenes</i>	1,00		1,00	0,25	2,00	0,25		2,00		
PRJNA234117	SAMN02581250	MGH77	<i>K. aerogenes</i>			>16	6,00	2,00	1,00		1,00		
PRJNA234118	SAMN02581251	MGH78	<i>K. aerogenes</i>			2,00	0,25	2,00					
PRJNA234261	SAMN02581394	MGH62	<i>K. aerogenes</i>			1,00		2,00	0,25				
PRJNA234260	SAMN02581393	MGH61	<i>K. aerogenes</i>			4,00	1,50	2,00	0,25		2,00		
PRJNA292904	SAMN04014903	AR_0062	<i>K. aerogenes</i>	64,00	0,50	0,50	0,13	4,00	2,00	4,00	2,00	>32	8/152
PRJNA292901	SAMN04014848	AR_0007	<i>K. aerogenes</i>	>128	>32	0,50	1,00	4,00	>8	2,00	4,00	16,00	0,5/9,5
PRJNA292902	SAMN04015002	AR_0161	<i>K. aerogenes</i>	128,00	>32	2,00	2,00	2,00	0,25	1,00	0,50	2,00	0,25/4,75
PRJNA316321	SAMN07291524	AR_0431	<i>K. aerogenes</i>	128,00	16,00	0,50	0,13	1,00	1,00	0,50	0,50	2,00	0,5/9,5
PRJNA292901	SAMN04014850	AR_0009	<i>K. aerogenes</i>	128,00	4,00	8,00	4,00	1,00	0,25	0,50	0,50	8,00	0,25/4,75
PRJNA296771	SAMN04448241	23	<i>K. pneumoniae</i>	128,00	>32	4,00	4,00	64,00	>8	0,50	4,00	>32	8/152
PRJNA296771	SAMN04448229	11	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	64,00	>8	>64	>8	0,50	2,00	8,00	8/152
PRJNA296771	SAMN04448229	DHQP1002001	<i>K. pneumoniae</i>	>32	>32	4,00	4,00	4,00	>8	0,25	2,00	>32	8/152
PRJNA278886	SAMN05774083	203	<i>K. pneumoniae</i>	16,00	2,00		0,25	2,00	0,25			>16	16/304
PRJNA391323	SAMN07265011	DHQP1605752_NV	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	32,00	>8	>64	>8	>8	4,00		8/152
PRJNA279669	SAMN03455989	ABFPV	<i>K. pneumoniae</i>	2,00	33 mm	1,00	1,00	16,00	1,00				2/38
PRJNA430813	SAMN03455990	KPNH45	<i>K. pneumoniae</i>	16,00	16,00		8,00	16,00	>8				>2/38
PRJNA279675	SAMN03455995	ABFOB	<i>K. pneumoniae</i>	64,00	11 mm	>4	4,00	16,00	1,00				
PRJNA292901	SAMN04014851	AR_0010	<i>K. pneumoniae</i>	>256	16,00	4,00	1,00	8,00		>4	2,00	8,00	2/38
PRJNA529587	SAMN11270017	NICU_1_P1	<i>K. pneumoniae</i>	8,00			0,25	2,00	1,00				
PRJNA529587	SAMN11270018	NICU_1_P2	<i>K. pneumoniae</i>	32,00			0,25	2,00	2,00	0,50			
PRJNA529587	SAMN11270024	NICU_1_P8	<i>K. pneumoniae</i>	16,00			0,25	2,00	2,00				
PRJNA529587	SAMN11270023	NICU_1_P7	<i>K. pneumoniae</i>	32,00			0,25	4,00	2,00				
PRJNA529587	SAMN11270021	NICU_1_P5	<i>K. pneumoniae</i>	16,00			0,25	2,00	2,00				
PRJNA529587	SAMN11270019	NICU_1_P3	<i>K. pneumoniae</i>	32,00			0,25	2,00	2,00	0,50			
PRJNA529587	SAMN11270020	NICU_1_P4	<i>K. pneumoniae</i>	32,00			0,25	2,00	2,00	0,50			
PRJNA408002	SAMN07672549	TVGHCRE225	<i>K. pneumoniae</i>		>64	>16		2,00	>4	4,00	4,00		
PRJNA292902	SAMN04015001	AR_0160	<i>K. pneumoniae</i>	1,00	2,00	4,00	8,00	1,00	0,25	1,00	0,50	2,00	0,5/9,5
PRJNA292902	SAMN04014986	AR_0145	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	16,00	>8	16,00	>8	0,50	1,00	4,00	0,5/9,5
PRJNA292902	SAMN04014982	AR_0141	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	2,00	4,00	>64	>8	1,00	1,00	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014967	AR_0126	<i>K. pneumoniae</i>	16,00	32,00	8,00	16,00	4,00	0,25	0,50	0,50	2,00	8/152
PRJNA292902	SAMN04014979	AR_0138	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	>64	>8	>64	>8	2,00	4,00	16,00	8/152
PRJNA401330	SAMN07602916	CCUG70747	<i>K. pneumoniae</i>	>256		>32	>32	32,00	>32	2,00	1,00	4,00	32/608
PRJNA401330	SAMN07602587	CCUG70742	<i>K. pneumoniae</i>	32,00		0,5	0,38	6,00	>32	2,00	3,00	192,00	32/608
PRJNA288601	SAMN11054834	ST23	<i>K. pneumoniae</i>	1,00	2,00	2,00	2,00	1,00	0,5	0,25	0,5	2,00	0,5/9,5
PRJNA232458	SAMN02141989	160_1080	<i>K. pneumoniae</i>	>16	16,00	8,00	>8	4,00	>2	0,25	1,00		0,5/9,5
PRJNA232458	SAMN02141987	UH-KPC05	<i>K. pneumoniae</i>	>16	>16	>8	>8	32,00	>2	0,25	0,50		>4/76
PRJNA232458	SAMN02142016	UH-KPC45	<i>K. pneumoniae</i>	>16	>16	>8	>8	8,00	>2	>4	0,5		>4/76
PRJNA232458	SAMN02142019	UH-KPC52	<i>K. pneumoniae</i>	>16	>16	1,00	1,00	32,00	>2	>4	0,5		>4/76
PRJNA232458	SAMN02142048	VAKPC278	<i>K. pneumoniae</i>	>16	>16	>8	>8	32,00	>2	0,25	0,5		>4/76
PRJNA316321	SAMN07291519	AR376	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	0,50	0,13	4,00	>8	0,25	1,00	4,00	8/152
PRJNA316321	SAMN07291506	AR_0363	<i>K. pneumoniae</i>	128,00	>32	16,00	>8	32,00	>8	0,25	1,00	4,00	8/152
PRJNA316321	SAMN07291504	AR_0361	<i>K. pneumoniae</i>	>8	>32	16,00	>8	32,00	>8	0,25	1,00	4,00	8/152
PRJNA316321	SAMN07291547	AR_0454	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	16,00	>8	32,00	>8	>8	0,5	4,00	1/19
PRJNA316321	SAMN07291505	AR_0362	<i>K. pneumoniae</i>	128,00	>32	16,00	>8	32,00	>8	0,25	1,00	4,00	8/152

Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem

BIOPROJECT	BIO SAMPLE	ID	ESPECIE	CAZ	FEP	IMI	MER	AMK	CIP	COL	TGC	TET	STX
PRJNA292904	SAMN04014917	AR_0076	<i>K. pneumoniae</i>	>8	>128	4,00	4,00	8,00	1,00	0,5	0,5	2,00	8/152
PRJNA292904	SAMN04014928	AR_0087	<i>K. pneumoniae</i>	>128	32,00	0,5	0,125	1,00	>8	4,00	0,5	>32	0,5/9,5
PRJNA292904	SAMN04014920	AR_0079	<i>K. pneumoniae</i>	128,00	>32	16,00	8,00	>64	>8	0,5	1,00	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014907	AR_0066	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	4,00	>8	32,00	>8	1,00	4,00	16,00	8/152
PRJNA292904	SAMN04014921	AR_0080	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	4,00	4,00	4,00	0,5	0,5	0,5	2,00	0,5/9,5
PRJNA292904	SAMN04014937	AR_0096	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	>64	>8	8,00	>8	0,5	1,00	4,00	8/152
PRJNA292904	SAMN04014916	AR_0075	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	8,00	>8	>64	>8	0,5	4,00	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014938	AR_0097	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	64,00	>8	>64	>8	4,00	2,00	16,00	8/152
PRJNA292904	SAMN04014950	AR_0109	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	2,00	>8	8,00	>8	>8	2,00	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014887	AR_0046	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>16	64,00	>8	16,00	>8	4,00	4,00	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014909	AR_0068	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	64,00	>8	>64	>8	1,00	2,00	8,00	8/152
PRJNA292904	SAMN04014939	AR_0098	<i>K. pneumoniae</i>	128,00	>32	16,00	>8	32,00	>8	0,25	1,00	4,00	8/152
PRJNA292904	SAMN04014948	AR_0107	<i>K. pneumoniae</i>	128,00	>32	8,00	>8	>64	>8	0,25	1,00	2,00	4/76
PRJNA292904	SAMN04014888	AR_0047	<i>K. pneumoniae</i>	64,00	>32	2,00	4,00	32,00	>8	4,00	1,00	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014884	AR_0043	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	0,5	2,00	1,00	8,00	0,5	0,5	4,00	0,5/9,5
PRJNA292904	SAMN04014883	AR_0042	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	1,00	2,00	2,00	>8	0,5	0,5	4,00	8/152
PRJNA292904	SAMN04014880	AR_0039	<i>K. pneumoniae</i>	32,00	>32	4,00	4,00	4,00	>8	0,25	2,00	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014885	AR_0044	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	1,00	4,00	16,00	>8	0,5	0,5	4,00	8/152
PRJNA292904	SAMN04014882	AR_0041	<i>K. pneumoniae</i>	32,00	>32	8,00	>8	>64	>8	0,5	1,00	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014881	AR_0040	<i>K. pneumoniae</i>	32,00	>32	32,00	>8	64,00	>8	4,00	4,00	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014875	AR_0034	<i>K. pneumoniae</i>	32,00	16,00	1,00	2,00	2,00	0,5	0,5	0,5	2,00	1/19
PRJNA292904	SAMN04014890	AR_0049	<i>K. pneumoniae</i>	32,00	>32	32,00	>8	>64	>8	0,5	>4	>32	8/152
PRJNA292901	SAMN04014846	AR_0005	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	16,00	>8	32,00	>8	2,00	2,00	16,00	8/152
PRJNA292901	SAMN04014853	AR_0012	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	0,5	0,125	16,00	>8	0,5	2,00	16,00	8/152
PRJNA292902	SAMN04014981	AR_0140	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	2,00	4,00	>64	>8	0,50	2,00	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014983	AR_0142	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	4,00	2,00	>64	>8	0,50	0,50	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014994	AR_0153	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	64,00	>8	>64	>8	0,50	2,00	8,00	8/152
PRJNA292902	SAMN04014976	AR_0135	<i>K. pneumoniae</i>	>256	>32	8,00	8,00	16,00	>8	0,50	2,00	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014954	AR_0113	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	>64	>8	32,00	>8			4,00	8/152
PRJNA292902	SAMN04014961	AR_0120	<i>K. pneumoniae</i>	128,00	>32	16,00	>16	>64	>8	0,50	0,50	16,00	0,5/9,5
PRJNA292902	SAMN04014966	AR_0125	<i>K. pneumoniae</i>	>256	32,00	16,00	>16	32,00	>8	>4	1,00	4,00	8/152
PRJNA292902	SAMN04014989	AR_0148	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	16,00	>8	>64	>8	1,00	2,00	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014993	AR_0152	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	4,00	>8	16,00	>8	0,50	2,00	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014980	AR_0139	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	0,50	>8	>64	>8	1,00	1,00	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014987	AR_0146	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	8,00	>8	32,00	>8	0,50	2,00	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014953	AR_0112	<i>K. pneumoniae</i>	>128	32,00	16,00	>8	16,00	>8				8/152
PRJNA292902	SAMN04014999	AR_0158	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	16,00	>8	1,00	>8	0,50	1,00	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014984	AR_0143	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	32,00	>8	>64	>8	1,00	2,00	16,00	8/152
PRJNA292902	SAMN04014970	AR_0129	<i>K. pneumoniae</i>	>256	32,00	8,00	16,00	32,00	>8	0,50	1,00	4,00	8/152
PRJNA292902	SAMN04014958	AR_0117	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	16,00	>8	16,00	8,00			4,00	8/152
PRJNA292902	SAMN04014956	AR_0115	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	8,00	>8	1,00	>8			16,00	8/152
PRJNA292901	SAMN04014845	AR_0004	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	16,00	>8	16,00	>8	1,00	1,00	32,00	8/152
PRJNA292901	SAMN04014844	AR_0003	<i>K. pneumoniae</i>	>128	>32	8,00	>8	2,00	>8	2,00	2,00	32,00	8/152
PRJNA529587	SAMN11270034	NICU_2_P6	<i>K. pneumoniae</i>	32,00		0,25	2,00	0,50	0,50				
PRJNA529587	SAMN11270025	NICU_3_P1	<i>K. pneumoniae</i>	0,50		0,25	2,00	1,00	0,50				
PRJNA529587	SAMN11270033	NICU_2_P5	<i>K. pneumoniae</i>	32,00		0,25	2,00	0,25	0,50				
PRJNA529587	SAMN11270032	NICU_2_P4	<i>K. pneumoniae</i>	>64		0,25	2,00	0,50	0,50				
PRJNA529587	SAMN11270027	NICU_3_P3	<i>K. pneumoniae</i>	>64		0,25	2,00	1,00	0,50				
PRJNA529587	SAMN11270029	NICU_2_P1	<i>K. pneumoniae</i>	32,00		0,25	2,00	0,50	1,00				
PRJNA529587	SAMN11270028	NICU_3_P4	<i>K. pneumoniae</i>	0,50		0,25	2,00	1,00	0,50				
PRJNA529587	SAMN11270026	NICU_3_P2	<i>K. pneumoniae</i>	32,00		0,25	2,00	>4	0,50				
PRJNA529587	SAMN11270030	NICU_2_P2	<i>K. pneumoniae</i>	4,00		0,25	2,00	1,00	0,50				
PRJNA529587	SAMN11270031	NICU_2_P3	<i>K. pneumoniae</i>	8,00		0,25	2,00	0,25	0,50				
PRJNA389557	SAMN07450607	KPCTRSRTH02	<i>K. pneumoniae</i>							8 mm			
PRJNA389557	SAMN07450600	KPCTRSRTH09	<i>K. pneumoniae</i>							9 mm			
PRJNA389557	SAMN07450603	KPCTRSRTH06	<i>K. pneumoniae</i>							6 mm			
PRJNA389557	SAMN07450608	KPCTRSRTH01	<i>K. pneumoniae</i>							10 mm			
PRJNA389557	SAMN07450602	KPCTRSRTH07	<i>K. pneumoniae</i>							10 mm			
PRJNA389557	SAMN07450619	KPCTRPPTH05	<i>K. pneumoniae</i>							9 mm			
PRJNA389557	SAMN07450620	KPCTRPPTH04	<i>K. pneumoniae</i>							8 mm			
PRJNA389557	SAMN07450622	KPCTRPPTH02	<i>K. pneumoniae</i>							8 mm			
PRJNA389557	SAMN07450577	KPCTRPPTH01	<i>K. pneumoniae</i>							8 mm			
PRJNA389557	SAMN07450601	KPCTRSRTH08	<i>K. pneumoniae</i>							10 mm			
PRJNA316321	SAMN04014898	AR_0057	<i>M. morgani</i>	>128	>32	8,00	4,00	8,00	>8	4,00	2,00	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04014974	AR_0133	<i>M. morgani</i>	16,00	16,00	8,00	4,00	4,00	>8	>4	4,00	>32	8/152
PRJNA261723	SAMN03075590	MRSN2709	<i>M. morgani</i>	1,00		4,00	1,00	2,00	0,25		4,00		16/304
PRJNA292902	SAMN04014997	AR_0156	<i>P. mirabilis</i>	1,00	0,50	16,00	0,50	8,00	8,00	>8	1,00	32,00	8/152
PRJNA292902	SAMN04014996	AR_0155	<i>P. mirabilis</i>	8,00	>32	16,00	2,00	1,00	>8	>8	4,00	>32	8/152
PRJNA292902	SAMN04015000	AR_0159	<i>P. mirabilis</i>	>128	>32	32,00	4,00	>64	2,00	>8	2,00	32,00	8/152

Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem

BIOPROJECT	BIOSAMPLE	ID	ESPECIE	CAZ	FEP	IMI	MER	AMK	CIP	COL	TGC	TET	STX
PRJNA292904	SAMN04014900	AR_0059	<i>P. mirabilis</i>	2,00	1,00	4,00	1,00	4,00	>8	>4	>4	>32	8/152
PRJNA401330	SAMN07602702	CCUG70746	<i>P. mirabilis</i>	>256		>32	32,00	>256	>32	>256	32,00	32,00	32/608
PRJNA292901	SAMN04014870	AR_0029	<i>P. mirabilis</i>	1,00	0,5	8,00	0,5	8,00	0,25	>4	4,00	>32	0,5/9,5
PRJNA316321	SAMN07291522	AR379	<i>P. mirabilis</i>	>128	32,00	8,00	2,00	16,00	8,00	>8	1,00	>32	8/152
PRJNA316321	SAMN07291520	AR_0377	<i>P. mirabilis</i>	4,00	>32	64,00	8,00	2,00	>8	>8	4,00	>32	8/152
PRJNA292904	SAMN04014923	AR_0082	<i>P. rettgeri</i>	>128	1,00	32,00	8,00	2,00	0,5	4,00	>4	32,00	8/152
PRJNA264579	SAMN03135814	CCBH11880	<i>P. rettgeri</i>			4,00	0,75	2,00	2,00	>64	2,00		
PRJNA355910	SAMN06106875	PR_002	<i>P. rettgeri</i>	16,00	1,00	2,00	0,25	2,00	2,00	>64	2,00		
		GMR-RA 14	<i>P. rettgeri</i>	16,00	>256	64,00	64,00	32,00	>128	1,00	0,25	8,00	
		GMR-RA 15	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	128,00	128,00	64,00	>128	>64	4,00	16,00	
		GMR-RA 43	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	128,00	128,00	64,00	>128	>64	4,00	>128	
		GMR-RA 180	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	128,00	128,00	32,00	>128	>64	4,00	>128	
		GMR-RA 181	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	>128	>128	32,00	>128	>64	16,00	>128	
		GMR-RA 218	<i>P. rettgeri</i>	>256	256,00	128,00	64,00	8,00	1,00	>64	2,00	>128	
		GMR-RA 257	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	32,00	32,00	64,00	16,00	>64	1,00	64,00	
		GMR-RA 278	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	128,00	>128	16,00	32,00	>64	2,00	>128	
		GMR-RA 437	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	128,00	>128	64,00	>128	>64	1,00	>128	
		GMR-RA 454	<i>P. rettgeri</i>	64,00	32,00	32,00	64,00	16,00	>128	0,5	1,00	32,00	
		GMR-RA 555	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	128,00	>128	16,00	>128	>64	4,00	>128	
		GMR-RA 649	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	128,00	128,00	16,00	>128	>64	8,00	>128	
		GMR-RA 767	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	64,00	64,00	8,00	64,00	>64	4,00	16,00	
		GMR-RA 951	<i>P. rettgeri</i>	32,00	64,00	32,00	64,00	32,00	>128	1,00	0,25	>128	
		GMR-RA 953	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	8,00	2,00	32,00	>128	>64	8,00	>128	
		GMR-RA 1048	<i>P. rettgeri</i>	>256	256,00	128,00	128,00	8,00	>128	64,00	2,00	>128	
		GMR-RA 1080	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	128,00	>128	16,00	>128	>64	4,00	>128	
		GMR-RA 1151	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	>128	>128	128,00	>128	>64	4,00	16,00	
		GMR-RA 1152	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	64,00	64,00	16,00	>128	>64	2,00	>128	
		GMR-RA 1153	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	128,00	128,00	128,00	>128	>64	1,00	64,00	
		GMR-RA 77.16	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	128,00	128,00	16,00	>128	>64	4,00	>128	
		GMR-RA 136.16	<i>P. rettgeri</i>	>256	64,00	64,00	64,00	16,00	64,00	>64	2,00	>128	
		GMR-RA 222.16	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	64,00	64,00	8,00	>128	>64	2,00	32,00	
		GMR-RA 385.16	<i>P. rettgeri</i>	>256	256,00	128,00	128,00	32,00	64,00	>64	1,00	16,00	
		GMR-RA 428.16	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	64,00	128,00	128,00	>128	>64	2,00	64,00	
		GMR-RA 438.16	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	128,00	>128	8,00	>128	>64	2,00	>128	
		GMR-RA 445.16	<i>P. rettgeri</i>	>256	>256	128,00	128,00	4,00	>128	>64	0,5	>128	
		GMR-RA 466.16	<i>P. rettgeri</i>	256,00	>256	64,00	64,00	128,00	32,00	>64	2,00	64,00	
PRJNA292901	SAMN04014867	AR_0026	<i>P. stuartii</i>	1,00	0,5	0,5	0,125	1,00	0,25	>4	2,00	>32	0,25/4,75

Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime; IMI, Imipenem, MER, Meropenem

4. Hiperparámetros obtenidos para los diferentes modelos de predicción de resistencia generados.

Antibiótico	Características de entrada	Método	Selección de características	Hiperparámetros
CAZ	PA	RL	LASSO	100
	100			100
	97			10
	95			100
	PA		REFCV	10
	100			1
	97			1
	95			0,1
	PA	SVM	REFCV	0,1
	100			0,1
	97			1
	95			0,1
	PA		LASSO	0,1
	100			1
	97			1
	95			1
	PA	RF	FI	{'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 50}
	100			{'max_depth': 4, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 200}
	97			{'max_depth': 4, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 100}
	95			{'max_depth': 4, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 200}
PA	REFCV		{'max_depth': 2, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}	
100			{'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 100}	
97			{'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 200}	
95			{'max_depth': 4, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 50}	
FEP	PA	RL	LASSO	1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1
	PA		REFCV	0,1
	100			1
	97			0,1
	95			0,1
	PA	SVM	REFCV	0,1
	100			1
	97			1
	95			1
	PA		LASSO	0,1
	100			0,1
	97			1
	95			0,1
	PA	RF	FI	{'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 2, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 400}
	100			{'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 2, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 200}
	97			{'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}
	95			{'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 100}
PA	REFCV		{'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 100}	
100			{'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 4, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 200}	
97			{'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 400}	
95			{'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 2, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 400}	

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; LASSO, Regularización lasso; FI, *Feature Importance*, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100, características de entrada agrupadas al 100% de identidad; CAZ, Ceftazidima; FEP, Cefepime

IMI	PA	RL	LASSO	10
	100			1
	97			1
	95			1
	PA		REFCV	10
	100			0,01
	97			0,01
	95			0,01
	PA	SVM	REFCV	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0
	PA		LASSO	0,1
	100			0,1
	97			0,1
	95			0,1
PA	RF	FI	max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 100)	
100			max_depth': 4, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 100)	
97			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 400)	
95			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 100)	
PA		REFCV	max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 100)	
100			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 400)	
97			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 400)	
95			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 200)	
MER	PA	RL	LASSO	10
	100			100
	97			100
	95			1
	PA		REFCV	0,01
	100			1
	97			1
	95			1
	PA	SVM	REFCV	0,1
	100			1
	97			10
	95			1
	PA		LASSO	1
	100			0,1
	97			1
	95			0,01
	PA	RF	FI	max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 4, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 50)
	100			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 2, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50)
	97			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 200)
	95			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 50)
	PA		REFCV	max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 2, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 100) Mejor puntaje 0.8
	100			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 400) Mejor puntaje 0
	97			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50)
	95			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 2, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50)

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; LASSO, Regularización lasso; FI, Feature Importance, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100, características de entrada agrupadas al 100% de identidad; IMI, Imipenem, MER, Meropenem

AMK	PA	RL	LASSO	10
	100			100
	97			100
	95			10
	PA		REFCV	10
	100			1
	97			10
	95			0,1
	PA	SVM	REFCV	0,1
	100			1
	97			0,1
	95			1
	PA		LASSO	1
	100			10
	97			1
	95			1
	PA	RF	FI	'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 200)
	100			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 400
	97			'max_depth': 4, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 100
	95			'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50) Mejor puntaje 0.875
PA	REFCV		'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 400) Mejor puntaje 0.9062	
100			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 400)	
97			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 400)	
95			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 100)	
CIP	PA	RL	LASSO	1
	100			10
	97			10
	95			10
	PA		REFCV	1
	100			100
	97			100
	95			1
	PA	SVM	REFCV	0,1
	100			0,1
	97			1
	95			1
	PA		LASSO	1
	100			10
	97			0,1
	95			0,1
	PA	RF	FI	max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 2, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 200
	100			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 400
	97			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 400
	95			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50
PA	REFCV		max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 100	
100			'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 200	
97			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50	
95			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 50	

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; LASSO, Regularización lasso; FI, Feature Importance, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100, características de entrada agrupadas al 100% de identidad; AMK, amikacina; CIP, Ciprofloxacina

STX	PA	RL	LASSO	10
	100			100
	97			1
	95			1
	PA		REFCV	10
	100			1
	97			10
	95			10
	PA	SVM	REFCV	1
	100			10
	97			0,1
	95			0,1
	PA		LASSO	0,1
	100			10
	97			0,1
	95			0,1
	PA	RF	FI	'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 100}
	100			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 200}
	97			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}
	95			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 100}
PA	REFCV		max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 50}	
100			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}	
97			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 400}	
95			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 4, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}	
TET	PA	RL	LASSO	10
	100			100
	97			1
	95			1
	PA		REFCV	10
	100			1
	97			0,1
	95			0,1
	PA	SVM	REFCV	1
	100			1
	97			1
	95			0,1
	PA		LASSO	1
	100			0,1
	97			0,1
	95			1
	PA	RF	FI	'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 2, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 50}
	100			'max_depth': 4, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}
	97			'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 50} Mejor puntaje 0
	95			{'max_depth': 4, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 4, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 400}
PA	REFCV		max_depth': 2, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}	
100			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 400}	
97			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 2, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}	
95			max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 100}	

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; LASSO, Regularización *lasso*; FI, Feature Importance, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100, características de entrada agrupadas al 100% de identidad; STX, Trimetropim/Sulfametoxazol; TET, Tetraciclina

TGC	PA	RL	LASSO	10
	100			0
	97			0,01
	95			0,01
	PA		REFCV	1
	100			0,01
	97			0,01
	95			0,01
	PA	SVM	REFCV	0,1
	100			0,01
	97			0
	95			0
	PA		LASSO	10
	100			10
	97			0,01
	95			0,01
	PA	RF	FI	'max_depth': 4, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 100}
	100			'max_depth': 2, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}
	97			'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 50}
	95			'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 200}
PA	REFCV		'max_depth': 4, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 2, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 50}	
100			'max_depth': 2, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 4, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}	
97			'max_depth': 2, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}	
95			'max_depth': 2, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}	
COL	PA	RL	LASSO	100
	100			1
	97			10
	95			100
	PA		REFCV	100
	100			0,1
	97			1
	95			1
	PA	SVM	REFCV	1
	100			100
	97			0,1
	95			0,1
	PA		LASSO	1
	100			1
	97			1
	95			1
	PA	RF	FI	'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 200}
	100			'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 100}
	97			{'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 200}
	95			'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 100}
PA	REFCV		'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 2, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}	
100			'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 2, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}	
97			'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 2, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 400}	
95			'max_depth': 6, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 50}	

Abreviaturas: RFECV, Eliminación recursiva de características utilizando validación cruzada; LASSO, Regularización lasso; FI, Feature Importance, PA, características de entrada sin considerar variaciones en las secuencias de aminoácido; 95, características de entrada agrupadas al 95% de identidad; 97, características de entrada agrupadas al 97% de identidad; 100, características de entrada agrupadas al 100% de identidad; TGC, Tigeciclina, COL, Colistina

Anexo C: Presentaciones en eventos y reconocimientos.



