

Doble grado en Ingeniería Informática y Administración y
Dirección de Empresas (2020-2021)

Trabajo Fin de Grado

“Patrones de resistencias cruzadas a antibióticos”

Nuria Martínez López

Tutor:

Pablo Catalán Fernández

Universidad Carlos III, Colmenarejo, Madrid

Septiembre 2021



Esta obra se encuentra sujeta a la licencia Creative Commons **Reconocimiento
– No Comercial – Sin Obra Derivada**

Resumen

Este estudio busca realizar un análisis en profundidad sobre un conjunto de datos extraídos de la base de datos ATLAS, que es una colección de datos recogidos por Pfizer, que almacena información sobre cepas bacterianas extraídas a miles de pacientes entre los años 2014 y 2017, y los niveles de resistencia que estas presentan a distintos antibióticos.

Con dicho análisis, lo que se pretende es encontrar pares de antibióticos que para una bacteria determinada presenten sensibilidad colateral, fenómeno por el cuál si una especie adquiere resistencia a un antibiótico puede perderla a otro.

Este fenómeno implica que para pacientes que hayan desarrollado resistencia a distintos tratamientos, podrían existir tratamientos alternativos que revirtieran dicha resistencia, lo que podría salvar miles de vida en todo el mundo.

Para ello, basándonos en una metodología CRISP-DM, la más utilizada en las tareas de análisis de datos actualmente, analizaremos y profundizaremos en el entendimiento del negocio y los datos, y estudiaremos las cuatro bacterias con mayor número de entradas en la base de datos ATLAS y los cinco países más representativos.

Trabajando sobre un cuaderno Jupyter, realizaremos regresiones entre los distintos pares de antibióticos y analizaremos las pendientes y correlaciones entre ellos, para encontrar aquellos pares que presentan sensibilidad colateral, y el grado en que este fenómeno se presenta, representándolos en grafos y mapas de calor, para facilitar su visualización.

Realizaremos comparaciones entre los distintos países, recogiendo los resultados obtenidos y evaluando hasta qué punto se podrían desarrollar tratamientos a nivel global, o, por el contrario, si sería cada país quien debería continuar la investigación individualmente.

Palabras clave: bacterias, resistencia, sensibilidad colateral, antibióticos, base de datos, análisis de datos, CRISP-DM.

Abstract

This study seeks to perform an in-depth analysis on a set of data extracted from the ATLAS database, which is a collection of data that stores information on bacterial strains extracted from thousands of patients between 2014 and 2017, and the levels of resistance that these present to different antibiotics.

With this analysis, the aim is to find pairs of antibiotics that for a given bacterium present collateral sensitivity, a phenomenon whereby if a species acquires resistance to one antibiotic it can lose it to another.

This phenomenon implies that for patients who have developed resistance to different treatments, there could be alternative treatments that could reverse this resistance, which could save thousands of lives around the world.

To this end, based on a CRISP-DM methodology, the most widely used in data analysis tasks today, we will analyze and deepen our understanding of the business and the data, and study the four bacteria with the highest number of entries in the ATLAS database and the five most representative countries.

Working on a Jupyter notebook, we will perform regressions between the different pairs of antibiotics and analyze the correlations between them, to find those pairs that present collateral sensitivity, and the degree to which this phenomenon is present, representing them in graphs and heat maps, to facilitate their visualization.

We will make comparisons between the different countries, collecting the results obtained and evaluating to what extent treatments could be developed at a global level, or, on the contrary, if it would be each country who should continue the research individually.

Keywords: bacteria, resistance, collateral sensitivity, antibiotics, database, data analysis, CRISP-DM.

Índice de contenidos

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS | 8 |
| 1.1. Introducción..... | 8 |
| 1.2. Objetivos..... | 10 |
| 1.3. Estructura..... | 11 |
| 2. ESTADO DEL ARTE..... | 13 |
| 2.2. La crisis de los antibióticos | 13 |
| 2.2. Resistencia colateral y sensibilidad colateral | 16 |
| 2.3. Big data..... | 17 |
| 2.4. Estudios previos realizados | 19 |
| 3. DESARROLLO..... | 21 |
| 3.1. Descripción de la base de datos | 21 |
| 3.2. Marco tecnológico | 26 |
| 3.2.1. Entorno utilizado | 26 |
| 3.2.2. Librerías utilizadas..... | 26 |
| 3.2.3. Metodología..... | 27 |
| 3.3. Análisis de los datos | 30 |
| 3.3.1 Descripción del proceso de análisis..... | 30 |
| 3.3.2. Resultados del análisis | 33 |
| 3.4. Evaluación de los resultados | 40 |
| 4. MARCO REGULADOR..... | 47 |
| 5. PLANIFICACIÓN Y PRESUPUESTO | 49 |
| 5.1. Planificación | 49 |
| 5.2. Presupuesto..... | 50 |
| 6. CONCLUSIONES | 52 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 54 |
| 8. GLOSARIO..... | 58 |
| I. Abreviaturas de los antibióticos | 58 |
| 9. ANEXOS | 60 |
| I. Grafos..... | 60 |
| A. Resistencias colaterales | 60 |
| B. Sensibilidades colaterales..... | 71 |
| II. Mapas de calor | 78 |
| A. Representación de las pendientes | 78 |
| B. Representación de las correlaciones | 88 |

Índice de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Número de entradas por especie..... | 22 |
| Tabla 2. Número de entradas por país | 23 |
| Tabla 3. Número de entradas por año..... | 24 |
| Tabla 4. Sensibilidades colaterales para Escherichia Coli en todos los países..... | 41 |
| Tabla 5. Sensibilidades colaterales para Pseudomonas Aeruginosa en todos los países | 42 |
| Tabla 6. Sensibilidades colaterales para Staphylococcus aureus en todos los países..... | 45 |
| Tabla 7. Sensibilidades colaterales para Klebsiella Pneumoniae en todos los países | 46 |
| Tabla 8. Presupuesto total del proyecto..... | 51 |

Índice de figuras

| | |
|--|----|
| Ilustración 1. Histograma del número de entradas por especie | 22 |
| Ilustración 2. Histograma del número de entradas por país | 23 |
| Ilustración 3. Histograma del número de entradas por especie | 25 |
| Ilustración 4. Ciclo de la metodología CRISP-DM..... | 28 |
| Ilustración 5. Mapa de calor de pendientes para Staphylococcus aureus (Alemania).... | 33 |
| Ilustración 6. Mapa de calor de correlaciones para Staphylococcus aureus (Alemania) | 34 |
| Ilustración 7. Grafo de sensibilidades colaterales para Staphylococcus aureus (Alemania)..... | 35 |
| Ilustración 8. Grafo de resistencias colaterales para Pseudomonas aeruginosa (España) | 36 |
| Ilustración 9. Grafo de sensibilidades colaterales para Pseudomonas aeruginosa (España)..... | 36 |
| Ilustración 10. Mapa de calor de pendientes para Klebsiella pneumoniae (Alemania) . | 37 |
| Ilustración 11. Grafo de resistencias colaterales para Klebsiella pneumoniae (Alemania) | 38 |
| Ilustración 12. Diagrama de Gantt planificación inicial..... | 49 |
| Ilustración 13. Diagrama Gantt planificación real..... | 49 |
| Ilustración 14. Grafo de resistencias colaterales para S.A. (EEUU)..... | 60 |
| Ilustración 15. Grafo de resistencias colaterales para S.A. (España) | 61 |
| Ilustración 16. Grafo de resistencias colaterales para S.A. (Italia) | 61 |
| Ilustración 17. Grafo de resistencias colaterales para S.A. (Francia)..... | 62 |
| Ilustración 18. Grafo de resistencias colaterales para S.A. (Alemania) | 62 |
| Ilustración 19. Grafo de resistencias colaterales para E.C. (EEUU)..... | 63 |

| | |
|--|----|
| Ilustración 20. Grafo de resistencias colaterales para E.C. (España) | 63 |
| Ilustración 21. Grafo de resistencias colaterales para E.C. (Italia) | 64 |
| Ilustración 22. Grafo de resistencias colaterales para E.C. (Francia)..... | 64 |
| Ilustración 23. Grafo de resistencias colaterales para E.C. (Alemania) | 65 |
| Ilustración 24. Grafo de resistencias colaterales para P.A. (EEUU)..... | 65 |
| Ilustración 25. Grafo de resistencias colaterales para P.A. (España) | 66 |
| Ilustración 26. Grafo de resistencias colaterales para P.A. (Italia) | 66 |
| Ilustración 27. Grafo de resistencias colaterales para P.A. (Francia)..... | 67 |
| Ilustración 28. Grafo de resistencias colaterales para P.A. (Alemania) | 67 |
| Ilustración 29. Grafo de resistencias colaterales para K.P. (EEUU)..... | 68 |
| Ilustración 30. Grafo de resistencias colaterales para K.P. (España) | 68 |
| Ilustración 31. Grafo de resistencias colaterales para K.P. (Italia) | 69 |
| Ilustración 32. Grafo de resistencias colaterales para K.P. (Francia)..... | 69 |
| Ilustración 33. Grafo de resistencias colaterales para K.P. (Alemania) | 70 |
| Ilustración 34. Grafo de sensibilidades colaterales para S.A. (EEUU)..... | 71 |
| Ilustración 35. Grafo de sensibilidades colaterales para S.A. (España) | 71 |
| Ilustración 36. Grafo de sensibilidades colaterales para S.A. (Italia)..... | 72 |
| Ilustración 37. Grafo de sensibilidades colaterales para S.A. (Francia)..... | 72 |
| Ilustración 38. Grafo de sensibilidades colaterales para S.A. (Alemania) | 73 |
| Ilustración 39. Grafo de sensibilidades colaterales para E.C. (EEUU)..... | 73 |
| Ilustración 40. Grafo de sensibilidades colaterales para E.C. (España) | 74 |
| Ilustración 41. Grafo de sensibilidades colaterales para E.C. (Italia)..... | 74 |
| Ilustración 42. Grafo de sensibilidades colaterales para E.C. (Francia)..... | 75 |
| Ilustración 43. Grafo de sensibilidades colaterales para E.C. (Alemania) | 75 |
| Ilustración 44. Grafo de sensibilidades colaterales para P.A. (España) | 76 |
| Ilustración 45. Grafo de sensibilidades colaterales para P.A. (Francia)..... | 76 |
| Ilustración 46. Grafo de sensibilidades colaterales para P.A. (Alemania) | 77 |
| Ilustración 47. Grafo de sensibilidades colaterales para K.P. (Alemania) | 77 |
| Ilustración 48. Mapa de calor de pendientes para S.A. (EEUU)..... | 78 |
| Ilustración 49. Mapa de calor de pendientes para S.A. (España) | 78 |
| Ilustración 50. Mapa de calor de pendientes para S.A. (Italia) | 79 |
| Ilustración 51. Mapa de calor de pendientes para S.A. (Francia)..... | 79 |
| Ilustración 52. Mapa de calor de pendientes para S.A. (Alemania) | 80 |
| Ilustración 53. Mapa de calor de pendientes para E.C. (EEUU)..... | 80 |
| Ilustración 54. Mapa de calor de pendientes para E.C. (España) | 81 |
| Ilustración 55. Mapa de calor de pendientes para E.C. (Italia) | 81 |
| Ilustración 56 Mapa de calor de pendientes para E.C. (Francia)..... | 82 |
| Ilustración 57 Mapa de calor de pendientes para E.C. (Alemania)..... | 82 |
| Ilustración 58. Mapa de calor de pendientes para P.A. (EEUU)..... | 83 |

| | |
|--|----|
| Ilustración 59. Mapa de calor de pendientes para P.A. (España) | 83 |
| Ilustración 60. Mapa de calor de pendientes para P.A. (Italia) | 84 |
| Ilustración 61. Mapa de calor de pendientes para P.A. (Francia)..... | 84 |
| Ilustración 62. Mapa de calor de pendientes para P.A. (Alemania) | 85 |
| Ilustración 63. Mapa de calor de pendientes para K.P. (EEUU)..... | 86 |
| Ilustración 64. Mapa de calor de pendientes para K.P. (España) | 86 |
| Ilustración 65. Mapa de calor de pendientes para K.P. (Italia) | 87 |
| Ilustración 66. Mapa de calor de pendientes para K.P. (Francia)..... | 87 |
| Ilustración 67. Mapa de calor de pendientes para K.P. (Alemania) | 88 |
| Ilustración 68. Mapa de calor de correlaciones para S.A. (EEUU)..... | 88 |
| Ilustración 69. Mapa de calor de correlaciones para S.A. (España)..... | 89 |
| Ilustración 70. Mapa de calor de correlaciones para S.A. (Italia) | 89 |
| Ilustración 71. Mapa de calor de correlaciones para S.A. (Francia) | 90 |
| Ilustración 72. Mapa de calor de correlaciones para S.A. (Alemania)..... | 90 |
| Ilustración 73. Mapa de calor de correlaciones para E.C. (EEUU)..... | 91 |
| Ilustración 74. Mapa de calor de correlaciones para E.C. (España)..... | 91 |
| Ilustración 75. Mapa de calor de correlaciones para E.C. (Italia) | 92 |
| Ilustración 76. Mapa de calor de correlaciones para E.C. (Francia) | 92 |
| Ilustración 77. Mapa de calor de correlaciones para E.C. (Alemania)..... | 93 |
| Ilustración 78. Mapa de calor de correlaciones para P.A. (EEUU)..... | 93 |
| Ilustración 79. Mapa de calor de correlaciones para P.A. (España)..... | 94 |
| Ilustración 80. Mapa de calor de correlaciones para P.A. (Italia) | 94 |
| Ilustración 81. Mapa de calor de correlaciones para P.A. (Francia) | 95 |
| Ilustración 82. Mapa de calor de correlaciones para P.A. (Alemania)..... | 95 |
| Ilustración 83. Mapa de calor de correlaciones para K.P. (EEUU)..... | 96 |
| Ilustración 84. Mapa de calor de correlaciones para K.P. (España)..... | 96 |
| Ilustración 85. Mapa de calor de correlaciones para K.P. (Italia) | 97 |
| Ilustración 86. Mapa de calor de correlaciones para K.P. (Francia) | 97 |
| Ilustración 87. Mapa de calor de correlaciones para K.P. (Alemania)..... | 98 |

Capítulo 1:

Introducción y objetivos

1.1. Introducción

Hace millones de años, una forma de vida surgió en el planeta, previa a cualquier otra, las bacterias. Existen fósiles de estas bacterias, conocidos como microfósiles de hace 3.500 millones de años. Durante todos estos años, las poblaciones de bacterias han ido evolucionando de múltiples formas, debido al fenómeno de la selección natural.

“La teoría de la evolución biológica por selección natural fue expuesta por primera vez por Charles Darwin en el año 1859 [1]”. Esta teoría habla sobre la transformación de las especies, que suele derivar en la desaparición de las especies originales. De esta forma, las distintas formas de vida que conocemos se van adaptando al entorno con el único objetivo de sobrevivir.

Las bacterias son organismos microscópicos unicelulares. Existen infinidad de tipos de bacterias, con las que convivimos a diario en el ecosistema, que son necesarias para sobrevivir. Nuestro organismo está plagado de bacterias, que cumplen distintas funciones. Este conjunto de bacterias de nuestro organismo se conoce como flora saprófita o microbioma. “Hay al menos tantas bacterias en nuestra flora residente como células en el cuerpo [2]”. La función que cumplen estas bacterias es la de ayudar al organismo a llevar a cabo los procesos vitales, como la digestión.

Solo una pequeña parte de las bacterias que poseemos puede ser perjudicial para el organismo, llamadas bacterias patogénicas, que son las responsables de causar lo que comúnmente conocemos como enfermedades [3].

Las enfermedades producidas por bacterias han causado millones de muertes en todo el planeta durante todos estos años. Es por este motivo, por el que durante décadas se ha llevado a cabo la investigación sobre las distintas especies: la forma que tienen de reproducirse por el organismo, cómo se transmiten y los daños que provocan en el ser humano. De esta forma, conociendo su comportamiento y su composición, sería posible erradicarlas y evitar un gran número de fallecimientos.

Además, en el mundo globalizado en el que vivimos, en el que a diario se producen aproximadamente 120.000 vuelos, prácticamente todas las personas estamos conectadas, lo que facilita tanto la evolución como la propagación de las bacterias.

Como hemos comprobado con la pandemia de la Covid-19, en apenas unos meses, un virus que surge como un problema inofensivo que afecta a pocas personas, puede llegar a provocar una pandemia mundial en cuestión de meses, provocando un elevadísimo coste tanto humano como material.

Por ello, las investigaciones para la erradicación de las bacterias patogénicas son constantes. En el año 1897 fue descubierto el primer antibiótico. La palabra antibiótico, “etimológicamente viene del griego anti «contra» y bios «vida» [4]”. Según la RAE, un antibiótico es la “sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida [5]”.

Los antibióticos han sido la salvación de miles de personas, pues han conseguido erradicar bacterias que provocaban infinidad de fallecimientos antes de que se descubriesen. Sin embargo, debido al fenómeno que hemos comentado anteriormente de la selección natural, las bacterias no siempre son iguales, y por ello, antibióticos que durante años han sido efectivos pueden llegar a perder su efectividad.

Las poblaciones de bacterias van evolucionando si se produce un abuso sobre ellas del uso de antibióticos, ya que algunas de ellas serán capaces de adaptarse al hecho de estar recibiendo constantemente este medicamento, y adaptar sus características para que dicho antibiótico resulte inofensivo para ellas, creando lo que se conoce como resistencia bacteriana.