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Certifican que

María Caridad Tenorio Arevalo

Pasaporte 0104797576

Participó como ponente en modalidad oral en el

**SEGUNDO SIMPOSIO VIRTUAL DE ESTUDIANTES Y EGRESADOS EN
BIOTECNOLOGÍA Y AREAS AFINES**

Realizado del 26 al 27 de noviembre del 2020 en la ciudad de Bogotá con una
intensidad de 18 horas

Dado en Bogotá D.C., el 27 de noviembre de 2020

Sonia Amparo Ospina S.
Presidenta Comité Científico
Facultad Ciencias – IBUN
Sede Bogotá

Neil Aldrin Vásquez A.
Representante Área Curricular
Biotecnología
Facultad de Ciencias

8. Bibliografía

- Abdallah, M., & Balshi, A. (2018). First literature review of carbapenem-resistant Providencia. In *New Microbes and New Infections* (Vol. 25, pp. 16–23). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.05.009>
- Adriana, L., & Buitrago, P. (2019). *Análisis comparativo de los elementos genómicos de resistencia a antibióticos betalactámicos en cepas colombianas de Providencia rettgeri durante el período 2015 – 2016*.
- Aedekerck, S., Diggle, S. P., Song, Z., Høiby, N., Cornelis, P., Williams, P., & Cámara, M. (2005). The MexGHI-OpmD multidrug efflux pump controls growth, antibiotic susceptibility and virulence in *Pseudomonas aeruginosa* via 4-quinolone-dependent cell-to-cell communication. *Microbiology*, 151(4), 1113–1125. <https://doi.org/10.1099/mic.0.27631-0>
- Aghapour, Z., Gholizadeh, P., Ganbarov, K., Bialvaei, A. Z., Mahmood, S. S., Tanomand, A., Yousefi, M., Asgharzadeh, M., Yousefi, B., & Kafil, H. S. (2019). Molecular mechanisms related to colistin resistance in enterobacteriaceae. In *Infection and Drug Resistance* (Vol. 12, pp. 965–975). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IDR.S199844>
- Alcock, B. P., Raphenya, A. R., Lau, T. T. Y., Tsang, K. K., Bouchard, M., Edalatmand, A., Huynh, W., Nguyen, A.-L. V, Cheng, A. A., Liu, S., Min, S. Y., Miroshnichenko, A., Tran, H.-K., Werfalli, R. E., Nasir, J. A., Oloni, M., Speicher, D. J., Florescu, A., Singh, B., ... McArthur, A. G. (2019). CARD 2020: antibiotic resistance surveillance with the comprehensive antibiotic resistance database. *Nucleic Acids Research*. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz935>
- Alekshun, M. N., & Levy, S. B. (2007). Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. *Cell*, 128(6), 1037–1050. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.004>
- Angermueller, C., Pärnamaa, T., Parts, L., & Stegle, O. (2016). Deep learning for computational biology. *Molecular Systems Biology*, 12(7), 878. <https://doi.org/10.15252/msb.20156651>
- Antunes, P., Machado, J., Sousa, J. C., & Peixe, L. (2005). Dissemination of sulfonamide resistance genes (sul1, sul2, and sul3) in Portuguese *Salmonella enterica* strains and relation with integrons. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(2), 836–839. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.2.836-839.2005>
- Behera, R. N., Das, K., Tech, B., & Professor, A. (2017). A Survey on *Machine Learning*: Concept, Algorithms and Applications *Machine Learning View project International Journal of Innovative Research in Computer and Communication Engineering A Survey on Machine Learning: Concept, Algorithms and Applications. Article in International Journal of Innovative Research in Computer*, 1301–1309. <https://doi.org/10.15680/IJIRCC.2017>

- Bengoechea, J. A., Zhang, L., Toivanen, P., & Skurnik, M. (2002). Regulatory network of lipopolysaccharide O-antigen biosynthesis in *Yersinia enterocolitica* includes cell envelope-dependent signals. *Molecular Microbiology*, *44*(4), 1045–1062. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02940.x>
- Besier, S., Ludwig, A., Brade, V., & Wichelhaus, T. A. (2003). Molecular analysis of fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Molecular Microbiology*, *47*(2), 463–469. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03307.x>
- Bielaszewska, M., Daniel, O., Karch, H., & Mellmann, A. (2020). Dissemination of the blaCTX-M-15 gene among Enterobacteriaceae via outer membrane vesicles. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *75*(9), 2442–2451. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa214>
- Blair, J. M. A., Richmond, G. E., & Piddock, L. J. V. (2014). Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. In *Future Microbiology* (Vol. 9, Issue 10, pp. 1165–1177). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/FMB.14.66>
- Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. V. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, *13*(1), 42–51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
- Borstel, F. (1983). *from a Proteus mirabilis Re-mutant*. *22*, 15–22.
- Bouziane, F., Allem, R., Sebahia, M., Kumanski, S., Mougari, F., Sougakoff, W., Raskine, L., Yala, D., & Cambau, E. (2019). First genetic characterisation of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from Algeria. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, *19*, 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.05.010>
- Brolund, A., Sundqvist, M., Kahlmeter, G., & Grape, M. (2010). Molecular Characterisation of Trimethoprim Resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* during a Two Year Intervention on Trimethoprim Use. *PLoS ONE*, *5*(2), e9233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009233>
- Carvalho-Assef, A. P. D., Pereira, P. S., Albano, R. M., Beriao, G. C., Chagas, T. P. G., Timm, L. N., Da Silva, R. C. F., Falci, D. R., & Asensi, M. D. (2013). Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *68*(12), 2956–2957. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt298>
- Castanheira, M., Mills, J. C., Farrell, D. J., & Jones, R. N. (2014). Mutation-Driven β -Lactam resistance mechanisms among contemporary ceftazidime-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* isolates from U.S. hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *58*(11), 6844–6850. <https://doi.org/10.1128/AAC.03681-14>
- CLSI. (n.d.). *M100: Antimicrobial Susceptibility Testing Standards*. 2019. Retrieved November 7, 2019, from <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
- CLSI. (2018). *Method for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*. www.clsi.org.

- CLSI. (2019). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* (29th ed).
- Cody, A. J., Bray, J. E., Jolley, K. A., McCarthy, N. D., & Maiden, M. C. J. (2017). Core Genome Multilocus Sequence Analyses of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* Human Disease Isolates. *Journal of Clinical Microbiology*, *55*(7), 2086–2097.
- Coelho, J. R., Carriço, J. A., Knight, D., Martínez, J.-L., Morrissey, I., Oggioni, M. R., & Freitas, A. T. (2013). The Use of *Machine Learning* Methodologies to Analyse Antibiotic and Biocide Susceptibility in *Staphylococcus aureus*. *PLoS ONE*, *8*(2), e55582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055582>
- Coyne, S., Rosenfeld, N., Lambert, T., Courvalin, P., & Périchon, B. (2010). Overexpression of resistance-nodulation-cell division pump AdeFGH confers multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *54*(10), 4389–4393. <https://doi.org/10.1128/AAC.00155-10>
- Cui, X., Zhang, H., & Du, H. (2019). Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Detection and Antimicrobial Therapy. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 1823. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01823>
- D'Andrea, M. M., Arena, F., Pallecchi, L., & Rossolini, G. M. (2013). CTX-M-type β -lactamases: A successful story of antibiotic resistance. *International Journal of Medical Microbiology*, *303*(6–7), 305–317. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.008>
- Dastvan, R., Fischer, A. W., Mishra, S., Meiler, J., & McHaourab, H. S. (2016). Protonation-dependent conformational dynamics of the multidrug transporter EmrE. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *113*(5), 1220–1225. <https://doi.org/10.1073/pnas.1520431113>
- Dey, A. (2016). *Machine Learning Algorithms: A Review*. *International Journal of Computer Science and Information Technologies*, *7*(3), 1174–1179. www.ijcsit.com
- Didelot, X., Bowden, R., Wilson, D. J., Peto, T. E. A., & Crook, D. W. (2012). Transforming clinical microbiology with bacterial genome sequencing. In *Nature Reviews Genetics* (Vol. 13, Issue 9, pp. 601–612). Nat Rev Genet. <https://doi.org/10.1038/nrg3226>
- Doménech-Sánchez, A., Hernández-Allés, S., Martínez-Martínez, L., Benedí, V. J., & Albertí, S. (1999). Identification and characterization of a new porin gene of *Klebsiella pneumoniae*: Its role in β -lactam antibiotic resistance. *Journal of Bacteriology*, *181*(9), 2726–2732. <https://doi.org/10.1128/jb.181.9.2726-2732.1999>
- Domínguez, M., Miranda, C. D., Fuentes, O., de la Fuente, M., Godoy, F. A., Bello-Toledo, H., & González-Rocha, G. (2019). Occurrence of Transferable Integrons and sul and dfr Genes Among Sulfonamide-and/or Trimethoprim-Resistant Bacteria Isolated From Chilean Salmonid Farms. *Frontiers in Microbiology*, *10*(APR), 748. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00748>
- EDGAR, R. (n.d.). *UCLUST algorithm*. 2010. Retrieved March 27, 2021, from https://drive5.com/usearch/manual/uclust_algo.html

- Elena, B., Ayala, A., María, A., & Amórtegui, L. (n.d.). CARBAPENEMASA NUEVA DELHI TIPO 1 (NDM): DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA, EPIDEMIOLOGÍA Y TRATAMIENTO. In *Laboratorio Actual* • Retrieved October 2, 2018, from [http://abj.org.co/images/revistas/vol_44/Pag. 24-31 Carbapenemasa Nueva Delhi tipo 1 \(NDM\) descripción fenotípica, epidemiológica y tratamiento.pdf](http://abj.org.co/images/revistas/vol_44/Pag.24-31_Carbapenemasa_Nueva_Delhi_tipo_1_(NDM)_descripcion_fenotipica_epidemiologica_y_tratamiento.pdf)
- EUCAST: *Clinical breakpoints and dosing of antibiotics*. (n.d.). Retrieved November 7, 2019, from http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- Eyre, D. W., Silva, D. De, Cole, K., Peters, J., Cole, M. J., Grad, Y. H., Demczuk, W., Martin, I., Mulvey, M. R., Crook, D. W., Walker, A. S., Peto, T. E. A., & Paul, J. (2017). WGS to predict antibiotic MICs for *Neisseria gonorrhoeae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *72*(7), 1937–1947. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx067>
- Fàbrega, A., Martín, R. G., Rosner, J. L., Tavio, M. M., & Vila, J. (2010). Constitutive SoxS expression in a fluoroquinolone-resistant strain with a truncated SoxR protein and identification of a new member of the marA-soxS-rob regulon, mdtG. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *54*(3), 1218–1225. <https://doi.org/10.1128/AAC.00944-09>
- FDA. (n.d.). TYGACIL® (TIGECYCLINE) FOR INJECTION Rx only. Retrieved April 8, 2021, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021821s016lbl.pdf
- Founou, R. C., Founou, L. L., Allam, M., Ismail, A., & Essack, Y. (n.d.). Whole Genome sequencing of extended spectrum β -lactamase (esBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Hospitalized patients in KwaZulu-Natal, south Africa. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42672-2>
- Freeman, Z. N., Dorus, S., & Waterfield, N. R. (2013). The KdpD/KdpE Two-Component System: Integrating K⁺ Homeostasis and Virulence. *PLoS Pathogens*, *9*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003201>
- Fu, Z., Ma, Y., Chen, C., Guo, Y., Hu, F., Liu, Y., Xu, X., & Wang, M. (2016). Prevalence of fosfomicin resistance and mutations in murA, glpT, and uhpT in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood and cerebrospinal fluid samples. *Frontiers in Microbiology*, *6*(JAN). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01544>
- García, S., Ramírez, S. G., Luengo, J., & Herrera, F. (2016). Big Data : Preprocesamiento. *Novática*, 17–23. http://sci2s.ugr.es/sites/default/files/ficherosPublicaciones/2133_Nv237-Digital-sramirez.pdf
- Gefen-Halevi, S., Hindiyeh, M. Y., Ben-David, D., Smollan, G., Gal-Mor, O., Azar, R., Castanheira, M., Belausov, N., Rahav, G., Tal, I., Mendelson, E., & Keller, N. (2013). Isolation of genetically unrelated bla(NDM-1)-positive *Providencia rettgeri* strains in Israel. *Journal of Clinical Microbiology*, *51*(5), 1642–1643. <https://doi.org/10.1128/JCM.00381-13>
- Ghaheri, A., Shoar, S., Naderan, M., & Hoseini, S. S. (2015). The Applications of Genetic Algorithms in Medicine. *Oman Medical Journal*, *30*(6), 406–416.

- <https://doi.org/10.5001/omj.2015.82>
- Ghotaslou, R., Yeganeh Sefidan, F., Akhi, M. T., Asgharzadeh, M., & Mohammadzadeh Asl, Y. (2017). Dissemination of Genes Encoding Aminoglycoside-Modifying Enzymes and *armA* among Enterobacteriaceae Isolates in Northwest Iran. *Microbial Drug Resistance*, 23(7), 826–832. <https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0224>
- Govindaswamy, A., Bajpai, V., Khurana, S., Aravinda, A., Batra, P., Malhotra, R., & Mathur, P. (2019). Prevalence and characterization of beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates from a tertiary care hospital in India. *Journal of Laboratory Physicians*, 11(02), 123–127. https://doi.org/10.4103/jlp.jlp_122_18
- Guidance Document on Tigecycline Dosing in association with Revision of Breakpoints for Enterobacterales and other species with an “Intermediate” category.* (2018).
- Haidar, G., Alkroud, A., Cheng, S., Churilla, T. M., Churilla, B. M., Shields, R. K., Doi, Y., Clancy, C. J., & Nguyen, H. (2016). Association between the Presence of Aminoglycoside-Modifying Enzymes and In Vitro Activity of Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, and Plazomicin against *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase- and Extended-Spectrum-Lactamase-Producing Enterobacter Species. <https://doi.org/10.1128/AAC.00869-16>
- Hands-On Machine Learning with Scikit-Learn, Keras, and TensorFlow: Concepts ...* - Aurélien Géron - Google Libros. (n.d.). Retrieved November 15, 2020, from [https://books.google.com.ec/books?id=HHetDwAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=hands+on+machine+learning+with+scikit-learn+and+tensorflow&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwjU66ijlbtAhXyxIkKHRYQBNEQ6AEwAHoECAAQAg#v=onepage&q=hands on Machine Learning with scikit-learn and tensorflow&f=false](https://books.google.com.ec/books?id=HHetDwAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=hands+on+machine+learning+with+scikit-learn+and+tensorflow&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwjU66ijlbtAhXyxIkKHRYQBNEQ6AEwAHoECAAQAg#v=onepage&q=hands+on+Machine+Learning+with+scikit-learn+and+tensorflow&f=false)
- Hirakawa, H., Nishino, K., Hirata, T., & Yamaguchi, A. (2003). Comprehensive studies of drug resistance mediated by overexpression of response regulators of two-component signal transduction systems in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 185(6), 1851–1856. <https://doi.org/10.1128/JB.185.6.1851-1856.2003>
- Home - BioSample - NCBI.* (n.d.). Retrieved March 27, 2021, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/biosample>
- Home - Genome - NCBI.* (n.d.). Retrieved March 27, 2021, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/>
- Huang, S., Cai, N., Pacheco, P. P., Narrandes, S., Wang, Y., & Xu, W. (2018). Applications of Support Vector Machine (SVM) Learning in Cancer Genomics. *Cancer Genomics & Proteomics*, 15(1), 41–51. <https://doi.org/10.21873/cgp.20063>
- Hyun, J. C., Kavvas, E. S., Monk, J. M., & Palsson, B. O. (2020). Machine Learning with random subspace ensembles identifies antimicrobial resistance determinants from pan-genomes of three pathogens. *PLoS Computational Biology*, 16(3), e1007608. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007608>
- Iredell, J., Brown, J., & Tagg, K. (2016). Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae:

- Mechanisms and clinical implications. *BMJ (Online)*, 352(February 2016).
<https://doi.org/10.1136/bmj.h6420>
- Jabbar, H. K., & Khan, R. Z. (2015). *Methods to Avoid Over-Fitting and Under-Fitting in Supervised Machine Learning (Comparative Study)*. December 2014, 163–172.
https://doi.org/10.3850/978-981-09-5247-1_017
- Jayol, A., Nordmann, P., André, C., Poirel, L., & Dubois, V. (2018). Evaluation of three broth microdilution systems to determine colistin susceptibility of Gram-negative bacilli. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(5), 1272–1278.
<https://doi.org/10.1093/jac/dky012>
- Jihye Jeon. (2015). The Strengths and Limitations of the Statistical Modeling of Complex Social Phenomenon: Focusing on SEM, Path Analysis, or Multiple Regression Models. *International Journal of Social, Behavioral, Educational, Economic, Business and Industrial Engineering*, 9(5), 1634–1642.
<https://pdfs.semanticscholar.org/50a9/a4a1cf87575bbb83b43419102d09fc89f942.pdf>
- JIM O'NEILL. (2015). *TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS*. 136(1), 29–31.
- Jorgensen, J. H., Ferraro, M. J., Jorgensen, J. H., & Ferraro, M. J. (2009). Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices. *Clinical Infectious Diseases*, 49(11), 1749–1755. <https://doi.org/10.1086/647952>
- Karaiskos, I., Lagou, S., Pontikis, K., Rapti, V., & Poulakou, G. (2019). The “Old” and the “New” antibiotics for MDR Gram-negative pathogens: For whom, when, and how. In *Frontiers in Public Health* (Vol. 7, Issue JUN, p. 151). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00151>
- Kim, S.-Y., Park, Y.-J., Yu, J. K., & Kim, Y. S. (2011). Aminoglycoside Susceptibility Profiles of Enterobacter cloacae Isolates Harboring the aac(6')-Ib Gene. *The Korean Journal of Laboratory Medicine*, 31(4), 279.
<https://doi.org/10.3343/KJLM.2011.31.4.279>
- Kobayashi, N., Nishino, K., Hirata, T., & Yamaguchi, A. (2003). Membrane topology of ABC-type macrolide antibiotic exporter MacB in *Escherichia coli*. *FEBS Letters*, 546(2–3), 241–246. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)00579-9](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)00579-9)
- Kolarević, S., Milovanović, D., Avdović, M., Oalđe, M., Kostić, J., Sunjog, K., Nikolić, B., Knežević-Vukčević, J., & Vuković-Gačić, B. (2016). *Optimisation of the microdilution method for detection of minimum inhibitory concentration values in selected bacteria*.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.48751>
- Köser, C. U., Ellington, M. J., Cartwright, E. J. P., Gillespie, S. H., Brown, N. M., Farrington, M., Holden, M. T. G., Dougan, G., Bentley, S. D., Parkhill, J., & Peacock, S. J. (2012). Routine Use of Microbial Whole Genome Sequencing in Diagnostic and Public Health Microbiology. *PLoS Pathogens*, 8(8).
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002824>