El problema de la resistencia bacteriana es uno de los más graves actualmente, ya que se encuentra en constante crecimiento y podría llegar a ser la primera causa mortal en el año 2050. Por ello, los investigadores tratan de encontrar tratamientos que puedan eliminar la resistencia de algunas bacterias a los tratamientos que durante años han sido efectivos.

Se ha demostrado, que existe un fenómeno conocido como sensibilidad colateral, que explica que una bacteria puede perder resistencia a un antibiótico tras adquirirla a otro. Por ello, actualmente se están investigando tratamientos que se basan en este fenómeno, para poder reactivar la efectividad de algunos antibióticos a los que algunos pacientes habían desarrollado resistencia, que pueden ser imprescindibles para el tratamiento de distintas enfermedades.

1.2. Objetivos

El objetivo principal de este estudio, es el de encontrar tratamientos eficaces contra bacterias con las que convivimos prácticamente en el día a día, y que son las causantes de diversas enfermedades, que provocan miles de fallecimientos en todo el mundo cada año.

Como hemos comentado, la investigación en este ámbito está a la orden del día, y se invierten millones de euros en todo el mundo para encontrar antibióticos que puedan salvar el mayor número de vidas posibles.

Sin embargo, debido al fenómeno que conocemos como selección natural, muchas de estas bacterias van evolucionando, modificando sus características para adaptarse a los cambios del entorno y sobrevivir de manera más eficaz en él.

Es por ello que la investigación en el desarrollo de nuevos tratamientos es constante, y se han descubierto dos fenómenos, que correlacionan la resistencia de una bacteria a dos pares de antibióticos.

Estos son la resistencia colateral, fenómeno por el cuál adquirir resistencia a un antibiótico implica adquirirla a otro; y la sensibilidad colateral, fenómeno por el cuál adquirir resistencia a un antibiótico implica perderla a otro.

Gracias a la sensibilidad colateral, podemos tratar enfermedades con antibióticos a los que un paciente ha desarrollado resistencia, ya que si desarrollamos tratamientos alternativos en los que se adquiriera resistencia a otro antibiótico es posible que la pierda al tratamiento que se necesita para curar su enfermedad.

Por lo tanto, el objetivo del estudio es encontrar, a raíz de los datos que lleva coleccionando la empresa Pfizer sobre la resistencia que distintas cepas bacterianas extraídas a miles de paciente han desarrollado a distintos antibióticos, patrones de resistencias cruzadas.

Para ello, realizaremos al análisis de los datos y compararemos los resultados entre los distintos países, para inferir si sería posible generalizar el desarrollo de nuevos tratamientos a nivel mundial, o si es necesario seguir una estrategia diferente para cada país, en el caso de que estos patrones de resistencia sean muy cambiantes de un país a otro.

1.3. Estructura

El presente trabajo se compone de distintos capítulos, en los que se va desarrollando el estudio de patrones de resistencias cruzadas a antibióticos.

Cada uno de estos capítulos consta de una breve introducción, que describe brevemente el tema que se tratará en él, y distintos subcapítulos, en los que se detalla la información de los distintos ámbitos. Como comentaremos posteriormente, en el apartado [3.2.3. Metodología](#), se ha seguido una metodología CRISP-DM, por lo que el orden de los capítulos, se basa en las distintas etapas de las que se compone dicha metodología.

El primer capítulo contiene la introducción del trabajo, en la que se detallan los motivos por los que se ha escogido este trabajo, los problemas que se pueden resolver tras su realización y en líneas generales, la temática del estudio. Además, contiene los objetivos principales que se quieren conseguir y subobjetivos derivados de este principal, además del presente subcapítulo, en el que se describe la estructura y el contenido de cada uno de los capítulos del documento.

El segundo capítulo contiene el Estado del arte, que recoge la información más detallada sobre la temática del trabajo, para que el lector pueda tener un conocimiento más en profundidad de la materia que se va a tratar. En concreto, se recoge información sobre el origen de la crisis de los antibióticos, los conceptos de resistencia colateral y sensibilidad colateral, que se van a mencionar a lo largo de todo el estudio, la definición del Big Data, y la rama de la minería de datos, técnica que se aplica para realizar el presente estudio, y un resumen de los estudios previos que se han realizado sobre las resistencias cruzadas a antibióticos.

Posteriormente, en el tercer capítulo, se incluye el desarrollo del estudio. En el subcapítulo del marco tecnológico, se realiza un análisis de la base de datos que contiene información que vamos a tratar. A continuación, se describen tanto el entorno que se ha utilizado para desarrollar el análisis como el lenguaje de programación y las librerías utilizadas para la obtención de los resultados, así como una descripción de la metodología que se ha seguido para la elaboración del estudio.

Además, se realiza una descripción del código que ha sido necesario desarrollar para llevar a cabo el análisis en profundidad de los datos, y los resultados obtenidos tras dicho análisis.

Por último, se realiza una comparativa entre los resultados obtenidos anteriormente, para poder extraer las conclusiones objeto del estudio.

En el cuarto capítulo se detalla el marco regulador al que debemos acogernos al realizar el estudio, así como la normativa que deberíamos cumplir en el caso de que quisiésemos recoger y almacenar más información en nuestra base de datos.

En el quinto capítulo, se detalla la planificación que se elaboró cuando se inició el desarrollo del proyecto, la planificación real que ha tenido lugar, detallando los motivos por los que la planificación final no está del todo ajustada a los tiempos que se programaron en un principio. También se elabora un documento en el que se recogen todos los costes que ha supuesto el proyecto, situándolo en el escenario de que se tratase de un trabajo para una empresa real, y no un proyecto con fines académicos.

Por último, se recogen las conclusiones extraídas tras finalizar el trabajo, detallando tanto los aspectos positivos como negativos que se han encontrado en la realización del mismo.

Al final del documento se recogen las referencias bibliográficas que han servido de base para la elaboración del estudio, una serie de Anexos complementarios a la información del resto de capítulos y un glosario en el que se detallan las abreviaturas utilizadas a lo largo del trabajo.

Capítulo 2:

Estado del arte

En este capítulo se recogen los conceptos teóricos sobre los que se fundamenta el trabajo, para poder tener una mayor comprensión del análisis posterior. Se explica tanto la crisis de los antibióticos como el significado de los conceptos resistencia colateral y sensibilidad colateral, que son factores fundamentales para comprender la resistencia que las bacterias desarrollan a los antibióticos. Como el motivo del estudio es realizar el análisis de una base de datos, se recopila información sobre el concepto Big Data, y en concreto, sobre la rama de minería de datos, y la utilidad que este proceso puede tener en una época en la que se almacenan grandes volúmenes de información en cualquier ámbito que podamos imaginar.

Además, ya que el problema de la resistencia a antibióticos viene de años atrás, se repasan algunos estudios ya realizados sobre este tema.

2.2. La crisis de los antibióticos

Las bacterias son organismos procariontes unicelulares, cuyo origen se remonta a millones de años atrás, son la forma de vida más antigua de nuestro planeta, y son los seres más pequeños que son considerados vida. Existen incluso los llamados microfósiles, que son los fósiles de las bacterias, que tienen 3.500 millones de años. Es decir, “las bacterias fueron los primeros organismos que habitaron la tierra, cuando no había otras formas de vida [6]”.

Las bacterias son necesarias para los ecosistemas del planeta, y convivimos con ellas a diario. El cuerpo hospeda a millones de ellas, la mayoría inofensivas para nuestro organismo, e incluso beneficiosas, ya que nos ayudan a sobrevivir. Existe un pequeño porcentaje de bacterias, llamadas patógenas, que son las causantes de las enfermedades. Estas bacterias, se diseminan rápidamente por el organismo, y pueden llegar incluso a provocar la muerte [3].

Millones de personas morían años atrás a causa de infecciones bacterianas, ya que no se conocía ningún arma para poder combatirlos.

Fue en el año 1897, cuando Ernest Duchesne en Francia, descubrió el primer antibiótico, a pesar de que no recibió apoyo de la comunidad científica. Posteriormente, Alexander Fleming, descubrió accidentalmente que un hongo denominado *Penicillium*, podía llegar a segregar una sustancia capaz de evitar el crecimiento de la bacteria *Staphylococcus aureus*. Así fue como surgió lo que comúnmente conocemos como penicilina, antibiótico que fue capaz de curar la sífilis, enfermedad que afectaba a miles de personas en esa época. Este hallazgo, junto con la vacunación, supusieron la salvación de la vida de millones de personas [7].

Los antibióticos son capaces de eliminar la gran mayoría de bacterias patogénicas. Para la pequeña minoría que no es capaz de eliminar el antibiótico, se encarga nuestro sistema inmunológico.

Para poder comprender el proceso que llevan a cabo los antibióticos, debemos visualizar las bacterias como seres que realizan procesos internos constantemente, para poder mantenerse con vida. Los antibióticos, atacan directamente estos procesos de diversas formas:

- Una de ellas, es atacando el ADN de las bacterias, y bloqueando los procesos de reproducción. Ya que para causar una enfermedad son necesarias millones de bacterias, si las patogénicas son aisladas, y privadas de la capacidad de reproducirse, acaban muriendo y la enfermedad acaba extinguiéndose.
- Otros antibióticos pueden atacar directamente las membranas de las bacterias, derramando el contenido de estas, que mueren en rápidamente. Todo este proceso se realiza, sin afectar a las células de nuestro organismo, ya que sino estaríamos tratando una enfermedad para generar otra [8].

Teniendo toda esta información, y medicamentos capaces de combatir la mayoría de bacterias que conocemos hasta ahora, podríamos llegar a pensar que el tratamiento de enfermedades bacterianas es infalible. Pero nada más lejos de la realidad.

Las bacterias, gracias a la evolución, van adaptándose al entorno en el que conviven, hasta que poblaciones de bacterias evolucionan de forma que se vuelven resistentes a los medicamentos que durante años han sido capaces de erradicarlas.

Si en nuestro organismo, alguna de las bacterias patogénicas es capaz de desarrollar dicha resistencia (o bien alterando el antibiótico para que se vuelva inofensivo, o invirtiendo energía para tratar de expulsar el antibiótico antes de que pueda surtir

efecto), y esquivar nuestro sistema inmunológico, esta puede diseminar la resistencia provocando que en poco tiempo nuestro organismo sea resistente a uno o varios antibióticos.

Este fenómeno, puede producirse entre bacterias de una misma especie, así como entre bacterias de distintas especies, lo que puede llegar a provocar que en nuestro sistema coexistan bacterias resistentes a múltiples antibióticos. Estas “superbacterias” ya coexisten en todo el mundo.

Debido a que vivimos en un mundo globalizado, en el que cada día se producen más de 120.000 vuelos, donde se transportan más de 12 millones de personas al día [9], estamos conectados con multitud de población, por lo que las bacterias tienen facilidad para ir evolucionando y expandiéndose por todo el mundo.

Además, debido al excesivo uso de antibióticos en la carne que consumimos, para eliminar las bacterias que habitan en ella, se desarrollan nuevas bacterias resistentes que acaban llegando a los seres humanos.

Como vemos, cada vez las bacterias van desarrollando mayor resistencia a los distintos antibióticos, por lo que es necesario trabajar en profundidad tanto en la mejora de los tratamientos existentes, como en el desarrollo de algunos nuevos, para evitar que bacterias que durante años han sido controladas, puedan llegar a causar una pandemia a nivel mundial.

2.2. Resistencia colateral y sensibilidad colateral

Como hemos visto, las bacterias pueden desarrollar resistencia a ciertos antibióticos por múltiples factores, lo que provoca que estos pierdan su efecto en el tratamiento de distintas enfermedades.

Por este motivo, es un tema que está en constante investigación, y se van desarrollando distintos tratamientos para tratar una misma bacteria, para que en el caso de que esta haya adquirido resistencia a uno de ellos, su eliminación sea posible.

Debido a esta constante investigación, se han hallado dos fenómenos, conocidos como resistencia colateral y sensibilidad colateral, que correlacionan los valores de resistencia de dos antibióticos para una misma bacteria.

En concreto, la resistencia colateral, se explica como el fenómeno según el cual, si una bacteria adquiere resistencia a un antibiótico, puede adquirirla a otro; así como la sensibilidad colateral es el fenómeno opuesto, adquirir resistencia a un antibiótico, podría implicar perderla a otro.

La resistencia colateral supone un problema a nivel global, ya que de “no revertirse la tendencia actual de diseminación de la resistencia a antibióticos, en el 2050 las infecciones resistentes podrían convertirse en la primera causa de mortalidad en el mundo [10]”.

Sin embargo, el estudio del fenómeno de sensibilidad colateral es “una de las estrategias más prometedoras para diseñar tratamientos combinados o secuenciales impidiendo la evolución de la resistencia [10]”. Este fenómeno se produce por una simple explicación: si una bacteria posee características para bloquear un antibiótico A, si es sometida a un tratamiento con un antibiótico B, esta deberá mutar para tratar de bloquear este segundo antibiótico, lo que puede hacer que pierda las características que hacían que fuese resistente al antibiótico A.

Por lo tanto, si estudiamos los antibióticos que presentan sensibilidad colateral, se podrían llegar a desarrollar tratamientos alternativos contra enfermedades en pacientes que han desarrollado resistencia al tratamiento inicial, lo que podría llegar a salvar millones de vidas al año.

2.3. *Big data*

El concepto de big data, hace referencia a “los datos que son tan grandes, rápidos o complejos que es difícil o imposible procesar con los métodos tradicionales [11]”. Este concepto tan popular, pero tan relativamente nuevo, es importante para realizar análisis de información en grandes volúmenes de datos, que a simple vista sería imposible.

En el año 2000, fue el analista de de la industria, Doug Laney, quien acuñó la definición del concepto como las tres V:

- **Volumen:** la recopilación de datos de diversas fuentes es el primer paso para posteriormente poder realizar un análisis de los mismos. Cuanto mayor sea el número de datos que se recopilen, mayor fiabilidad tendrán los resultados de los estadísticos aplicados, siempre que los datos sean una vez recogidos, limpiados y filtrados para que los resultados que se obtengan tras su análisis sean lo más ajustados posibles. Estos datos pueden ser estructurados, semi-estructurados o no estructurados.

Antiguamente, suponía un gran problema el almacenamiento de un gran número de datos, ya que no se disponía de los medios que poseemos hoy en día, como los data lakes o plataformas de macrodatos, que son repositorios de almacenamiento centralizados que contienen información sin procesar, dispuesta para usar en un futuro [12].

- **Velocidad:** en la era en la que vivimos, la velocidad es uno de los principales factores que debemos tener en cuenta a la hora de elaborar un análisis. No solo es importante comprender los datos que poseemos y saber como obtener la información que necesitamos, sino obtenerla a la mayor velocidad posible. Por ello, actualmente se persigue el manejo de los grandes volúmenes de datos prácticamente en tiempo real.
- **Variedad:** la información que se almacena, puede tener diversos formatos, desde variables cualitativas o cuantitativas, hasta archivos de texto, imágenes, videos, y todo tipo de dato que nos podamos imaginar.

Con el tiempo, el término de las 3V fue ampliado y actualmente podemos definir el big data, como las 5V, que incluirían, a parte de las 3 mencionadas anteriormente los conceptos:

- Variabilidad: la mayoría de los datos que se almacenan actualmente no son datos estáticos, es decir, que se almacenan y nunca varían. Si nos pusiésemos en el caso de las redes sociales, y quisiésemos almacenar las sensaciones de los consumidores frente a determinado producto, estas podrían variar con el tiempo, por lo que es necesario que las empresas tengan en cuenta las variaciones que pueden sufrir los datos, para adaptar los análisis a estas y obtener resultados ajustados al momento en el que se realizan.
- Veracidad: debido a las grandes colecciones de datos que se almacenan, es importante implementar mecanismos que aseguren la veracidad de los mismos. Sin ellos, cualquier análisis que realizásemos nos proporcionaría unos resultados irreales y sesgados.

Conociendo esto, podemos inferir que la importancia real que tiene el big data no es la de almacenar grandes colecciones de datos, sino saber cómo explotarlos para poder obtener de ellos la mayor información posible.

En concreto, el campo de la minería de datos, es una rama del big data que representa el “proceso de hallar anomalías, patrones y correlaciones en grandes conjuntos de datos para predecir resultados [13]”.

La base de los trabajos de minería de datos se apoya en tres pilares: los estadísticos, para hallar patrones en los datos, la inteligencia artificial, para ir evolucionando los modelos a medida que se van adquiriendo resultados, y machine learning, para poder realizar predicciones a futuro a partir de la información de la que se dispone.

Por lo tanto, la minería de datos es imprescindible a la hora de realizar un análisis de los datos, ya que permite la obtención y evaluación de los resultados que estos arrojan, para poder hacer un buen uso de la información.

El estudio que estamos elaborando es un trabajo basado en la minería de datos, pues a partir de un gran volumen de datos trataremos de descubrir patrones de resistencias cruzadas entre los distintos antibióticos de los que disponemos información.

2.4. Estudios previos realizados

Como hemos comentado, el problema de la resistencia bacteriana se conoce desde hace años, y los investigadores llevan trabajando en la elaboración de tratamientos que puedan erradicarla durante años. Existen multitud de estudios que tratan de explicar el motivo por el que se produce, y la manera de eliminarla.

Sin ir más lejos, la conocida empresa Pfizer lleva trabajando casi dos décadas en la recolección de datos, que se encuentran en la base de datos ATLAS, de libre acceso.