- Kotb, D. N., Mahdy, W. K., Mahmoud, M. S., & Khairy, R. M. M. (2019). Impact of co-existence of PMQR genes and QRDR mutations on fluoroquinolones resistance in Enterobacteriaceae strains isolated from community and hospital acquired UTIs. *BMC Infectious Diseases*, *19*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4606-y>
- Kouchaki, S., Yang, Y. Y., Walker, T. M., Walker, A. S., Wilson, D. J., Peto, T. E. A., Crook, D. W., Clifton, D. A., Hoosdally, S. J., Gibertoni Cruz, A. L., Carter, J., Grazian, C., Kouchaki, S., Walker, T. M., Fowler, P. W., Clifton, D. A., Iqbal, Z., Hunt, M., Smith, E. G., ... Van Soolingen, D. (2019). Application of *Machine Learning* techniques to tuberculosis drug resistance analysis. *Bioinformatics*, *35*(13), 2276–2282. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty949>
- Kumar Trivedi, M. (2015). Antibigram, Biochemical Reactions and Biotyping of Biofield Treated <i>Providencia rettgeri</i>. *American Journal of Health Research*, *3*(6), 344. <https://doi.org/10.11648/j.ajhr.20150306.15>
- L, D., P, N., & L, P. (2012). Association of the emerging carbapenemase NDM-1 with a bleomycin resistance protein in Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *56*(4), 1693–1697. <https://doi.org/10.1128/AAC.05583-11>
- Lerminiaux, N. A., & Cameron, A. D. S. (2019). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian Journal of Microbiology*, *65*(1), 34–44. <https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0275>
- Li, X. Z., & Nikaido, H. (2009). Efflux-mediated drug resistance in bacteria: An update. In *Drugs* (Vol. 69, Issue 12, pp. 1555–1623). <https://doi.org/10.2165/11317030-000000000-00000>
- LM, C., H, H., S, X., & FM, A. (2009). qnrD, a novel gene conferring transferable quinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Kentucky and Bovismorbificans strains of human origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *53*(2), 603–608. <https://doi.org/10.1128/AAC.00997-08>
- Logan, L. K., & Weinstein, R. A. (2017a). The epidemiology of Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. *Journal of Infectious Diseases*, *215*(Suppl 1), S28–S36. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282>
- M, G., S, E., S, A., V, D., MA, K., E, S., & S, S. (2016). GyrA ser83 and ParC trp106 Mutations in *Salmonella enterica* Serovar Typhi Isolated from Typhoid Fever Patients in Tertiary Care Hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, *10*(7), DC14–DC18. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17677.8153>
- M, M. A., S, K., C, W., S, L., G, M., T, M., S, J., & TR, R. (2015). Identification of a novel mutation at the primary dimer interface of GyrA conferring fluoroquinolone resistance in *Clostridium difficile*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, *3*(4), 295–299. <https://doi.org/10.1016/J.JGAR.2015.09.007>
- M, N., K, S., O, K., S, K., S, N., & R, S. (2015). Characterisation of novel mutations involved in quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from imported shrimp. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *45*(5), 471–476.

- <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2014.11.010>
- Majlesi, A., Kakhki, R. K., Mozaffari Nejad, A. S., Mashouf, R. Y., Roointan, A., Abazari, M., & Alikhani, M. Y. (2018). Detection of plasmid-mediated quinolone resistance in clinical isolates of Enterobacteriaceae strains in Hamadan, West of Iran. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(3), 426–430. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.11.019>
- Marquez-Ortiz, R. A., Haggerty, L., Sim, E. M., Duarte, C., Castro-Cardozo, B. E., Beltran, M., Saavedra, S., Vanegas, N., Escobar-Perez, J., & Petty, N. K. (2017). First Complete *Providencia rettgeri* Genome Sequence, the NDM-1-Producing Clinical Strain RB151. *Genome Announcements*, 5(3), e01472-16. <https://doi.org/10.1128/genomeA.01472-16>
- Mazzariol, A., Kocsis, B., Koncan, R., Kocsis, E., Lanzafame, P., & Cornaglia, G. (2012). Description and plasmid characterization of qnrD determinants in *Proteus mirabilis* and *Morganella morganii*. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), E46–E48. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03728.x>
- Mbelle, N., Sekyere, J. O., Amoako, D. G., & Maningi, N. E. (2019). *Genomic analysis of a multidrug-resistant clinical Providencia rettgeri (PR002) strain with the novel integron In1483 and an A/C plasmid replicon Genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis strains among mycobacterial isolates from symptomatic holy water attendees in Amhara region, Ethiopia View project Fluoroquinolone and Ketolide Resistance in Haemophilus Parainfluenzae from Private Sector of KwaZulu-Natal, South Africa View project*. <https://doi.org/10.1111/nyas.14237>
- Misawa, K., Tarumoto, N., Tamura, S., Osa, M., Hamamoto, T., Yuki, A., Kouzaki, Y., Imai, K., Ronald, R. L., Yamaguchi, T., Murakami, T., Maesaki, S., Suzuki, Y., Kawana, A., & Maeda, T. (2018). Single nucleotide polymorphisms in genes encoding penicillin-binding proteins in β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in Japan. *BMC Research Notes*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3169-0>
- Mitra, S., Mukherjee, S., Naha, S., Chattopadhyay, P., Dutta, S., & Basu, S. (2019). Evaluation of co-transfer of plasmid-mediated fluoroquinolone resistance genes and bla NDM gene in Enterobacteriaceae causing neonatal septicaemia. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 7(1), 1–15.
- Mohanty, S., & Mahapatra, A. (2021). In vitro activity of tigecycline against multidrug-resistant Enterobacteriaceae isolates from skin and soft tissue infections. *Annals of Medicine and Surgery*, 62, 228–230. <https://doi.org/10.1016/J.AMSU.2021.01.010>
- Mohr O'hara, C., Brenner, F. W., & Miller, J. M. (2000). *Classification, Identification, and Clinical Significance of Proteus, Providencia, and Morganella* (Vol. 13, Issue 4). <http://cmr.asm.org/>
- Moradigaravand, D., Palm, M., Farewell, A., Mustonen, V., Warringer, J., & Parts, L. (2018). Prediction of antibiotic resistance in *Escherichia coli* from large-scale pan-genome data. *PLOS Computational Biology*, 14(12), e1006258.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006258>
- Naas, T., & Nordmann, P. (1994). Analysis of a carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase from *Enterobacter cloacae* and of its LysR-type regulatory protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(16), 7693–7697. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.16.7693>
- Nagakubo, S., Nishino, K., Hirata, T., & Yamaguchi, A. (2002). The putative response regulator BaeR stimulates multidrug resistance of *Escherichia coli* via a novel multidrug exporter system, MdtABC. *Journal of Bacteriology*, *184*(15), 4161–4167. <https://doi.org/10.1128/JB.184.15.4161-4167.2002>
- Nazir, S., Dekyong, A., Fomda, B., Benazir, S., Bhat, A., & Bashir, L. (2017). *Providencia Rettgeri*: an Unexpected Cause of Sepsis. *International Journal of Advanced Research*, *5*(12), 1442–1444. <https://doi.org/10.21474/IJAR01/6104>
- Nguyen, M., Brettin, T., Long, S. W., Musser, J. M., Olsen, R. J., Olson, R., Shukla, M., Stevens, R. L., Xia, F., Yoo, H., & Davis, J. J. (2018). Developing an in silico minimum inhibitory concentration panel test for *Klebsiella pneumoniae*. *Scientific Reports*, *8*(1), 421. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18972-w>
- Nguyen, M., Wesley Long, S., McDermott, P. F., Olsen, R. J., Olson, R., Stevens, R. L., Tyson, G. H., Zhao, S., & Davisa, J. J. (2019). Using *Machine Learning* to predict antimicrobial MICs and associated genomic features for nontyphoidal *Salmonella*. *Journal of Clinical Microbiology*, *57*(2). <https://doi.org/10.1128/JCM.01260-18>
- Niehaus, K. E., Walker, T. M., Crook, D. W., Peto, T. E. A., & Clifton, D. A. (2014). *Machine Learning* for the prediction of antibacterial susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI)*, 618–621. <https://doi.org/10.1109/BHI.2014.6864440>
- Nishino, K., Senda, Y., & Yamaguchi, A. (2008). CRP regulator modulates multidrug resistance of *Escherichia coli* by repressing the mdtEF multidrug efflux genes. *Journal of Antibiotics*, *61*(3), 120–127. <https://doi.org/10.1038/ja.2008.120>
- Nordmann, P., Naas, T., & Poirel, L. (2011). Global spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerging Infectious Diseases*, *17*(10), 1791–1798. <https://doi.org/10.3201/eid1710.110655>
- Olaitan, Abiola O., Morand, S., & Rolain, J.-M. (2014). Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in Microbiology*, *5*, 643. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00643>
- Olaitan, Abiola Olumuyiwa, Diene, S. M., Assous, M. V., & Rolain, J.-M. (2016). Genomic Plasticity of Multidrug-Resistant NDM-1 Positive Clinical Isolate of *Providencia rettgeri*. *Genome Biology and Evolution*, *8*(3), 723–728. <https://doi.org/10.1093/gbe/evv195>
- Olaitan, Abiola Olumuyiwa, Diene, S. M., Gupta, S. K., Adler, A., Assous, M. V., & Rolain, J. M. (2014). Genome analysis of NDM-1 producing *Morganella morganii* clinical isolate. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *12*(10), 1297–1305.

- <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.944504>
- Olivares, J., Bernardini, A., Garcia-Leon, G., Corona, F., Sanchez, M. B., & Martinez, J. L. (2013). The intrinsic resistome of bacterial pathogens. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 4, Issue APR, p. 103). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00103>
- Olumuyiwa Olaitan, A., Diene, S. M., Victor Assous, M., & Rolain, J. M. (2016). Genomic plasticity of multidrug-resistant NDM-1 positive clinical isolate of *Providencia rettgeri*. *Genome Biology and Evolution*, 8(3), 723–728. <https://doi.org/10.1093/gbe/evv195>
- OpenSUSE. (n.d.). *openSUSE - Linux OS. La mejor elección para administradores de sistemas, desarrolladores y usuarios de ordenadores de sobremesa*. 2021. Retrieved March 27, 2021, from <https://www.opensuse.org/>
- Ordóñez-díaz, K. M., Estupiñán, J. L., & Alzate, J. A. (2018). *Metalobetalactamasa de tipo Nueva Delhi en Risaralda (Colombia) : reporte de un caso*. 22(1), 55–57.
- Ortiz, K. P. P., Segura, J. C., Bettin, L., Coriat, J., & Díez, H. (2011). frecuencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Escherichia coli* aisladas de pacientes hospitalizados en una clínica de tercer nivel en Bogotá. *Ciencia Actual*, 4(0), 1–9. <https://doi.org/10.21500/2248468X.2285>
- Osei Sekyere, J., & Amoako, D. G. (2017). Genomic and phenotypic characterisation of fluoroquinolone resistance mechanisms in Enterobacteriaceae in Durban, South Africa. *PLOS ONE*, 12(6), e0178888. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178888>
- Ovalle, M. V., Saavedra, S. Y., González, M. N., Hidalgo, A. M., Duarte, C., & Beltrán, M. (2017). Resultados de la vigilancia nacional de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud en enterobacterias y Gram negativos no fermentadores, Colombia 2012-2014. *Biomédica*, 37(4), 39. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i4.3432>
- Ozkaya-Parlakay, A., Gulhan, B., Kanik-Yukse, S., Guney, D., Gonulal, D., Demirtas, G., Tezer, H., Unal, S., & Senel, E. (2020). Tigecycline therapy in pediatric patients with multidrug resistant bacteremia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (English Ed.)*, 38(10), 471–473. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2019.12.014>
- Partridge, S. R. (2015). Resistance mechanisms in Enterobacteriaceae. *Pathology*, 47(3), 276–284. <https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000237>
- Pataki, B. Á., Matamoros, S., van der Putten, B. C. L., Remondini, D., Giampieri, E., Aytan-Aktug, D., Hendriksen, R. S., Lund, O., Csabai, I., Schultsz, C., Matamoros, S., Janes, V., Hendriksen, R. S., Lund, O., Clausen, P., Aarestrup, F. M., Koopmans, M., Pataki, B., Visontai, D., ... McDermott, P. (2020). Understanding and predicting ciprofloxacin minimum inhibitory concentration in *Escherichia coli* with *Machine Learning*. *Scientific Reports*, 10(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71693-5>
- Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., Blondel, M., Prettenhofer, P., Weiss, R., Dubourg, V., Vanderplas, J., Coumpeau, D.,

- Passos, A., Brucher, M., Perrot Andédouardand´andédouard Duchesnay, M., & Perrot, M. (2011). Scikit-learn: *Machine Learning* in Python. In *Machine Learning in Python. Journal of Machine Learning Research* (Vol. 12). Microtome Pub-lishing. <https://hal.inria.fr/hal-00650905v2>
- Pedregosa FABIANPEDREGOSA, F., Michel, V., Grisel OLIVIERGRISEL, O., Blondel, M., Prettenhofer, P., Weiss, R., Vanderplas, J., Cournapeau, D., Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Thirion, B., Grisel, O., Dubourg, V., Passos, A., Brucher, M., Perrot andÉdouardand, M., Duchesnay, andÉdouard, & Duchesnay EDOUARDDUCHESNAY, Fré. (2011). Scikit-learn: *Machine Learning* in Python Gaël Varoquaux Bertrand Thirion Vincent Dubourg Alexandre Passos PEDREGOSA, VAROQUAUX, GRAMFORT ET AL. Matthieu Perrot. In *Journal of Machine Learning Research* (Vol. 12, Issue 85). <http://scikit-learn.sourceforge.net>.
- Pérez-Vázquez, M., Sola Campoy, P. J., Ortega, A., Bautista, V., Monzón, S., Ruiz-Carrascoso, G., Mingorance, J., González-Barberá, E. M., Gimeno, C., Aracil, B., Sáez, D., Lara, N., Fernández, S., González-López, J. J., Campos, J., Kingsley, R. A., Dougan, G., Oteo-Iglesias, J., Rodrigo, C. H., ... Suarez, C. B. (2019). Emergence of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Spain: phylogeny, resistome, virulence and plasmids encoding blaNDM-like genes as determined by WGS. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *74*(12), 3489–3496. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz366>
- Pérez, A., Poza, M., Fernández, A., Del Carmen Fernández, M., Mallo, S., Merino, M., Rumbo-Feal, S., Cabral, M. P., & Bou, G. (2012). Involvement of the AcrAB-TolC efflux pump in the resistance, fitness, and virulence of *Enterobacter cloacae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *56*(4), 2084–2090. <https://doi.org/10.1128/AAC.05509-11>
- Pesesky, M. W., Hussain, T., Wallace, M., Patel, S., Andleeb, S., Burnham, C.-A. D., & Dantas, G. (2016). Evaluation of *Machine Learning* and Rules-Based Approaches for Predicting Antimicrobial Resistance Profiles in Gram-negative Bacilli from Whole Genome Sequence Data. *Frontiers in Microbiology*, *7*, 1887. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01887>
- Peterson, L. R. (2008). A review of tigecycline - the first glycylycylcline. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *32*(SUPPL. 4), S215–S222. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70005-6](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70005-6)
- Pournaras, S., Koumaki, V., Spanakis, N., Gennimata, V., & Tsakris, A. (2016). Current perspectives on tigecycline resistance in Enterobacteriaceae: susceptibility testing issues and mechanisms of resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *48*(1), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.04.017>
- Puértolas-Balint, F., Warsi, O., Linkevicius, M., Tang, P. C., & Andersson, D. I. (2020). Mutations that increase expression of the EmrAB-TolC efflux pump confer increased resistance to nitroxoline in *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *75*(2), 300–308. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz434>
- Ramirez, L. S., & Marin Castaño, D. (2009). METODOLOGIAS PARA EVALUAR IN

- VITRO LA ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE COMPUESTOS DE ORIGEN VEGETAL Methodologies for evaluating the In vitro antibacterial activity of natural compounds of plant origin. *Scientia et Technica*, 42, 263–268.
- Ramón, J., Anaya, M., & Química, M. S. (2006). *MANUAL DE TÉCNICAS BÁSICAS EN BIOLOGÍA MOLECULAR*.
- Redgrave, L. S., Sutton, S. B., Webber, M. A., & Piddock, L. J. V. (2014). Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends in Microbiology*, 22(8), 438–445. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.04.007>
- Rizzo, R., Fiannaca, A., La Rosa, M., & Urso, A. (2016). *A Deep Learning Approach to DNA Sequence Classification* (pp. 129–140). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-44332-4_10
- Roberts, L. W., Catchpoole, E., Jennison, A. V., Bergh, H., Hume, A., Heney, C., George, N., Paterson, D. L., Schembri, M. A., Beatson, S. A., & Harris, P. N. A. (2020). Genomic analysis of carbapenemase-producing enterobacteriaceae in queensland reveals widespread transmission of bla_{IMP-4} on an IncHI2 plasmid. *Microbial Genomics*, 6(1). <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000321>
- Saad, N., Munir, T., Ansari, M., Gilani, M., Latif, M., & Haroon, A. (2016). *Introduction Evaluation of phenotypic tests for detection of Amp C beta-lactamases in clinical isolates from a tertiary care hospital of Rawalpindi, Pakistan* (Vol. 66, Issue 6).
- Saavedra-Rojas, S.-Y., Duarte-Valderrama, C., González-de-Arias, M.-N., & Ovalle-Guerro, M. V. (2013). Emergence of Providencia rettgeri NDM-1 in two departments of Colombia, 2012-2013. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(6), doi:10.1016/j.eimc.2015.05.011. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.05.011>
- Sagar, S., Narasimhaswamy, N., & D'Souza, J. (2017). Providencia Rettgeri: An Emerging Nosocomial Uropathogen in an Indwelling Urinary Catheterised Patient. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 11(6), DD01–DD02. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25740.10026>
- Sagi, O., & Rokach, L. (2018). Ensemble learning: A survey. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery*, 8(4). <https://doi.org/10.1002/widm.1249>
- Sagiroglu, S., & Sinanc, D. (2013). Big data: A review. *Proceedings of the 2013 International Conference on Collaboration Technologies and Systems, CTS 2013*, 42–47. <https://doi.org/10.1109/CTS.2013.6567202>
- Schneiders, T., Amyes, S. G. B., & Levy, S. B. (2003). Role of AcrR and RamA in Fluoroquinolone Resistance in Clinical Klebsiella pneumoniae Isolates from Singapore. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(9).
- Schrider, D. R., & Kern, A. D. (2018). Supervised Machine Learning for Population Genetics: A New Paradigm. *Trends in Genetics*, 34(4), 301–312. <https://doi.org/10.1016/J.TIG.2017.12.005>