De entre todos los que existen, hemos rescatado dos estudios que se adecúan al objeto de estudio de este proyecto: la búsqueda de tratamientos para la resistencia colateral basada en las sensibilidades colaterales entre antibióticos.

El primer estudio elaborado por Lejla Imamovic y Morten O. A. Sommer en el año 2013, titulado “Use of Collateral Sensitivity Networks to Design Drug Cycling Protocols That Avoid Resistance Development”, que pertenece al artículo “Science Translational Medicine [14]”, analizaba la resistencia que la bacteria *Escherichia Coli* presentaba a distintos antibióticos en miles de pacientes, para poder elaborar patrones de resistencias cruzadas entre ellos y así poder obtener ciclos de antibióticos que podrían llegar a convertirse en tratamientos para el problema de la resistencia bacteriana en esta especie. El proceso que llevan a cabo estos dos investigadores es el que vamos a seguir nosotros para la elaboración del estudio, almacenar las pendientes de las regresiones entre los distintos antibióticos, y estudiar aquellas que presenten un coeficiente negativo. Este coeficiente, representaría que ante el aumento en la resistencia de la bacteria *Escherichia Coli* a un antibiótico, se produciría una reducción en la resistencia de dicha bacteria a otro antibiótico. De esta forma, la resistencia al segundo antibiótico podría llegar a ser eliminada, solucionando así el problema que estamos tratando. Tras realizar este análisis generaron ciclos de antibióticos que presentaban sensibilidad colateral, y posteriormente analizaban estos resultados realizando mediciones en laboratorios, para obtener datos medibles de estos resultados.

Si bien se encontraron varios ciclos de antibióticos que podían ser combinados para la generación de tratamientos que eliminasen la resistencia de la bacteria *Escherichia Coli* a algunos de los antibióticos del estudio, se concluyó con que serían necesario ensayos clínicos para poder llegar a comercializar dichos tratamientos.

Otro de los estudios, mucho más reciente que el anterior, que también podría tener una gran relevancia en la materia, es el de los investigadores Andrew M Beckley y Erik S Wright, titulado “Identification of antibiotic pairs that evade concurrent resistance via a retrospective analysis of antimicrobial susceptibility test results”

El procedimiento que seguían para hallar patrones de sensibilidades colaterales era distinto que el que hemos seguido en el estudio. Realizaron un análisis retrospectivo de 448.563 resultados de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana adquiridos durante un período de 4 años (1 de enero de 2015 a 31 de diciembre de 2018) de 23 hospitales del Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh (Pittsburgh, PA, USA) [15].

Se utilizó un sistema de puntuación, que aplicaban a los seis patógenos bacterianos más frecuentemente aislados (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus mirabilis*) y subpoblaciones de cada uno de ellos.

Se identificaron las interacciones y predijeron las tasas de resistencia a múltiples fármacos para tríos de antibióticos utilizando campos aleatorios de Markov, que compararon posteriormente con las tasas observadas.

El resultado fue que la resistencia disociada (sensibilidad colateral) en muy pocas ocasiones se conservó a nivel de especie, ya que sólo 6 (0-7%) de 875 pares de antibióticos mostraron evidencia de este tipo de resistencia, mientras que más de la mitad de los pares de antibióticos (465 [53-1%] de 875) mostraron signos de resistencia colateral.

Capítulo 3:

Desarrollo

En este capítulo, se recoge el desarrollo del estudio: la descripción de los datos con los que se vamos a trabajar, así como el origen de estos datos, el tratamiento y análisis que se ha dado a estos datos, y las conclusiones, comparando entre los distintos países los resultados obtenidos, para poder determinar si se puede llevar a cabo el desarrollo de nuevos tratamientos para toda la población mundial, o si por el contrario es necesario realizar posteriores estudios a nivel país.

3.1. Descripción de la base de datos

Como hemos comentado anteriormente, los datos con los que vamos a realizar el estudio, proceden de una base de datos llamada ATLAS, programa de seguimiento de la resistencia a los antibióticos llevado a cabo por Pfizer, que comenzó en 2004.

Esta base de datos, contiene información de más de 600.000 pacientes, en más de 70 países y a lo largo de 14 años (de 2004 a 2017) [16].

Cada fila de la base de datos contiene, por tanto, información sobre la cepa bacteriana extraída de cada paciente, así como la resistencia de esta a distintos antibióticos, además del país del paciente, el año en el que se extrajo la cepa e información adicional que veremos a continuación.

La base de datos restringida con la que vamos a trabajar contiene únicamente datos sobre las cuatro bacterias más representadas (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*) y los cinco países de los que más información hay recogida (EEUU, España, Francia, Alemania e Italia).

El estudio que vamos a realizar, se va a centrar únicamente en el análisis de las resistencias de estas bacterias a distintos antibióticos por países, pero la base de datos contiene variables adicionales que podrían servir para continuar el análisis en profundidad en función de los resultados que obtengamos tras la segmentación por países, que son las siguientes:

- **Isolate Id:** variable cuantitativa que contiene un identificador para cada uno de los registros, que se compone de 7 caracteres numéricos, que empiezan desde el 1.000.000. En total, en la base de datos hay 141.074 registros.
- **Study:** variable cualitativa que contiene los valores TEST o Inform.
- **Species:** variable cualitativa que contiene la cepa bacteriana extraída del paciente, para la cuál se ha medido su resistencia a distintos antibióticos. Como hemos comentado, en esta base de datos restringida únicamente hay entradas para las bacterias: Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae y Pseudomonas aeruginosa. El número de registros que hay para cada una de ellas es:

| | Species | Study |
|---|------------------------|-------|
| 3 | Staphylococcus aureus | 47020 |
| 0 | Escherichia coli | 36915 |
| 2 | Pseudomonas aeruginosa | 28861 |
| 1 | Klebsiella pneumoniae | 28278 |

Tabla 1. Número de entradas por especie

Fuente: Elaboración propia

Los cuales, representados en un gráfico de barras, quedarían de la siguiente forma:

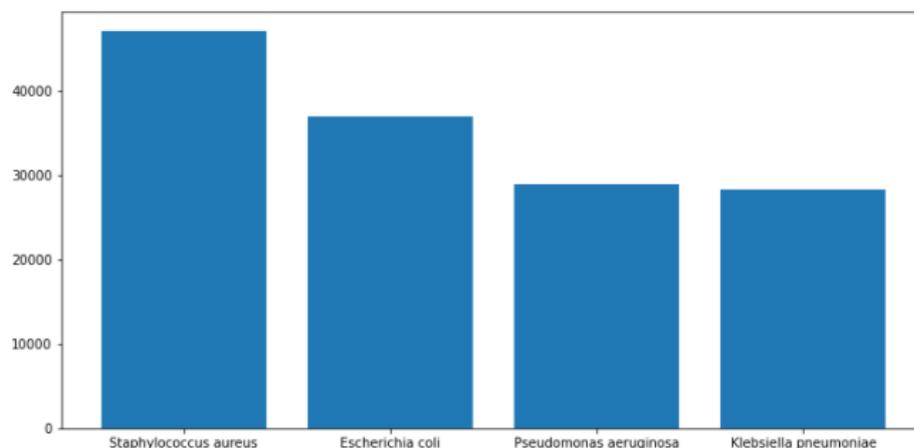


Ilustración 1. Histograma del número de entradas por especie

Fuente: Elaboración propia

- **Organism Group:** variable cualitativa que contiene la información sobre el grupo al que pertenece cada una de las bacterias. Los posibles valores son: “Non-Enterobacteriaceae”, “Enterobacteriaceae” y “Staphylococcus spp”.
- **Country:** variable cualitativa que contiene el país en el que se extrajo la cepa bacteriana para la cuál se ha medido su resistencia a distintos antibióticos. Como hemos comentado, en esta base de datos restringida únicamente hay entradas para los países: Estados Unidos, España, Italia, Francia y Alemania. El número de registros que hay para cada uno de ellos es:

| | Country | Study |
|---|---------------|-------|
| 4 | United States | 64355 |
| 3 | Spain | 21502 |
| 2 | Italy | 19507 |
| 0 | France | 19030 |
| 1 | Germany | 16680 |

Tabla 2. Número de entradas por país

Fuente: Elaboración propia

Los cuales, representados en un gráfico de barras, quedarían de la siguiente forma:

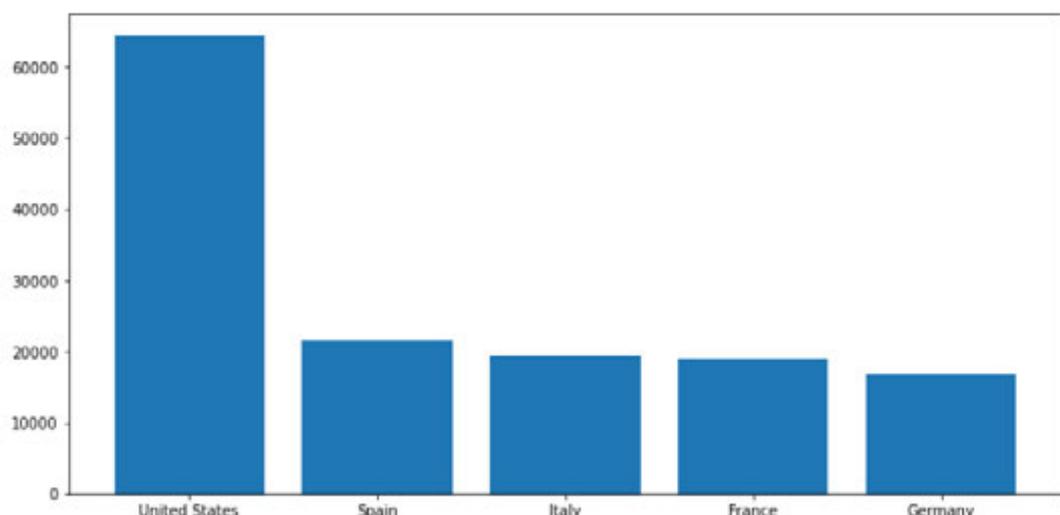


Ilustración 2. Histograma del número de entradas por país

Fuente: Elaboración propia

- **State:** variable cualitativa que contiene el estado de Estados Unidos desde el que se ha realizado la extracción de la cepa. En nuestro estudio, trabajaremos con los datos de Estados Unidos independientemente del estado.
- **Gender:** variable cualitativa que contiene información sobre el género del paciente. Los posibles valores son “Male” y “Female”. En nuestro estudio, el género no será una variable significativa, pero para un análisis en profundidad, se podría observar si la resistencia de las bacterias mencionadas a determinados antibióticos es distinta en hombres y mujeres.
- **Age Group:** variable cuantitativa que contiene el rango de edad en el que se encuentra el paciente al que se extrajo la cepa.
- **Speciality:** variable cualitativa que contiene el lugar en el que se extrajo la cepa al paciente: sala de enfermería, sala de urgencias, quirófano, etc.
- **Source:** variable cualitativa que contiene el origen de la cepa bacteriana en el paciente: orina, fluidos corporales, sangre, etc.
- **Year:** variable cuantitativa que contiene el año de extracción de la cepa bacteriana del paciente. Los datos recogidos abarcan desde el año 2004 hasta el 2017. El número de registros que hay para cada uno de ellos es:

| | Year | Study | | Year | Study |
|---|------|-------|----|------|-------|
| 0 | 2004 | 7050 | 7 | 2011 | 8381 |
| 1 | 2005 | 8060 | 8 | 2012 | 12354 |
| 2 | 2006 | 7916 | 9 | 2013 | 14757 |
| 3 | 2007 | 10629 | 10 | 2014 | 14703 |
| 4 | 2008 | 8418 | 11 | 2015 | 11978 |
| 5 | 2009 | 8464 | 12 | 2016 | 12875 |
| 6 | 2010 | 6634 | 13 | 2017 | 8855 |

Tabla 3. Número de entradas por año

Fuente: Elaboración propia

Los cuales, representados en un gráfico de barras, quedarían de la siguiente forma:

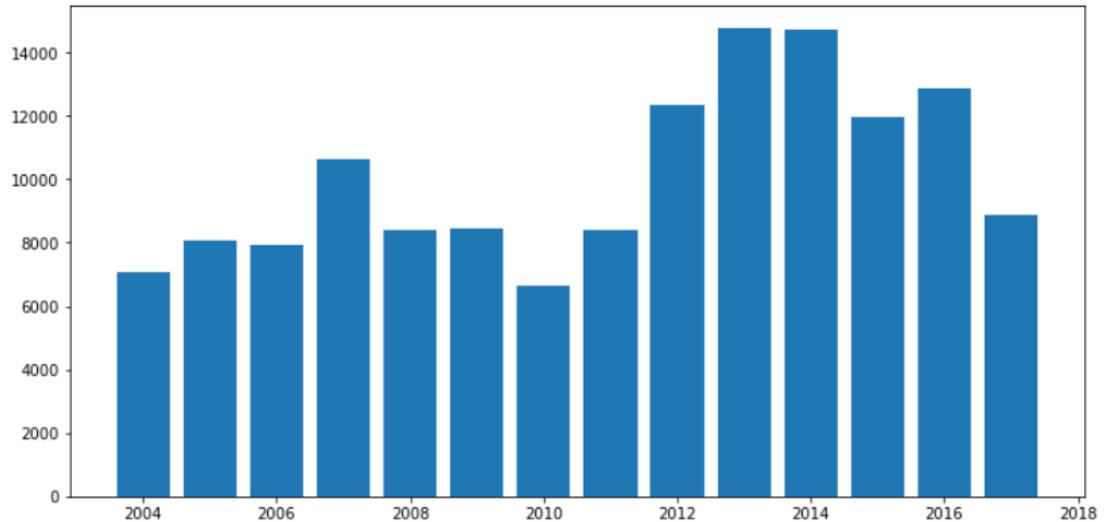


Ilustración 3. Histograma del número de entradas por especie

Fuente: Elaboración propia

- El resto de columnas, son los distintos antibióticos, para los que se ha medido la resistencia de las distintas bacterias. Estos se informan en el [glosario](#), junto con las abreviaturas con los que los nombraremos a lo largo del documento.

El rango de valores de estos abarca de -6 a 6, siendo -6. Estos datos han sido transformados desde la base de datos original, en la que los datos de resistencia vienen dados en $\mu\text{g}/\text{mL}$ de antibiótico, pero las mediciones se hacen en forma de diluciones 1:1. Es decir, ponen a crecer a las bacterias en placas con antibióticos a concentración 64, luego a 32, luego a 16, luego a 8, y así. Para facilitar el análisis, y reflejar el hecho de que estamos contando diluciones de este tipo, los valores de la base de datos original son transformados usando el logaritmo en base 2. Por ello, los valores que observamos abarcan el rango entre -6 y 6.

3.2. Marco tecnológico

3.2.1. Entorno utilizado

Para el realizar el análisis de datos, hemos utilizado un cuaderno Jupyter por las múltiples ventajas que este posee para el tipo de estudio que queremos realizar.

“Jupyter Notebook es una aplicación cliente-servidor lanzada en 2015 por la organización sin ánimo de lucro Proyecto Jupyter. Permite crear y compartir documentos que siguen un esquema versionado y una lista ordenada de celdas de entrada y de salida [17]”. Es un software gratuito, que permite ir ejecutando las distintas celdas de forma independiente, para poder ir detectando fallos en el código de manera progresiva, en lugar de tener que ejecutarlo todo seguido.

El lenguaje de programación utilizado es Python, ya que entre los compatibles con el cuaderno Jupyter, era el más adecuado para el desarrollo del estudio, ya que permite implementar múltiples librerías ([3.2.2. Librerías utilizadas](#)), que permiten, tanto la visualización de los gráficos realizados, como el uso de fórmulas estadísticas necesarias para el análisis. Actualmente, se ha convertido en el lenguaje más utilizado para programación científica [18].

3.2.2. Librerías utilizadas

Las principales librerías utilizadas para el desarrollo del estudio son las siguientes:

- Numpy: *“librería de Python especializada en el cálculo numérico y el análisis de datos, especialmente para un gran volumen de datos. Incorpora una nueva clase de objetos llamados arrays que permite representar colecciones de datos de un mismo tipo en varias dimensiones [19]”*.
- Pandas: *“librería de Python especializada en el manejo y análisis de estructuras de datos. Define nuevas estructuras de datos basadas en los arrays de la librería NumPy con nuevas funcionalidades [20]”*.

Permite leer archivos .csv, almacenar la información en dataframes (tablas), y recorrer dichos dataframes mediante índices, o asignando nombres a las filas y columnas, lo cuál hace muy accesible e intuitivo el acceso a la información.

- Matplotlib: *“librería de Python especializada en la creación de gráficos en dos dimensiones [21]”*. Permite la representación de diagramas de barras, mapas de calor o ciclos, que nos serán de gran utilidad a la hora de comprender los datos y sacar conclusiones sobre estos.
- Networkx: *“librería de Python especializada en la creación, manipulación y estudio de la estructura, dinámicas y función de redes complejas [22]”*.

3.2.3. Metodología

Las principales metodologías que se utilizan para los procesos de minería de datos actualmente son SEMMA (Sample, Explore, Modify, Model, and Assess) y CRISP-DM (Cross Industry Standard Process for Data Mining). La diferencia entre ambas, es que la metodología CRISP-DM, es más completa, pues incluye como parte del proceso la aplicación de los resultados en el proceso de negocio [23], por lo que es la metodología que hemos llevado a cabo en el estudio, a pesar de que, en nuestro caso, al tratarse de un estudio teórico, que para poder llevar a cabo tendría que continuar en un laboratorio, no hayamos podido aplicar estos resultados.

Las fases de las que consta la metodología CRISP-DM se representan en el siguiente gráfico:

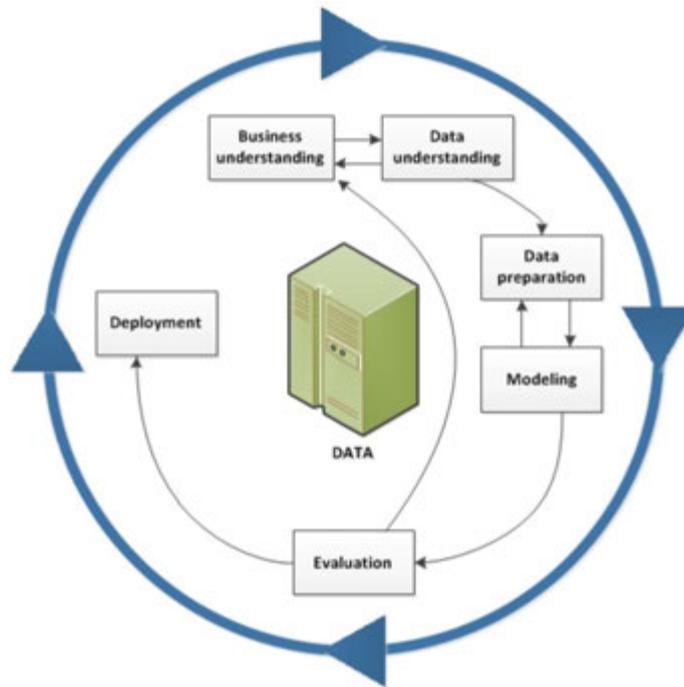


Ilustración 4. Ciclo de la metodología CRISP-DM

Fuente: Mindomo [24]

- **Business understanding:** el entendimiento del negocio, y del ámbito a tratar, es fundamental para poder comprender el resultado del análisis de los datos. Sin este, únicamente poseeríamos valores tras finalizar el modelado que no sabríamos cómo interpretar. Para ello, en el apartado [2. Estado del arte](#), se detallan los conceptos teóricos objetos del estudio.
- **Data understanding:** la comprensión de los datos es necesaria para saber como realizar el posterior modelado, además de para poder interpretar los resultados que se obtienen de dichos datos. Para ello, en el apartado [3.1. Descripción de la base de datos](#), analizamos la información de las distintas variables, para poder detallar cuáles serán objeto de nuestro estudio y cuáles no.
- **Data preparation:** preparar los datos es necesario para no cometer errores de cálculo posteriormente en el modelo. En nuestro caso, explicaremos a continuación más en detalle, la máscara que hay que aplicar al realizar las distintas regresiones, ya que no para todas las cepas se ha calculado la resistencia a todos los antibióticos.

- **Modeling:** el modelado comprende la aplicación de distintos algoritmos que permitan obtener la información necesaria para poder analizar posteriormente. Esta fase se recoge más detalladamente en el apartado [3.3. Análisis de los datos](#).
- **Evaluation:** la evaluación de los resultados es el objeto del estudio, el motivo por el cuál realizamos el análisis, para poder obtener conclusiones a partir de un conjunto de datos aparentemente sin más información que la propia colecta de los datos.
- **Deployment:** en esta última fase de despliegue, se trasladan los resultados obtenidos de la evaluación a las posibles aplicaciones en el negocio en concreto. En nuestro caso, el estudio se realiza de forma teórica, ya que, al haber restringido la base de datos, no podríamos extrapolar las conclusiones al mundo real, sin embargo, si sería una base de estudio que podría ser ampliada, y, posteriormente, trasladar los resultados a un laboratorio para continuar con el análisis.

3.3. Análisis de los datos

3.3.1 Descripción del proceso de análisis

Para llevar a cabo el proceso de análisis, una vez que hemos comprendido y preparado los datos, hemos seguido los siguientes pasos:

- Lo primero que hemos realizado es la carga de nuestra base de datos reducida, en formato .csv, y la carga del listado de antibióticos para los que se ha medido la resistencia de las distintas bacterias, almacenándolos en un array, que posteriormente podremos ir recorriendo para ir realizando las regresiones entre cada par de antibióticos.
- A continuación, hemos realizado un análisis exhaustivo de la base de datos, obteniendo la información que poseíamos de las distintas variables, así como el número de entradas de cada una de ellas en la base de datos, descritas anteriormente.
- Como el objeto del estudio es analizar qué pares de antibióticos presentan sensibilidad colateral para una determinada bacteria, para posteriormente poder analizar si esta sensibilidad es común para todos los países o no, hemos segregado la información tanto por bacteria como por país, para posteriormente, poder hacer una comparativa entre los datos obtenidos.
- A continuación, una vez hemos almacenado únicamente la información de una bacteria determinada en un país concreto, se realiza una regresión para cada par de antibióticos asociados a la especie que estamos tratando. Una regresión es un campo de estudio que enfatiza la relación estadística entre dos variables continuas [25].
- Como no poseemos información de la resistencia de todos los antibióticos para todas las bacterias, es necesario realizar un filtrado de los antibióticos para los que no se ha medido el valor de la resistencia, para quedarnos únicamente con las columnas que si poseen valores medidos. Además, como no todos los registros contienen información de resistencia a todos los antibióticos, hemos aplicado una máscara a las variables para las que se realiza la regresión, de forma que si para una de estas dos variables hay filas vacías, se supriman, y queden únicamente los registros que poseen valores de resistencia medidos.

- Una vez realizado este filtrado, y realizada la regresión entre cada par de antibióticos, con la función `linregress`, obtenemos el p-valor de estas.

El p-valor evalúa la hipótesis nula de que la pendiente de la regresión es nula, es decir, que un cambio en la variable independiente, no produce cambio alguno en la variable dependiente, lo que implicaría que no existe correlación entre las variables. Un p-valor bajo ($< 0,05$) indica que se puede rechazar la hipótesis nula [26].

Es decir, si el p-valor de la regresión obtenida entre dos antibióticos es menor que 0,05, podemos afirmar que existe correlación entre ambos, es decir, que adquirir resistencia a uno de ellos, implica adquirirla al otro, lo que se conoce como resistencia colateral (en caso de que la correlación sea positiva), o bien, que adquirir resistencia a un antibiótico, implica perderla a otro, que es la sensibilidad colateral que buscamos (en caso de que la correlación sea negativa).

- Una vez realizado este análisis, lo que nos interesa es conocer tanto la pendiente como el grado de correlación entre el par de antibióticos que estamos analizando, así como saber si estos valores son positivos o negativos.

La diferencia entre la pendiente y el grado de correlación, es que la pendiente muestra el cambio que produciría en la variable dependiente un cambio unitario en la variable independiente, y la correlación muestra el grado de variación conjunta entre las dos variables de la regresión, es decir, el ruido de la relación [27].

Por este motivo, generamos dos matrices, una en la que se almacenarán los coeficientes de correlación, y otra en la que almacenaremos las pendientes. En ellas, las columnas y las filas serán los antibióticos, y las casillas de cruce almacenarán el valor de la pendiente de la regresión o del coeficiente de correlación, siempre y cuándo el p-valor de la regresión sea menor de 0,05, como hemos comentado anteriormente. En el caso de que el p-valor muestre que la relación no es significativa (es decir, que sea mayor o igual que 0,05) almacenaremos el valor 0 en la casilla correspondiente de la matriz, ya que no nos interesarán dichos valores.

- De esta forma, obtendremos 20 matrices, que almacenarán los valores de las pendientes de las distintas regresiones, una para cada par bacteria-país, y otras 20, que almacenarán los valores de los coeficientes de correlación.

- Las matrices que almacenan los valores de las pendientes no son simétricas. La fórmula de una regresión lineal es: $X = mY + c$, donde X es la variable independiente, Y la variable dependiente, m la pendiente de la regresión, y c una constante. Suponiendo $c=0$, si realizásemos la misma regresión, pero marcando como variable independiente la Y , y como variable dependiente la X , despejando la Y de la fórmula anterior, obtendríamos la siguiente ecuación: $Y = (1/m)X$. De esta forma, podemos observar que la pendiente es distinta en ambas ecuaciones. Por este motivo, la pendiente de una regresión entre dos variables iguales, siempre será 1, y, por ello, la diagonal de la matriz, siempre posee pendientes con valor 1.
Sin embargo, la matriz de correlaciones si será simétrica, ya que la correlación entre dos variables siempre es igual, independientemente de cual sea la variable independiente y cuál sea la variable dependiente. Del mismo modo que en la matriz de las pendientes, el valor del coeficiente de correlación en la diagonal siempre será 1, lo que implica correlación perfecta. Tiene sentido, ya que una variable consigo misma no puede presentar ruido en la relación, pues todos los valores son y serán iguales en todo momento.
- Tras obtener dichas matrices, realizamos un mapa de calor asociado a cada una de ellas, para poder visualizar con mayor facilidad los datos. En la escala de colores hemos representado las casillas cuyo valor es 0 en blanco, aquellas con valores positivos (que representan la resistencia colateral) en tonos azules, y en tonos rojizos, las que poseen valores negativos (que representan la sensibilidad colateral). De esta forma, podremos comparar los distintos mapas de calor elaborados para una misma bacteria en los distintos países.
- Además, partiendo de estas matrices, también hemos elaborado un grafo en el que se muestran los antibióticos que presentan resistencia colateral, y otro para los antibióticos que presentan sensibilidad colateral, para posteriormente poder analizar los datos con mayor facilidad.

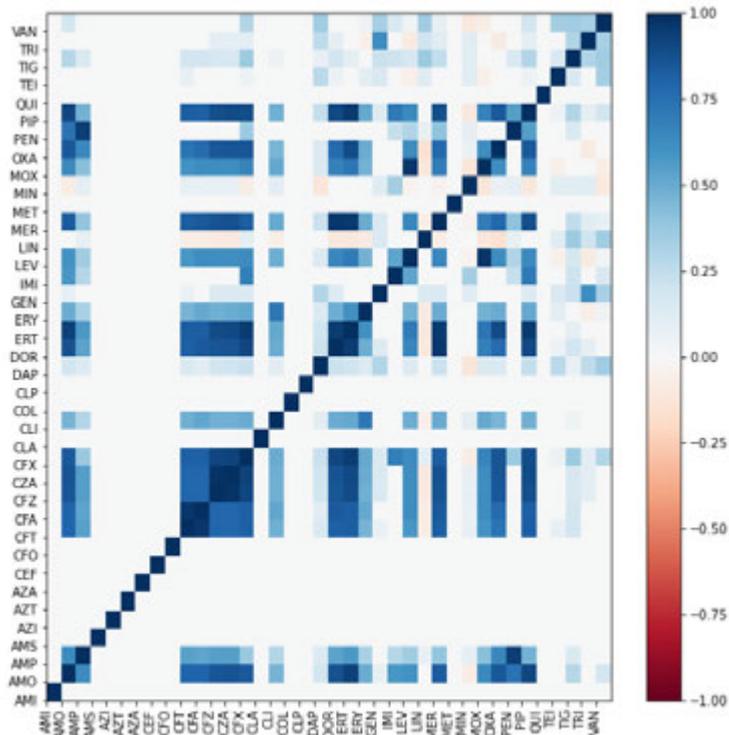


Ilustración 6. Mapa de calor de correlaciones para *Staphylococcus aureus* (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

Como podemos observar en el mapa de calor en el que se representan las pendientes, si existen regresiones cuya pendiente es negativa, aunque viendo el mapa de calor de las correlaciones vemos que la correlación en estos casos es bastante próxima a 0.

Para poder tener mayor detalle de qué pares de antibióticos son los que presentan sensibilidad colateral, elaboramos el grafo dirigido en el que se establecen las relaciones entre ellos. Con la información de la que disponemos, todas las relaciones son bidireccionales, es decir, si un antibiótico A presenta sensibilidad colateral frente a un antibiótico B, el antibiótico B, también presentará sensibilidad colateral frente al antibiótico A. En el caso de que no existiese esta implicación, sería necesario extraer del grafo los ciclos cerrados para poder elaborar tratamientos que implicasen a más de un antibiótico para eliminar la resistencia a un antibiótico determinado.

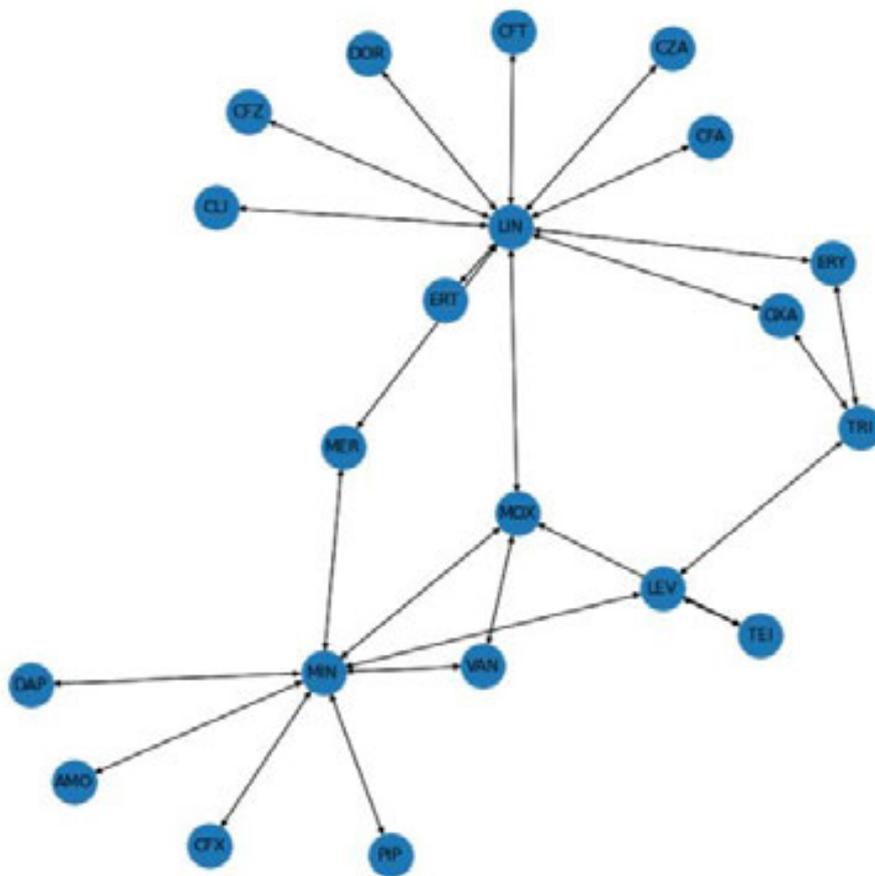


Ilustración 7. Grafo de sensibilidades colaterales para *Staphylococcus aureus* (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

Observando el grafo, vemos que existe un gran número de antibióticos que podrían eliminar la resistencia a muchos de ellos. Por ejemplo, el antibiótico Minocycline (MIN) presenta sensibilidad colateral con 8 antibióticos, por lo que adquirir resistencia a cualquiera de ellos, podría implicar perderla a este. Este resultado es positivo, ya que existen numerosos tratamientos que podrían probarse para tratar de suprimir la resistencia al Minocycline (MIN), y poder usar este para la cura de alguna enfermedad. Como hemos comentado, ya que la correlación no es perfecta (igual a 1), no podemos asegurar que, si una bacteria adquiriese resistencia, por ejemplo, al antibiótico Minocycline, la perdería automáticamente a todos los antibióticos que se relacionan con este en el grafo. Habría que incluir mayor número de variables en la regresión y realizar ensayos clínicos para poder confirmar que este fenómeno se produciría.