- Schürch, A. C., & van Schaik, W. (2017). Challenges and opportunities for whole-genome sequencing–based surveillance of antibiotic resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1388(1), 108–120. <https://doi.org/10.1111/nyas.13310>
- Sharff, A., Fanutti, C., Shi, J., Calladine, C., & Luisi, B. (2001). The role of the TolC family in protein transport and multidrug efflux from stereochemical certainty to mechanistic hypothesis. In *European Journal of Biochemistry* (Vol. 268, Issue 19, pp. 5011–5026). Eur J Biochem. <https://doi.org/10.1046/j.0014-2956.2001.02442.x>
- Sharma, D., Sharma, P., & Soni, P. (2017). First case report of *Providencia Rettgeri* neonatal sepsis. *BMC Research Notes*, 10(1), 17–20. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2866-4>
- Shin, S., Jeong, S. H., Lee, H., Hong, J. S., Park, M. J., & Song, W. (2018). Emergence of multidrug-resistant *Providencia rettgeri* isolates co-producing NDM-1 carbapenemase and PER-1 extended-spectrum β -lactamase causing a first outbreak in Korea. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 17(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0272-y>
- Sidjabat, H. E., Townell, N., Nimmo, G. R., George, N. M., Robson, J., Vohra, R., Davis, L., Heney, C., & Paterson, D. L. (2015). Dominance of IMP-4-producing *Enterobacter cloacae* among carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Australia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(7), 4059–4066. <https://doi.org/10.1128/AAC.04378-14>
- Singh, A., Thakur, N., & Sharma, A. (2016). A review of supervised *Machine Learning* algorithms. *Proceedings of the 10th INDIACom; 2016 3rd International Conference on Computing for Sustainable Global Development, INDIACom 2016*, 1310–1315.
- Singh, H., Velamakanni, S., Deery, M. J., Howard, J., Wei, S. L., & Van Veen, H. W. (2016). ATP-dependent substrate transport by the ABC transporter MsbA is proton-coupled. *Nature Communications*, 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms12387>
- Sommer, C., & Gerlich, D. W. (2013). *Machine Learning* in cell biology – teaching computers to recognize phenotypes. *Journal of Cell Science*, 126(24), 5529–5539. <https://doi.org/10.1242/JCS.123604>
- Spellberg, B., Guidos, R., Gilbert, D., Bradley, J., Boucher, H. W., Scheld, W. M., Bartlett, J. G., & Edwards, J. (2008). The epidemic of antibiotic-resistant infections: A call to action for the medical community from the infectious diseases society of America. In *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 46, Issue 2, pp. 155–164). <https://doi.org/10.1086/524891>
- Srinivasan, V. B., & Rajamohan, G. (2013). KpnEF, a new member of the *Klebsiella pneumoniae* cell envelope stress response regulon, is an SMR-type efflux pump involved in broad-spectrum antimicrobial resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(9), 4449–4462. <https://doi.org/10.1128/AAC.02284-12>
- Srinivasan, V. B., Singh, B. B., Priyadarshi, N., Chauhan, N. K., & Rajamohan, G. (2014). Role of novel multidrug efflux pump involved in drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *PLoS ONE*, 9(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096288>

- Tafur, D., & Villegas, V. (2008). Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio*, 12(3), 217–226.
https://doi.org/http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/mecanismos_de_resistencia_a_los_antibioticos_en_bacterias_gram_negativas.pdf
- Tamara, N. Q., Esthela, T. M., Pamela, C. S., Jenniffer, H. L., & Pablo, S. R. (2020). Journal of Medical Case Reports and Reviews 3:8 [2020] CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE IN PATIENTS OF A THIRD LEVEL HOSPITAL IN THE CITY OF GUAYAQUIL-ECUADOR. *Journal of Medical Case Reports and Reviews*, 3(08). www.jmccr.info
- Tatarinova, T. V, Editors, Y. N., Raschka, S., Verdier, C. F. J. E. S. O., Hearty, J., Huffman, J., & Pajankar, A. (2000). Python 机器学习. In *Astronomical Data Analysis Software and Systems IX* (Vol. 216).
- The Comprehensive Antibiotic Resistance Database*. (n.d.). Retrieved March 27, 2021, from <https://card.mcmaster.ca/>
- Torres, E., López-Cerero, L., Rodríguez-Martínez, J. M., & Pascual, Á. (2016). Reduced Susceptibility to Cefepime in Clinical Isolates of *Enterobacteriaceae* Producing OXA-1 Beta-Lactamase. *Microbial Drug Resistance*, 22(2), 141–146.
<https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0122>
- Tshisevhe, V. S., Lekalakala, M. R., Tshuma, N., Janse van Rensburg, S., & Mbelle, N. (2016). Outbreak of carbapenem-resistant *Providencia rettgeri* in a tertiary hospital. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, 107(1), 31–33. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2016.v107.i1.12002>
- Van Camp, P.-J., Haslam, D. B., & Porollo, A. (2020). Prediction of Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Bacteria From Whole-Genome Sequencing Data. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1013. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01013>
- van Duin, D., & Doi, Y. (2017). The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. In *Virulence* (Vol. 8, Issue 4, pp. 460–469). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1222343>
- VB, S., & G, R. (2013). KpnEF, a new member of the *Klebsiella pneumoniae* cell envelope stress response regulon, is an SMR-type efflux pump involved in broad-spectrum antimicrobial resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(9), 4449–4462. <https://doi.org/10.1128/AAC.02284-12>
- Villalobos, A. P., Barrero, L. I., Rivera, S. M., Ovalle, M. V., & Valera, D. (2013). Vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia, 2011. *Biomédica*, 34(0), 67. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1698>
- Viviana, L., & Su, R. (2019). *Caracterización de perfiles de elementos genéticos plasmídicos de aislamientos colombianos de Providencia rettgeri, causantes de IAAS. Obtenidos del Instituto Nacional de Salud, durante el periodo 2015-2016.*

- Weinstein, M. P., Patel, J. B., Bobenchik, A. M., Campeau, S., Cullen, S. K., Galas, M. F., Gold, H., Humphries, R. M., Kim, T. J., Lewis, J. S., Limbago, B., Mathers, A. J., Mazzulli, T., Richter, S. S., Satlin, M., Schuetz, A. N., Swenson, J. M., Tamma, P. D., & Simner, P. J. (2020). *M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing A CLSI supplement for global application. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*.
- Weiss, S. J., Mansell, T. J., Mortazavi, P., Knight, R., & Gill, R. T. (2016). Parallel Mapping of Antibiotic Resistance Alleles in *Escherichia coli*. *PLOS ONE*, *11*(1), e0146916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146916>
- Welcome to Python.org. (n.d.). Retrieved March 27, 2021, from <https://www.python.org/>
- Weston, N., Sharma, P., Ricci, V., & Piddock, L. J. V. (2017). Regulation of the AcrAB-TolC efflux pump in Enterobacteriaceae. *Research in Microbiology*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.10.005>
- Weston, N., Sharma, P., Ricci, V., & Piddock, L. J. V. (2018). Regulation of the AcrAB-TolC efflux pump in Enterobacteriaceae. *Research in Microbiology*, *169*(7–8), 425–431. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.10.005>
- WHO | Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. (2017). WHO.
- Wu, L. T., Tsou, M. F., Wu, H. J., Chen, H. E., Chuang, Y. C., & Yu, W. L. (2004). Survey of CTX-M-3 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) among cefotaxime-resistant *Serratia marcescens* at a medical center in middle Taiwan. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, *49*(2), 125–129. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2004.02.004>
- Yang, Y., Niehaus, K. E., Walker, T. M., Iqbal, Z., Walker, A. S., Wilson, D. J., Peto, T. E. A., Crook, D. W., Smith, E. G., Zhu, T., & Clifton, D. A. (2018). Machine Learning for classifying tuberculosis drug-resistance from DNA sequencing data. *Bioinformatics*, *34*(10), 1666–1671. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx801>