Esto podemos comprobarlo con el caso de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*, con los datos obtenidos en España. Si observamos los grafos tanto de resistencias colaterales como de sensibilidades colaterales, vemos lo siguiente:

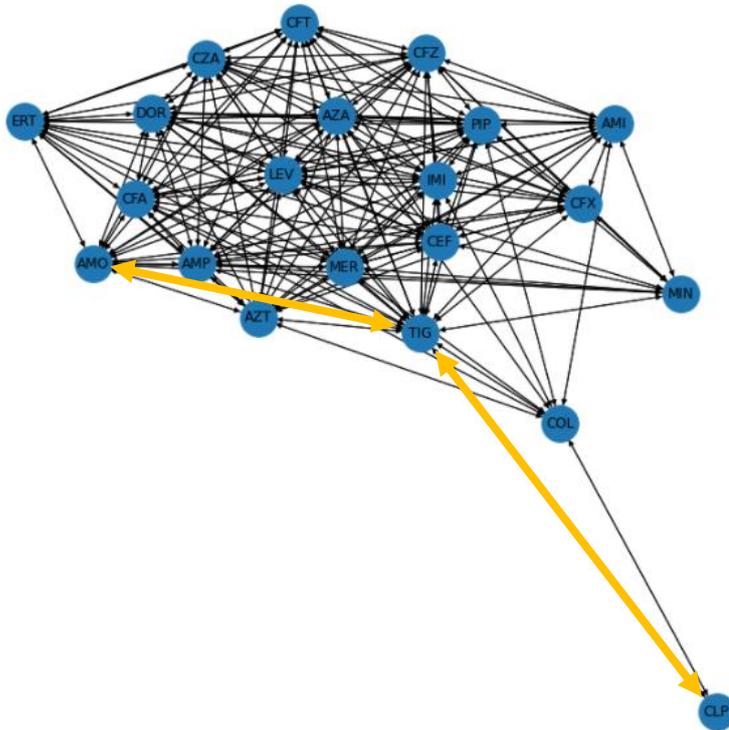


Ilustración 8. Grafo de resistencias colaterales para *Pseudomonas aeruginosa* (España)

Fuente: Elaboración propia

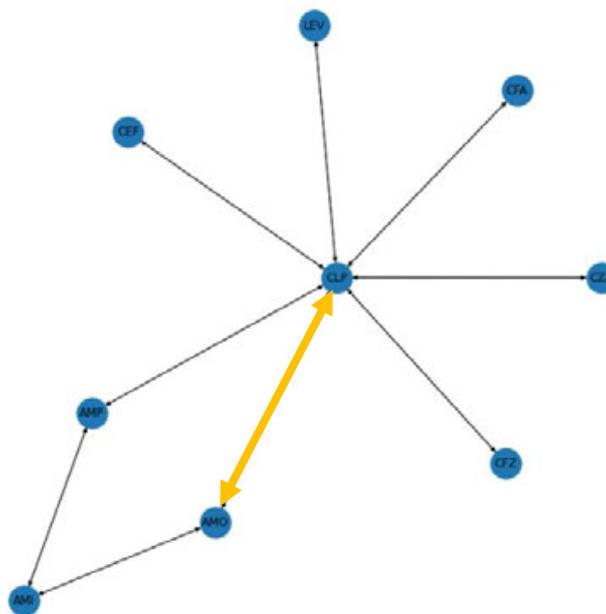


Ilustración 9. Grafo de sensibilidades colaterales para *Pseudomonas aeruginosa* (España)

Fuente: Elaboración propia

Si nos fijamos en las aristas amarillas, podemos observar en el primer grafo, en el que se representan las resistencias colaterales, que si una bacteria de la especie *Pseudomonas aureginosa*, adquiriese resistencia al antibiótico ColistinP80 (CLP), podría adquirirla al antibiótico Tigecycline (TIG), y en consecuencia al Amoxicillin clavulanate (AMO).

Sin embargo, si observamos el segundo grafo, los antibióticos ColistinP80 (CLP) y Amoxicillin clavulanate (AMO) presentan sensibilidad colateral, es decir, que si dicha bacteria adquiriese resistencia al ColistinP80 (CLP), la perdería al Amoxicillin clavulanate (AMO). Esto ocurre debido a que las correlaciones no son perfectas, y si observamos los mapas de calor del [Anexo II. Mapas de calor](#), vemos que tienen valores muy próximos a 0, es decir, que la probabilidad de que ColistinP80 (CLP) y Amoxicillin clavulanate (AMO) posean resistencia colateral es muy pequeña, por lo que si podría producirse el fenómeno de sensibilidad colateral entre estos dos antibióticos.

Por último, si analizamos el caso de la bacteria *Klebsiella pneumoniae*, con los datos obtenidos en Alemania, obtenemos el siguiente mapa de calor basado en la matriz de pendientes entre los distintos antibióticos:

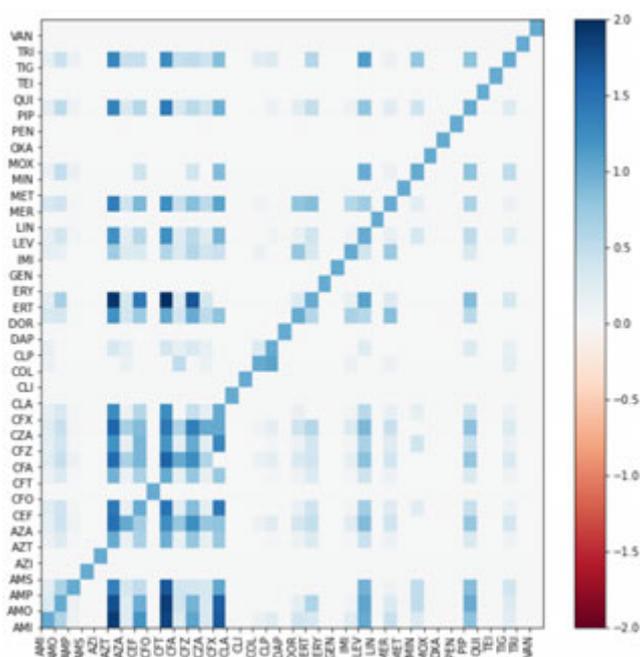


Ilustración 10. Mapa de calor de pendientes para *Klebsiella pneumoniae* (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

Como podemos observar, no hay ninguna celda con tonos rojizos, es decir, todos los valores de las pendientes son iguales o mayores que 0. Esto implica, que ningún par de antibióticos posee sensibilidad colateral, lo que supone un problema para el diseño de tratamientos frente a esta bacteria, ya que, si fuese necesario tratar esta enfermedad a un paciente con un antibiótico determinado al que este fuera resistente, no podríamos desarrollar tratamientos alternativos para eliminar la resistencia a dicho antibiótico. Además, si observamos el grafo de resistencias colaterales, podemos observar que existen multitud de antibióticos que si presentan resistencia colateral.

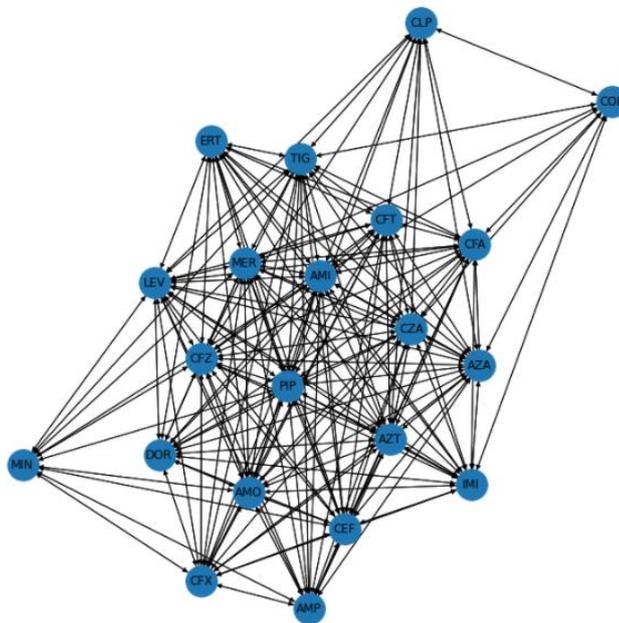


Ilustración 11. Grafo de resistencias colaterales para *Klebsiella pneumoniae* (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

Como hemos comentado, con los datos que tenemos, todas las correlaciones entre pares de antibióticos son bilaterales, es decir, si un antibiótico A presenta resistencia colateral frente a un antibiótico B, el antibiótico B, presenta a su vez resistencia colateral al antibiótico A, por lo que, como podemos observar en el grafo anterior, si un paciente adquiriese resistencia, por ejemplo, al antibiótico Amoxicilin clavulanate, podría llegar a adquirir resistencia al antibiótico Minocycline, que a su vez provocaría que pudiese desarrollar resistencia a todos los que están conectados con él en el grafo, y así sucesivamente.

De esta forma, un paciente podría llegar a desarrollar resistencia a un gran número de antibióticos, y no sería posible revertir esta resistencia con el uso de tratamientos alternativos, ya que no hay ningún par de antibióticos que posean sensibilidad colateral, lo que supondría un gran problema a la hora de tratar múltiples enfermedades.

Por lo tanto, si quisiéramos desarrollar tratamientos alternativos para la erradicación de la bacteria *Klebsella pulmonae* en Alemania, sería necesario incluir más variables en el estudio, como las edades de los pacientes, o el género, para ver si, para algún grupo de la población si sería posible el desarrollo de estos nuevos tratamientos.

Los demás mapas de calor y grafos de resistencias y sensibilidades colaterales quedan representados en el [Anexo final](#).

3.4. Evaluación de los resultados

Una vez hemos realizado el paso previo, que es el de almacenar la información sobre los valores de correlación entre cada par de antibiótico, medidos para una determinada bacteria en un determinado país, es necesario realizar la comparación entre las matrices obtenidas, para poder inferir si la creación de nuevos tratamientos deberá seguir una estrategia global, o local (una distinta en cada país). Este análisis es fundamental, ya que, todos los tratamientos que se puedan desarrollar a nivel global, supondrán, no solo un avance en el mundo de la medicina en general, sino una importante reducción de costes en la investigación de estos, ya que en el caso de que los valores obtenidos fuesen muy diferentes para los distintos países, cada uno de ellos deberá invertir en investigación a nivel local, en lugar de poder contribuir todos a poder generar un tratamiento efectivo para curar las enfermedades causadas por las bacterias estudiadas.

En las siguientes tablas, se recogen los antibióticos que presentan sensibilidad colateral para cada país. En la primera columna, se indica el antibiótico principal, que se está analizando, y en las columnas correspondientes a cada país, cada uno de los antibióticos con los que el antibiótico principal presenta sensibilidad colateral.

En verde hemos representado los antibióticos para los que se cumple que en todos los países el antibiótico principal presenta sensibilidad colateral con el mismo antibiótico, y en amarillo los casos en los que se cumple el fenómeno anterior en todos los países menos en 1. En estos casos, habría que analizar los motivos por los que el país discordante no presenta los mismos datos que los demás. Esto puede deberse, por ejemplo, a una falta de información, es decir, que para ese país no tuviésemos la cantidad suficiente de datos recogidos.

| ESCHERICHIA COLI | | | | | |
|-------------------------|-------------|---------------|---------------|----------------|-----------------|
| | EEUU | España | Italia | Francia | Alemania |
| AMO | CLP | | | | |
| | | COL | | | COL |
| CLP | AMO | | | | |
| | DOR | | | DOR | DOR |
| | IMI | | | IMI | IMI |
| | LEV | | | | |
| | MER | | MER | MER | MER |
| | | | | | CEF |
| DOR | CLP | | | CLP | CLP |
| IMI | CLP | | | CLP | CLP |
| | | TIG | | | |
| LEV | CLP | | | | |
| MER | CLP | | CLP | CLP | CLP |
| | | TIG | | | |
| COL | | AMO | | | AMO |
| | | | | | CFA |
| TIG | | IMI | | | |
| | | MER | | | |
| CFA | | | | | COL |
| CEF | | | | | CLP |

Tabla 4. Sensibilidades colaterales para Escherichia Coli en todos los países

Fuente: Elaboración propia

| PSEUDOMONAS AERUGINOSA | | | | | |
|-------------------------------|-------------|---------------|---------------|----------------|-----------------|
| | EEUU | España | Italia | Francia | Alemania |
| CLP | | CEF | | | |
| | | LEV | | | |
| | | CFA | | | |
| | | CZA | | | |
| | | CFZ | | | CFZ |
| | | AMP | | AMP | |
| | | AMO | | | |
| | | | | | AZT |
| | | | | | AZA |
| CEF | | CLP | | | |
| LEV | | CLP | | | |
| CFA | | CLP | | | COL |
| CZA | | CLP | | | |
| CFZ | | CLP | | | CLP |
| AMP | | CLP | | CLP | |
| | | AMI | | | |
| AMO | | CLP | | | |
| | | AMI | | | |
| AMI | | AMP | | | |
| | | AMO | | | |
| AZT | | | | | CLP |
| AZA | | | | | CLP |
| COL | | | | | CFA |

Tabla 5. Sensibilidades colaterales para Pseudomonas Aeruginosa en todos los países

Fuente: Elaboración propia

| STAPHYLOCOCCUS AUREUS | | | | | |
|------------------------------|-------------|---------------|---------------|----------------|-----------------|
| | EEUU | España | Italia | Francia | Alemania |
| LIN | CFA | CFA | | CFA | CFA |
| | CFZ | | CFZ | CFZ | CFZ |
| | CFT | | CFT | CFT | CFT |
| | ERT | ERT | ERT | ERT | ERT |
| | MOX | MOX | MOX | MOX | MOX |
| | CZA | CZA | CZA | CZA | CZA |
| | DOR | DOR | DOR | DOR | DOR |
| | OXA | OXA | OXA | OXA | OXA |
| | ERY | | ERY | ERY | ERY |
| | | | CFX | CFX | |
| | | | MER | MER | MER |
| | | | PIP | PIP | |
| | | | AMO | AMO | |
| | | | LEV | LEV | |
| | | | | CLI | CLI |
| CFA | LIN | LIN | | LIN | LIN |
| | | | | VAN | |
| CFZ | LIN | | LIN | LIN | LIN |
| CFT | LIN | | LIN | LIN | LIN |
| | | TRI | | TRI | |
| ERT | LIN | LIN | LIN | LIN | LIN |
| MOX | LIN | LIN | LIN | LIN | LIN |
| | | | VAN | | VAN |
| | | | | TRI | |
| | | | | | MIN |
| | | | | | LEV |
| CZA | LIN | LIN | LIN | LIN | LIN |
| DOR | LIN | LIN | LIN | LIN | LIN |
| OXA | LIN | LIN | LIN | LIN | LIN |

| | | | | | |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | TIG | | | | |
| | GEN | | | | |
| | TRI | TRI | | TRI | TRI |
| | | | | | |
| ERY | LIN | | LIN | LIN | LIN |
| | TRI | TRI | | | TRI |
| | GEN | | | | |
| | TIG | | | | |
| TIG | OXA | | | | |
| | ERY | | | | |
| GEN | OXA | | | | |
| | ERY | | | | |
| TRI | ERY | ERY | | | ERY |
| | OXA | OXA | | OXA | OXA |
| | | CFT | | CFT | |
| | | LEV | | LEV | LEV |
| | | | | MOX | |
| PIP | MIN | MIN | | MIN | MIN |
| | | | LIN | LIN | |
| MIN | PIP | PIP | | PIP | |
| | VAN | VAN | | VAN | VAN |
| | | DAP | | | DAP |
| | | AMO | | AMO | AMO |
| | | CFX | | CFX | CFX |
| | | | | LEV | LEV |
| | | | | | MOX |
| | | | | | MER |
| VAN | MIN | MIN | | MIN | MIN |
| | AMP | | | | |
| | | | MOX | | MOX |
| | | | | CFA | |
| AMP | VAN | | | | |

| | | | | | |
|------------|--|-----|-----|-----|-----|
| LEV | | TRI | | | TRI |
| | | | | | TEI |
| | | | | | MOX |
| | | | | | MIN |
| AMO | | | LIN | LIN | |
| | | MIN | | MIN | MIN |
| DAP | | MIN | | | MIN |
| CFX | | | LIN | LIN | |
| | | MIN | | MIN | MIN |
| MER | | | LIN | LIN | LIN |
| | | | | | MIN |
| LEV | | | LIN | LIN | |
| | | | | TRI | |
| | | | | MIN | |
| CLI | | | | LIN | LIN |
| TEI | | | | | LEV |

Tabla 6. Sensibilidades colaterales para Staphylococcus aureus en todos los países

Fuente: Elaboración propia

| KLEBSIELLA PNEUMONIAE | | | | | |
|------------------------------|-------------|---------------|---------------|----------------|-----------------|
| | EEUU | España | Italia | Francia | Alemania |
| MER | | | | CLP | |
| CLP | | | | MER | |

Tabla 7. Sensibilidades colaterales para Klebsiella Pneumoniae en todos los países

Fuente: Elaboración propia

Como podemos observar, el único caso en el que hemos obtenido resultados plenamente satisfactorios, es en el caso de la bacteria Staphylococcus Aureus. Para esta bacteria, vemos que el antibiótico Linezolid (LIN), presenta sensibilidad colateral en todos los países con 5 antibióticos, lo que significa que lo más probable es que pudiese desarrollarse un tratamiento que pudiese eliminar la resistencia al mismo, o bien diseñar tratamientos que generando resistencia al antibiótico Linezolid (LIN), pudiesen eliminar la resistencia a varios antibióticos.

Para la bacteria Escherichia Coli, deberíamos continuar estudiando la relación entre los antibióticos Meropenem (MER) y ColistinP80 (CLP), ya que como podemos observar, en 4 de los 5 países, estos si presentan sensibilidad colateral.

Sin embargo, para las bacterias Pseudomonas Aeruginosa y Klebsiella Pneumoniae no hemos conseguido encontrar ninguna relación que nos permita asegurar que, a nivel global, pudiesen existir tratamientos basados en la sensibilidad colateral para eliminar la resistencia bacteriana a ningún antibiótico.

Para la especie Pseudomonas Aeruginosa si porían investigarse tratamientos a nivel local en cada país, ya que varios pares de antibióticos si presentan el fenómeno que tratamos, pero para la especie Klebsiella Pneumoniae deberíamos seguir investigando en el desarrollo de otro tipo de tratamientos ya que, con los resultados de este estudio, únicamente hemos encontrado sensibilidad colateral entre los antibióticos Meropenem (MER) y ColistinP80 (CLP), que además presentan una correlación muy baja.

Lo más probable, es que fuese necesario recolectar más datos sobre esta especie, ya que, en nuestra base de datos, el número de entradas para esta bacteria es aproximadamente la mitad que las de la bacteria Staphylococcus Aureus, que precisamente es de la especie que más resultados positivos hemos obtenido.

Capítulo 4:

Marco regulador

En este capítulo se recoge el marco regulador al que debe acogerse el estudio, tanto en el análisis de los datos, como en la continuación que pudiese llevarse a cabo de este estudio, con la recogida de más datos de distintos pacientes.

Como hemos comentado, los datos con los que estamos trabajando, proceden de la base de datos ATLAS, un programa de seguimiento de la resistencia a los antibióticos llevado a cabo por la empresa Pfizer, desde 2004. Es por ello que la información es pública, de libre acceso, y no está controlada por ninguna regulación.

Sin embargo, los datos que se tratan son datos médicos personales, por lo que la empresa Pfizer lo primero que tuvo que hacer para poder hacer pública esta información fue anonimizarlos, es decir, eliminar cualquier dato de la base de datos que pudiese identificar al paciente del que se ha extraído una cepa bacteriana.

Como podemos observar, en nuestra base de datos, la única información personal que se recoge de cada paciente, es la cepa bacteriana extraída, el grupo de edad al que pertenece el paciente, el país donde se realizó la extracción y el género de este. De esta forma, queda suprimida la posibilidad de cualquier tipo de identificación a ningún paciente.

En el caso de que quisiésemos recoger nueva información para poseer más datos en nuestro estudio, tendríamos que acogernos a la normativa vigente.

Según el artículo 16 de la “Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica: El acceso a la historia clínica con fines judiciales, epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia, se rige por lo dispuesto en la legislación vigente en materia de protección de datos personales, y en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, y demás normas de aplicación en cada caso. El acceso a la historia clínica con estos fines obliga a preservar los datos de identificación personal del paciente, separados de los de carácter clínicoasistencial, de manera que, como regla general, quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos [28]”

Según este artículo, en nuestro caso, los datos serían utilizados para la investigación, por lo que, para poder acceder a la historia clínica de los pacientes, deberíamos ceñirnos a la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. En esta se recogen los siguientes puntos principales [29]:

- Según el artículo 8: “Se considera como actividad fundamental del sistema sanitario la realización de los estudios epidemiológicos necesarios para orientar con mayor eficacia la prevención de los riesgos para la salud, así como la planificación y evaluación sanitaria, debiendo tener como base un sistema organizado de información sanitaria, vigilancia y acción epidemiológica [29]”. Por este motivo, estaríamos autorizados a tratar estos datos, ya que el objetivo del estudio es avanzar en la investigación de nuevos tratamientos, a partir de los datos de la sensibilidad colateral obtenidos de distintos antibióticos.
- Según el artículo 10: “El paciente tendrá derecho a ser advertido de si los procedimientos de pronóstico, diagnóstico y terapéuticos que se le apliquen pueden ser utilizados en función de un proyecto docente o de investigación, que, en ningún caso, podrá comportar peligro adicional para su salud. En todo caso será imprescindible la previa autorización y por escrito del paciente y la aceptación por parte del médico y de la Dirección del correspondiente Centro Sanitario [29].” Por lo tanto, para poder recoger estos datos, necesitaríamos, a pesar de que estos irían anonimizados como hemos explicado, el previo consentimiento del paciente y de la institución médica en dónde se esté recogiendo la información.
- Según el artículo 105 bis: “El tratamiento de datos personales en la investigación en salud se regirá por lo dispuesto en la Disposición adicional decimoséptima de la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales [30]”. Dicha disposición contiene todas las referencias a las distintas leyes en las que se amparan los artículos descritos, así como las excepciones que se recogen con respecto al tratamiento de los datos.

Capítulo 5:

Planificación y presupuesto

En este capítulo se recogen las especificaciones seguidas para la planificación del proyecto, así como el presupuesto que habría supuesto el estudio, suponiendo que no fuese un trabajo con fines académicos, sino un trabajo profesional.

Respecto a la planificación, como hemos comentado en apartados anteriores, se ha seguido la metodología CRISP-DM, la cuál marca los hitos a seguir en la planificación.

5.1. Planificación

Los siguientes diagramas de Gantt, elaborados con el programa Microsoft Project, muestran la planificación que se estableció antes de comenzar a elaborar el proyecto, y la planificación real que se llevó a cabo. Las jornadas están diseñadas para trabajar durante 8 horas cada día de la semana, excluyendo los fines de semana. El proyecto total ha supuesto una duración de 312 horas, que se desglosan en los siguientes diagramas:

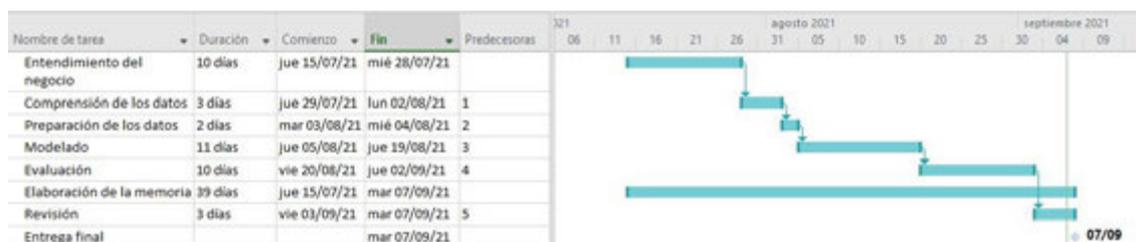


Ilustración 12. Diagrama de Gantt planificación inicial

Fuente: *Elaboración propia*

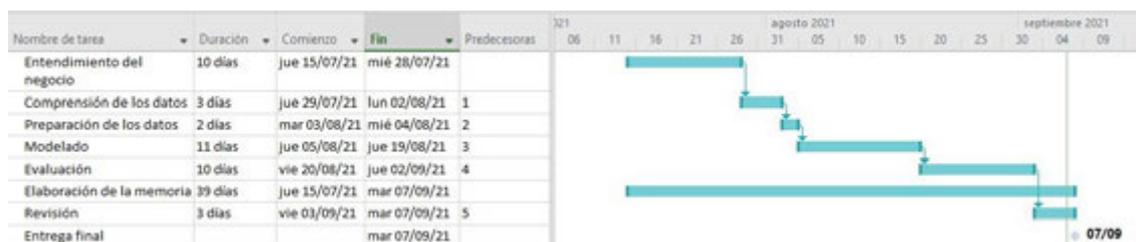


Ilustración 13. Diagrama de Gantt planificación real

Fuente: *Elaboración propia*

Como podemos observar, la planificación real no se ajusta del todo a la planificación que se estableció al inicio del proyecto, ya que la fase de entendimiento del negocio, llevó más tiempo del esperado, lo que supuso reducir los tiempos del resto de fases. Esto no ocasionó un problema para el desarrollo del estudio, ya que la planificación inicial se estableció teniendo en cuenta que podían surgir imprevistos, por lo que los tiempos de cada fase poseían cierta holgura para evitar retrasos en la entrega final del proyecto, ya que el hito de la Entrega final no podía ser posterior al 7 de septiembre. Además, como se puede observar en ambos diagramas, la tarea de Elaboración de la memoria se llevó a cabo durante todo el desarrollo del trabajo, redactando cada uno de los pasos y problemas que habían surgido en cada una de las fases de las que consta la metodología CRISP-DM.

5.2. Presupuesto

A continuación, realizaremos un análisis de los costes que ha supuesto el estudio, desglosando los costes de los recursos empleados, tanto humanos como materiales. Como hemos comentado en la introducción del capítulo, para la valoración del presupuesto de la mano de obra, hemos obviado que es un trabajo con fines académicos, el cual carece de remuneración, suponiendo que se tratase de un estudio con fines comerciales.

- **Mano de obra:** el estudio ha sido realizado por un analista de datos, a lo largo de 312 horas, como hemos detallado en la planificación. El salario medio de un analista de datos junior actualmente en España es de, aproximadamente, 20.001 euros al año, lo que supone un coste de 10,26 euros por hora [31]. Por lo tanto, el coste total de la mano de obra, es de 3.201,12 euros.
- **Equipos informáticos:** el equipo informático empleado es un ordenador portátil HP, que tiene un coste aproximado de 599 euros.
- **Software:** el desarrollo del análisis lo hemos realizado en un cuaderno Jupyter, que como hemos comentado, es gratuito. Sin embargo, para el desarrollo del documento del proyecto, ha sido necesaria la instalación del paquete Microsoft Office 365, cuya licencia tiene un coste de 49,99 euros.

- **Suministros:** la electricidad y el agua, también han supuesto un coste necesario para el desarrollo del proyecto. El coste mensual de estos suministros asciende aproximadamente a 150 euros mensuales, por lo que, contando con que el desarrollo del análisis se ha realizado a lo largo de un mes, durante 8 horas al día, podemos estimar que el coste que ha supuesto para el proyecto esta partida es de 75 euros.

Por lo tanto, tras haber analizado todos los costes, procedemos a realizar una tabla resumen, para poder calcular el presupuesto total que ha supuesto el desarrollo del proyecto.

| PRESUPUESTO | |
|-----------------------------|------------|
| Mano de obra | 3.201,12 € |
| Equipos informáticos | 599,99 € |
| Software | 49,99 € |
| Suministros | 75 € |
| Total | 3.925,98 € |

Tabla 8. Presupuesto total del proyecto

Fuente: Elaboración propia

Finalmente, el presupuesto total sería de, aproximadamente, 3.926 euros. Es un coste relativamente bajo, ya que como hemos ido comentando, el análisis de los datos lo hemos centrado en el estudio de los pares de antibióticos que poseen sensibilidad colateral a una bacteria, para los distintos países. Si ampliásemos el estudio incluyendo, o bien todos los valores de la base de datos ATLAS, que incluye muchos más países y bacterias, o bien incluyendo nuevas variables en el análisis para ver cómo estas afectan a los datos obtenidos, el tiempo empleado sería mucho mayor, y, por tanto, el coste del proyecto también aumentaría considerablemente.

Capítulo 6

Conclusiones

En este capítulo se recogen las conclusiones que podemos extraer una vez hemos realizado el análisis descrito en los objetivos del trabajo.

El principal objetivo del estudio era el de lograr encontrar tratamientos que pudiesen eliminar la resistencia de determinadas especies de bacterias frente a distintos antibióticos basándonos en el fenómeno de la sensibilidad colateral que estos pudiesen poseer. Para ello ha sido necesario realizar un análisis exhaustivo de los datos, y comprender la información que estos arrojaban una vez hemos obtenido los resultados a los distintos modelos que hemos elaborado.

Este trabajo ha permitido a la alumna, Nuria Martínez López, comprender tanto el entorno que rodea la materia del estudio, como familiarizarse con un lenguaje de programación con el que no tenía demasiada destreza, Python.

Los aspectos positivos destacables tras la realización del estudio son los siguientes:

- Ha sido posible aplicar una técnica de minería de datos a un campo del que la alumna no poseía apenas información, llegando a adquirir un alto grado de conocimiento en el mundo de la investigación sobre tratamientos con antibióticos basados en el fenómeno de la sensibilidad colateral.
- También se ha familiarizado con un lenguaje de programación que se aplica en la mayoría de los trabajos de análisis de datos, lo que de cara a un futuro permitirá que se puedan elaborar modelos más complejos, en estudios más amplios. Además, por primera vez ha podido manejar librerías que este lenguaje de programación proporciona, y que serán de gran utilidad a partir de ahora.
- Por otro lado, se ha trabajado con una metodología, CRISP-DM, por primera vez, resultando ser muy efectiva, tanto a la hora de planificar el proyecto, como a la hora de elaborarlo.
- Por último, respecto a los resultados del estudio, hemos podido conseguir encontrar pares de antibióticos que sí podrían desarrollar sensibilidad colateral en todos los países con los que hemos trabajado, lo que de cara a un futuro, permitiría continuar la investigación con dichos resultados, pasando a trasladar

estos a un laboratorio, realizando mediciones reales, y tratando de encontrar la cura a enfermedades por las que, actualmente miles de personas fallecen, tras haber desarrollado resistencia a los antibióticos con los que se llevan tratando años dichas enfermedades.

Sin embargo, también hemos encontrado algunos aspectos negativos, que se detallan a continuación:

- Como se puede observar en la planificación, los tiempos que se estimaron inicialmente para el desarrollo de cada una de las fases, no se han podido cumplir, ya que el entendimiento del entorno del estudio, llevó más tiempo del esperado. Es por ello, que las fases posteriores han contado con menos tiempo para su elaboración de la que se estimó, aunque como hemos comentado, no ha supuesto un retraso en la entrega final del proyecto.
- Por otro lado, con la información de la que disponíamos, y realizando las regresiones de los antibióticos sin tener en cuenta factores externos, lo más probable es que los datos obtenidos difieran de los datos reales, ya que estas variables externas pueden afectar tanto negativa, como positivamente a los resultados obtenidos. Sin embargo, al tratarse de un estudio teórico, este serviría como base para posteriores estudios, que se podrían ampliar como comentamos, incluyendo estas variables para ajustarnos lo mayor posible a los datos que obtendríamos realizando ensayos en laboratorios.
- Por último, a pesar de que, si hemos obtenido resultados satisfactorios para algunas especies de bacterias como, por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, para la que hemos encontrado tratamientos alternativos que podrían eliminar la resistencia en antibióticos como el Linezolid, para otras especies, como la *Klebsiella pneumoniae*, no hemos obtenido apenas pares de antibióticos que presenten sensibilidad colateral. Para ello, trataremos de recolectar más datos sobre esta cepa bacteriana, y volver a realizar el estudio, y en el caso de que el resultado siguiese sin ser el esperado, habría que tratar de encontrar tratamientos que se basase en otros fenómenos que no fuesen la sensibilidad colateral.

En general, el desarrollo del estudio a nivel personal del alumno ha sido positivo, ya que ha adquirido conocimiento en varias materias que no dominaba, y ha podido arraigar un conocimiento que le podrá servir en un futuro para nuevos trabajos de análisis de datos.

Bibliografía

- [1] A. Barbadilla, «"SELECCIÓN NATURAL: ME REPLICO, LUEGO EXISTO",» [En línea]. Available: <http://bioinformatica.uab.es/divulgacio/lasn/>. [Último acceso: 18 07 2021].
- [2] L. M. Bush, «Introducción a las bacterias,» [En línea]. Available: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas-introducci%C3%B3n/introducci%C3%B3n-a-las-bacterias>. [Último acceso: 18 07 2021].
- [3] «Bacteria,» National Human Genome Research Institute, [En línea]. Available: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Bacteria>. [Último acceso: 20 07 2021].
- [4] A. Morán, «Antibióticos,» Dciencia, 17 12 2014. [En línea]. Available: <https://www.dciencia.es/antibioticos/>. [Último acceso: 20 07 2021].
- [5] Real Academia Española, «RAE,» 2020. [En línea]. Available: <https://dle.rae.es/antibi%C3%B3tico>. [Último acceso: 20 07 2021].
- [6] Bibliotca de investigaciones, «Las bacterias y el origen de la vida,» [En línea]. Available: <https://bibliotecadeinvestigaciones.wordpress.com/biologia/la-evolucion-de-las-especies/evolucion-de-las-bacterias/>. [Último acceso: 22 07 2021].
- [7] «Antibiótico,» Wikipedia, 03 07 2021. [En línea]. Available: <https://es.wikipedia.org/wiki/Antibi%C3%B3tico>. [Último acceso: 22 07 2021].
- [8] American Academy of Pediatrics, «¿Cómo funcionan los antibióticos?,» 2021. [En línea]. Available: <https://www.healthychildren.org/Spanish/health->

issues/conditions/treatments/Paginas/How-Do-Antibiotics-Work.aspx.

[Último acceso: 25 07 2021].

- [9] ABC, «Cuántos vuelos recorren cada día los cielos del mundo,» 04 05 2019. [En línea]. Available: https://www.abc.es/viajar/noticias/abci-cuantos-vuelos-recorren-cada-cielos-mundo-201905040107_noticia.html. [Último acceso: 25 07 2021].
- [10] «Investigadores del Ramón y Cajal desarrollan una nueva estrategia para frenar la resistencia a antibióticos,» Infosalus, 29 01 2021. [En línea]. Available: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-investigadores-ramon-cajal-desarrollan-nueva-estrategia-frenar-resistencia-antibioticos-20210129160626.html>. [Último acceso: 25 07 2021].
- [11] SAS Institute Inc., «Big data. Qué es y por qué es importante,» SAS, 2021. [En línea]. Available: 2021. [Último acceso: 07 29 2021].
- [12] Talend, «¿En qué consiste un data lake?,» 2021. [En línea]. Available: <https://www.talend.com/es/resources/what-is-data-lake/>. [Último acceso: 29 07 2021].
- [13] SAS Corporate Inc., «Minería de datos. Qué es y por qué es importante,» SAS, 2021. [En línea]. Available: https://www.sas.com/es_es/insights/analytics/data-mining.html. [Último acceso: 29 07 2021].
- [14] L. Imamovic y M. O. A. Sommer, «Science Translational Medicine,» American Association for the Advancement of Science, Chicago, 2013.
- [15] A. M. Beckley y E. S. Wright, «Identification of antibiotic pairs that evade concurrent,» <https://doi.org/10.1016/>, 2021.
- [16] «Vigilancia Antimicrobiana App ATLAS Surveillance,» Pfizer, 2021. [En línea]. Available: <https://www.pfizerpro.es/para-tu-especialidad/infectologia/resistencia-microbiana/atlas>. [Último acceso: 08

01 2021].

- [17] «Jupyter Notebook: documentos web para análisis de datos, código en vivo y mucho más,» Digital Guide IONOS, 28 02 2019. [En línea]. Available: <https://www.ionos.es/digitalguide/paginas-web/desarrollo-web/jupyter-notebook/>. [Último acceso: 02 08 2021].
- [18] «Tutorial de Python con Jupyter Notebook,» 2018. [En línea]. Available: https://facundoq.github.io/courses/aa2018/res/02_python.html. [Último acceso: 02 08 2021].
- [19] A. S. Alberca, «La librería Numpy,» 2021. [En línea]. Available: <https://aprendeconalf.es/docencia/python/manual/numpy/>. [Último acceso: 08 08 2021].
- [20] A. S. Alberca, «La librería pandas,» [En línea]. Available: <https://aprendeconalf.es/docencia/python/manual/pandas/>. [Último acceso: 08 08 2021].
- [21] A. S. Alberca, «La librería matplotlib,» [En línea]. Available: <https://aprendeconalf.es/docencia/python/manual/matplotlib/>. [Último acceso: 08 08 2021].
- [22] «Análisis de redes en Python (Networkx),» Notebook community, [En línea]. Available: <https://notebook.community/PyladiesMx/Empezando-con-Python/NetworkX/Networkx>. [Último acceso: 20 08 2021].
- [23] «CRISP-DM: La metodología para poner orden en los proyectos,» Sngular, 2021. [En línea]. Available: <https://www.sngular.com/es/data-science-crisp-dm-metodologia/>. [Último acceso: 12 08 2021].
- [24] «CRISP-DM,» [En línea]. Available: <https://www.mindomo.com/eu/mindmap/organigrama-arbol-686172780e8645d78ae48d7007655cab>. [Último acceso: 12 08 2021].

- [25] «¿Qué es la regresión lineal? Parte 1,» sitiobigdata.com, 25 10 2019. [En línea]. Available: <https://sitiobigdata.com/2019/10/25/que-es-la-regresion-lineal/#>. [Último acceso: 26 08 2021].
- [26] «Cómo Interpretar los Resultados del Análisis de Regresión: Valores P y Coeficientes,» Minitab, 18 04 2019. [En línea]. Available: <https://blog.minitab.com/es/como-interpretar-los-resultados-del-analisis-de-regresion-valores-p-y-coeficientes>. [Último acceso: 22 08 2021].
- [27] A. P. Ucha, «Coeficiente de correlación lineal,» Economipedia, 17 12 2015. [En línea]. Available: <https://economipedia.com/definiciones/coeficiente-de-correlacion-lineal.html#:~:text=La%20correlaci%C3%B3n%20tambi%C3%A9n%20conocida%20como,variaci%C3%B3n%20conjunta%20entre%20dos%20variables..> [Último acceso: 22 08 2021].
- [28] Boletín Oficial del Estado, «Legislación consolidada,» BOE, 05 06 2021. [En línea]. Available: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-22188>. [Último acceso: 26 08 2021].
- [29] Boletín Oficial del Estado, «Legislación consolidada,» BOE, 06 12 2018. [En línea]. Available: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1986-10499>. [Último acceso: 29 08 2021].
- [30] Boletín Oficial del Estado, «Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.,» BOE, 06 12 2018. [En línea]. Available: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2018-16673>. [Último acceso: 29 08 2021].
- [31] «Salario medio para Analista De Datos en España 2021,» es.talent, 2021. [En línea]. Available: <https://es.talent.com/salary?job=analista+de+datos>. [Último acceso: 01 09 2021].

Glosario

I. Abreviaturas de los antibióticos

- AMI: Amikacin
- AMO: Amoxicillin clavulanate
- AMP: Ampicillin
- AMS: Ampicillin sulbactam
- AZI: Azithromycin
- AZT: Aztreonam
- AZA: Aztreonam avibactam
- CEF: Cefepime
- CFO: Cefoxitin
- CFT: Ceftaroline
- CFA: Ceftaroline avibactam
- CFZ: Ceftazidime
- CZA: Ceftazidime avibactam
- CFX: Ceftriaxone
- CLA: Clarithromycin
- CLI: Clindamycin
- COL: Colistin
- CLP: ColistinP80
- DAP: Daptomycin
- DOR: Doripenem
- ERT: Ertapenem
- ERY: Erythromycin
- GEN: Gentamicin
- IMI: Imipenem
- LEV: Levofloxacin
- LIN: Linezolid
- MER: Meropenem
- MET: Metronidazole

- MIN: Minocycline
- MOX: Moxifloxacin
- OXA: Oxacillin
- PEN: Penicillin
- PIP: Piperacillin tazobactam
- QUI: Quinupristin dalfopristin
- TEI: Teicoplanin
- TIG: Tigecycline
- TRI: Trimethoprim sulfa
- VAN: Vancomycin

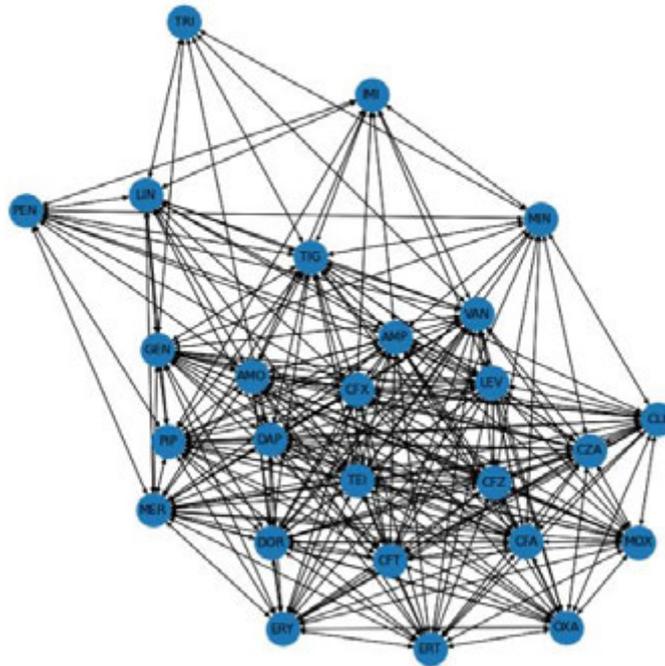


Ilustración 15. Grafo de resistencias colaterales para S.A. (España)

Fuente: Elaboración propia

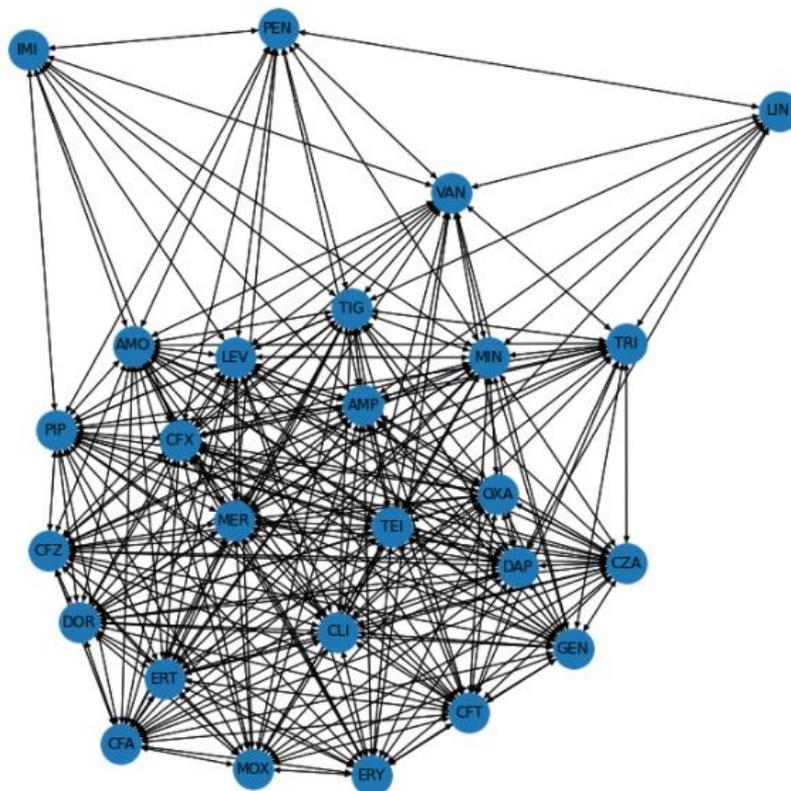


Ilustración 16. Grafo de resistencias colaterales para S.A. (Italia)

Fuente: Elaboración propia

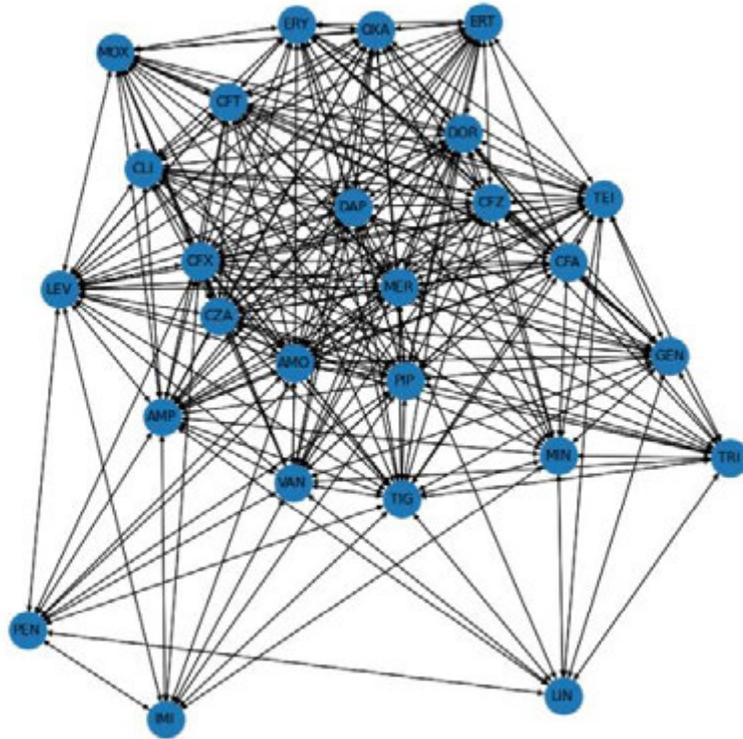


Ilustración 17. Grafo de resistencias colaterales para S.A. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

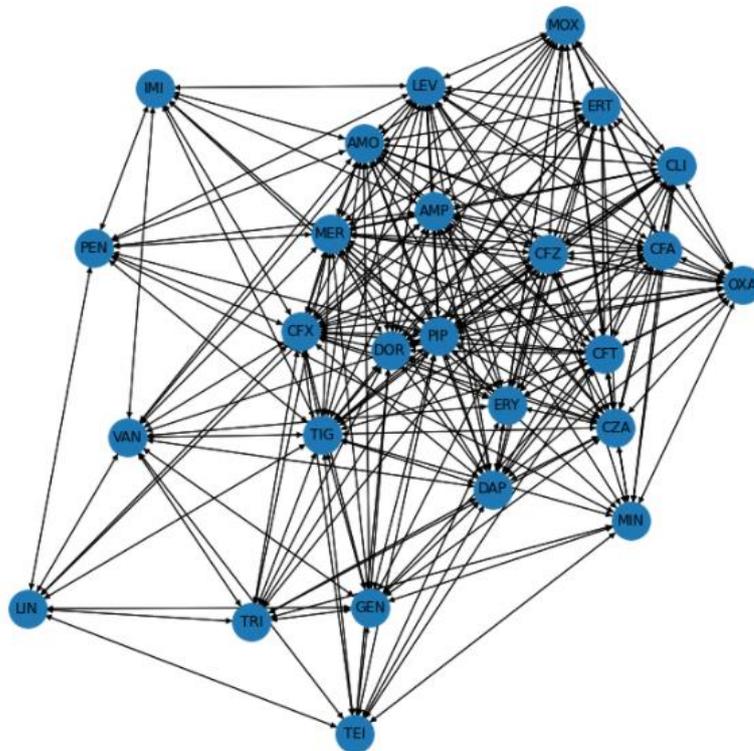


Ilustración 18. Grafo de resistencias colaterales para S.A. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

- ESCHERICHIA COLI:

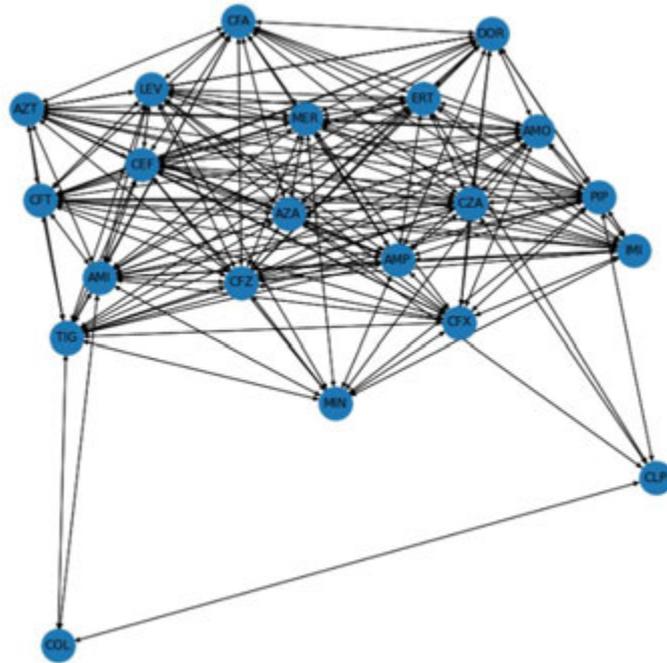


Ilustración 19. Grafo de resistencias colaterales para E.C. (EEUU)

Fuente: Elaboración propia

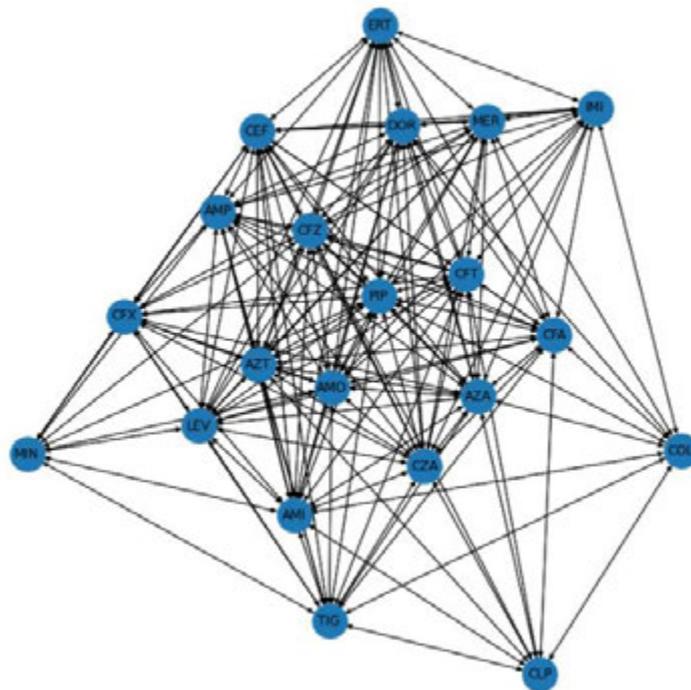


Ilustración 20. Grafo de resistencias colaterales para E.C. (España)

Fuente: Elaboración propia

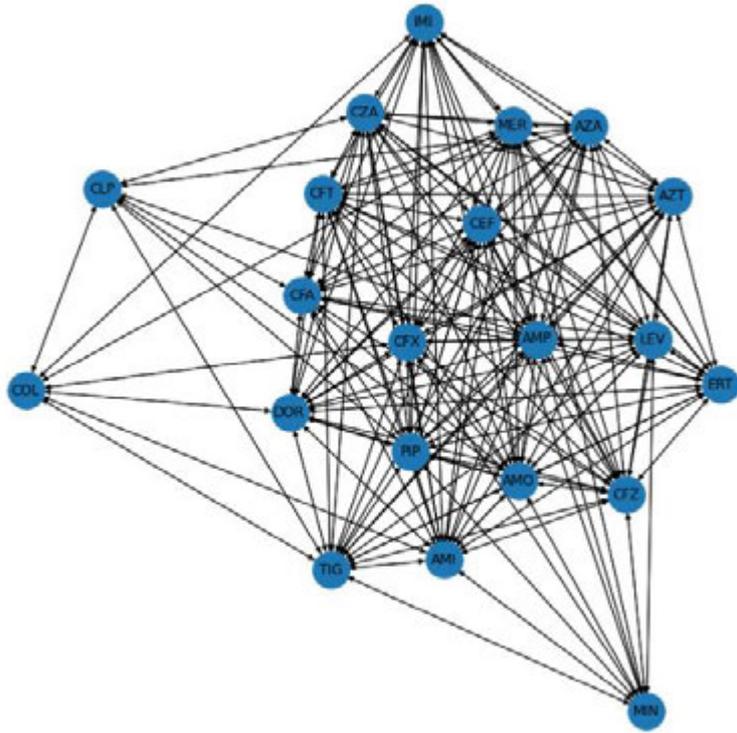


Ilustración 21. Grafo de resistencias colaterales para E.C. (Italia)

Fuente: Elaboración propia

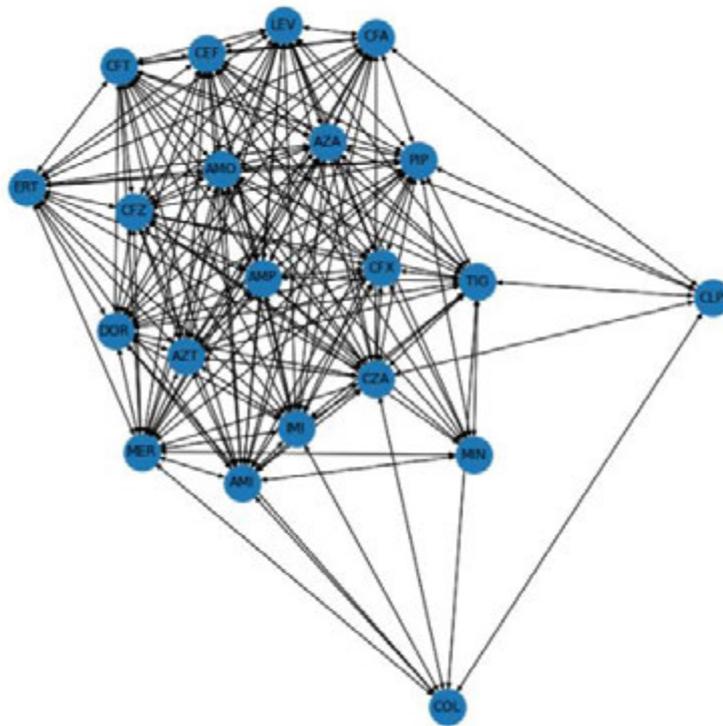


Ilustración 22. Grafo de resistencias colaterales para E.C. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

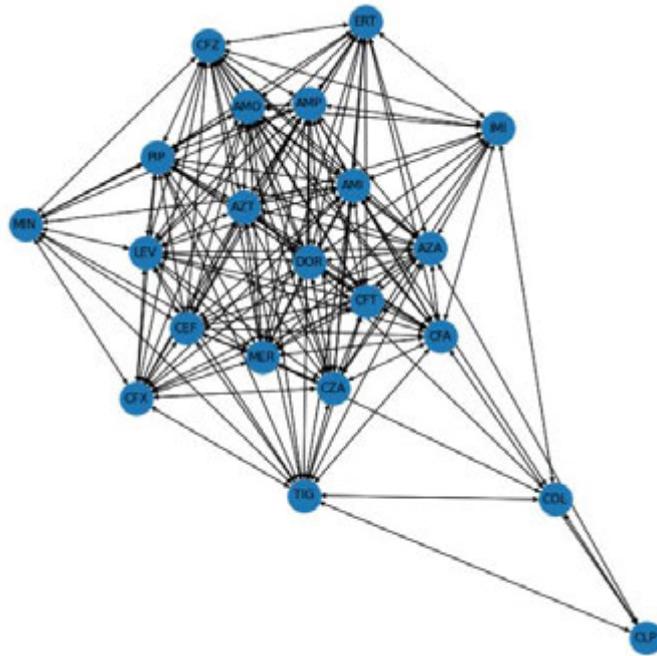


Ilustración 23. Grafo de resistencias colaterales para E.C. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

- PSEUDOMONAS AERUGINOSA:

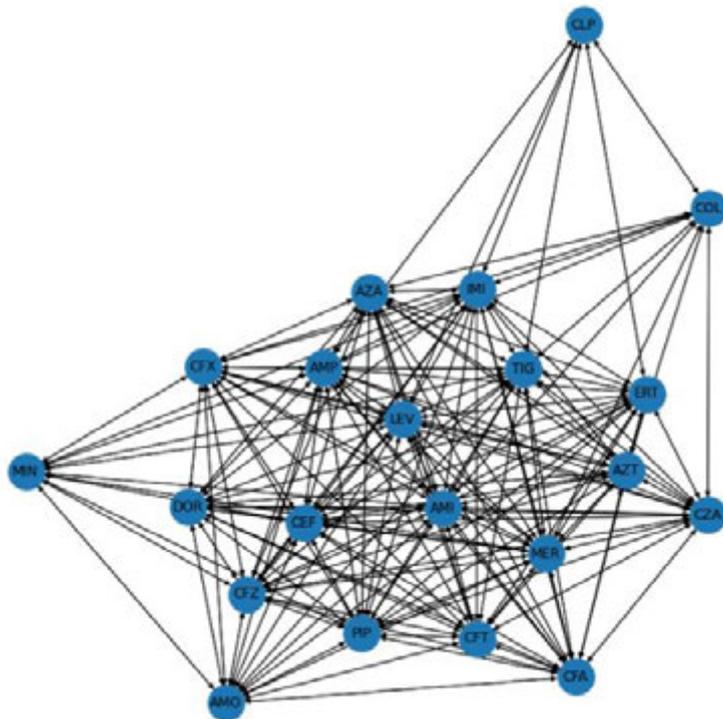


Ilustración 24. Grafo de resistencias colaterales para P.A. (EEUU)

Fuente: Elaboración propia

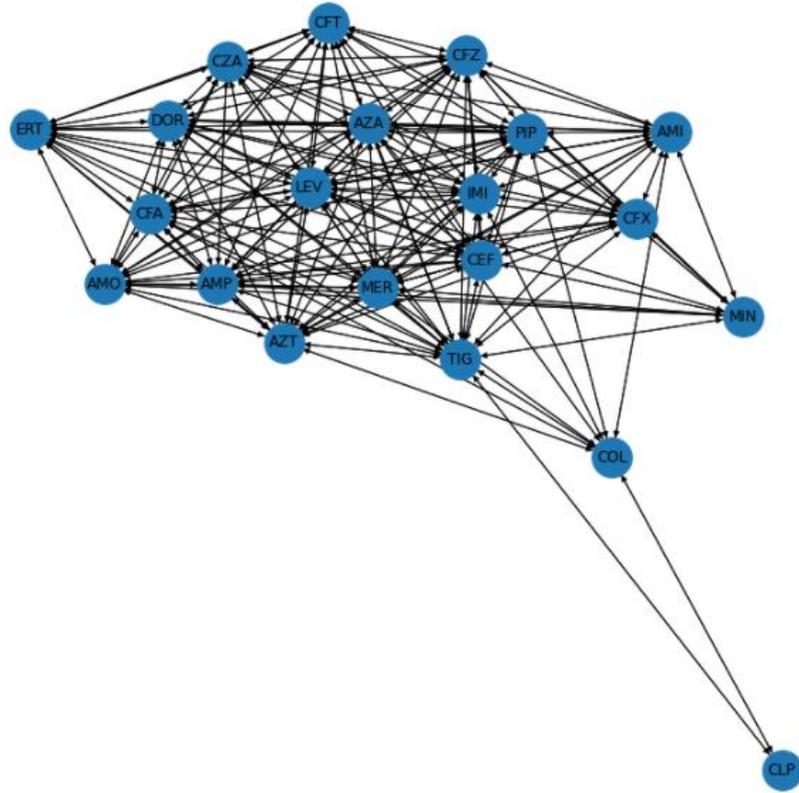


Ilustración 25. Grafo de resistencias colaterales para P.A. (España)

Fuente: Elaboración propia

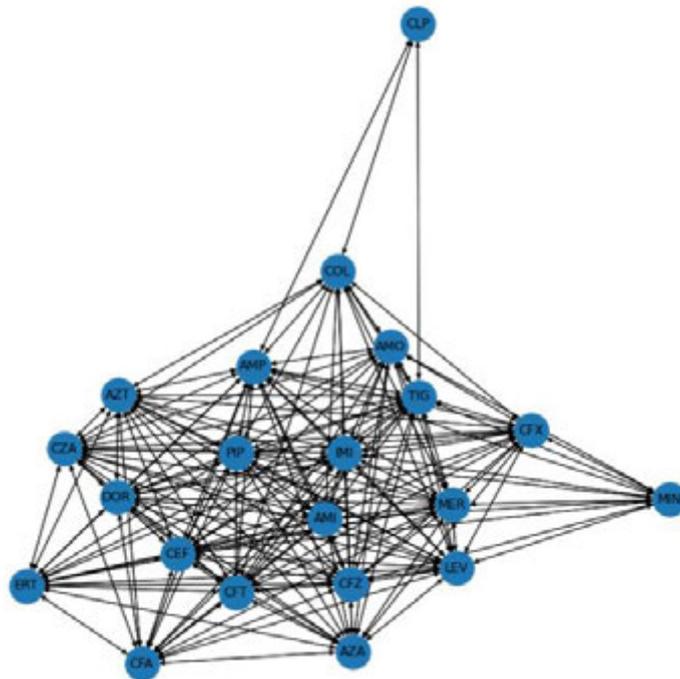


Ilustración 26. Grafo de resistencias colaterales para P.A. (Italia)

Fuente: Elaboración propia

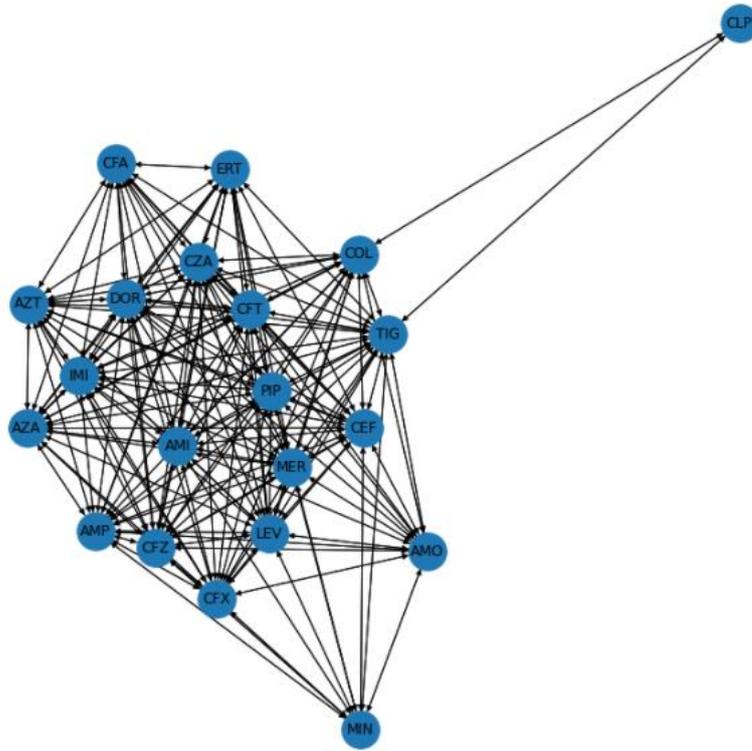


Ilustración 27. Grafo de resistencias colaterales para P.A. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

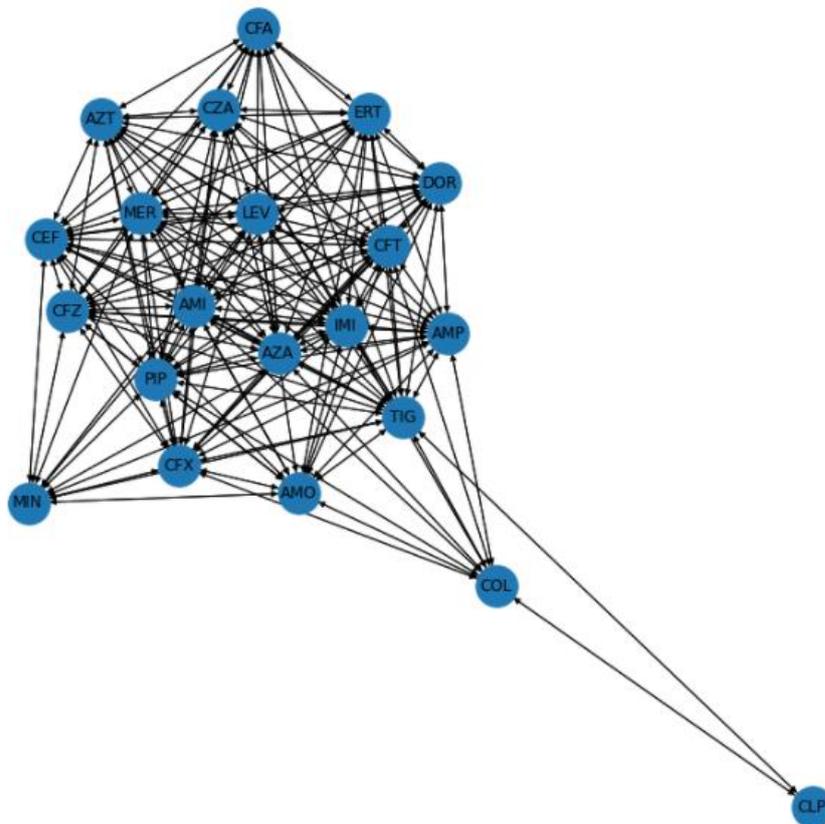


Ilustración 28. Grafo de resistencias colaterales para P.A. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

- KLEBSIELLA PNEUMONIAE:

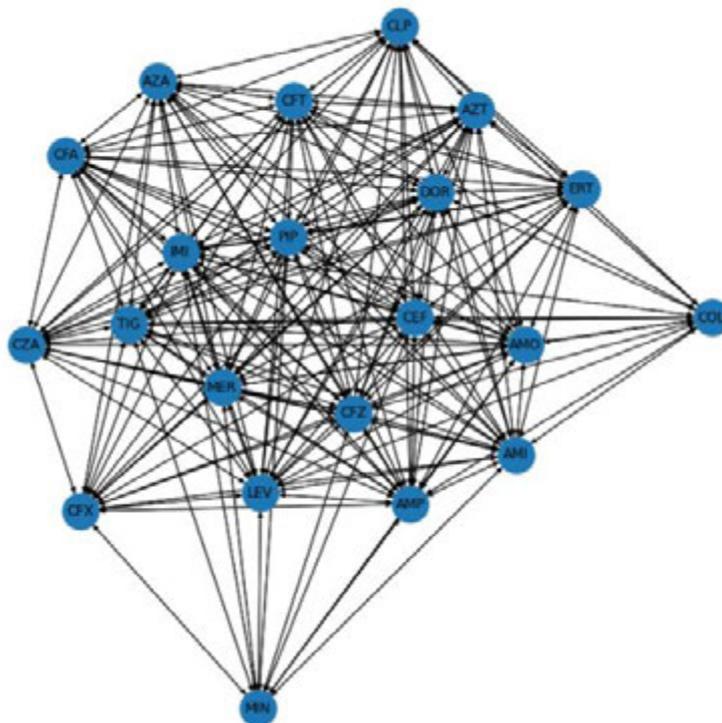


Ilustración 29. Grafo de resistencias colaterales para K.P. (EEUU)

Fuente: Elaboración propia

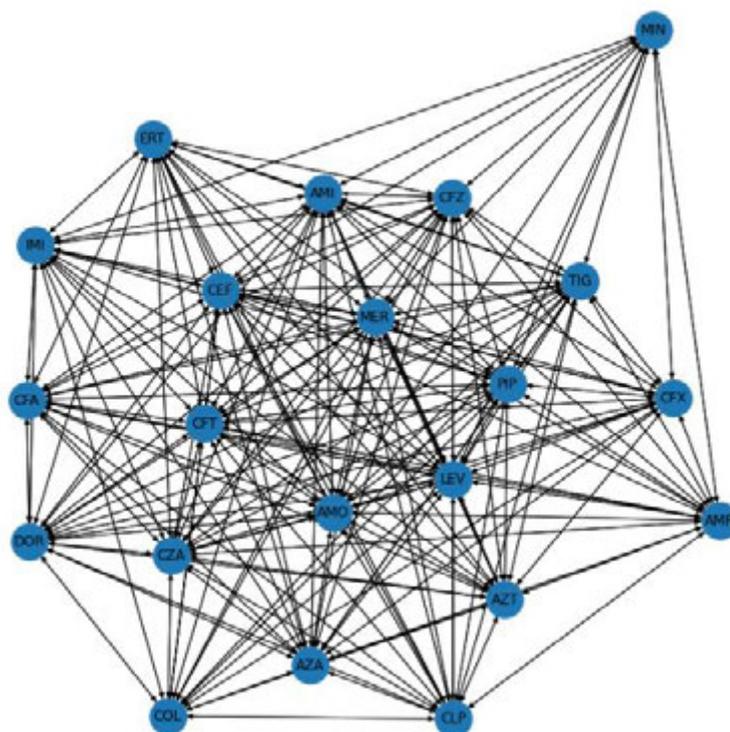


Ilustración 30. Grafo de resistencias colaterales para K.P. (España)

Fuente: Elaboración propia

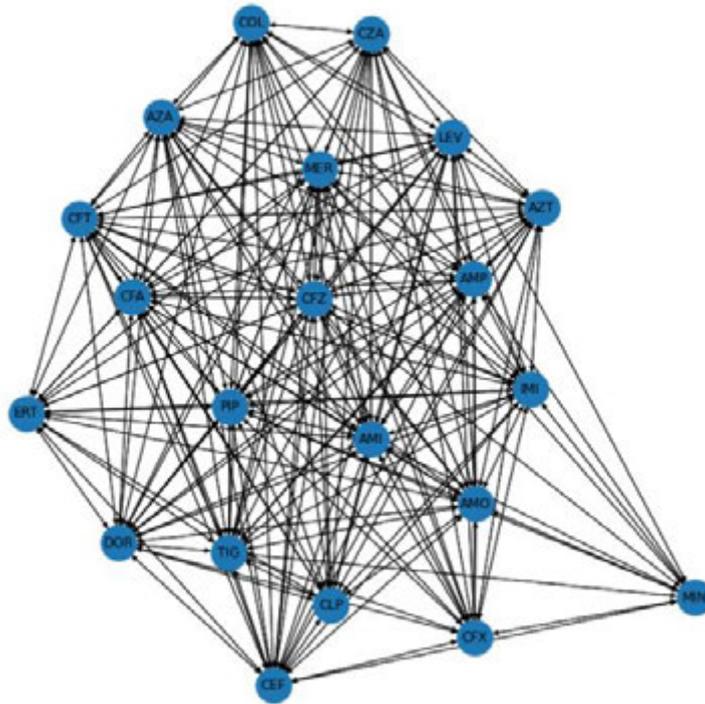


Ilustración 31. Grafo de resistencias colaterales para K.P. (Italia)

Fuente: Elaboración propia

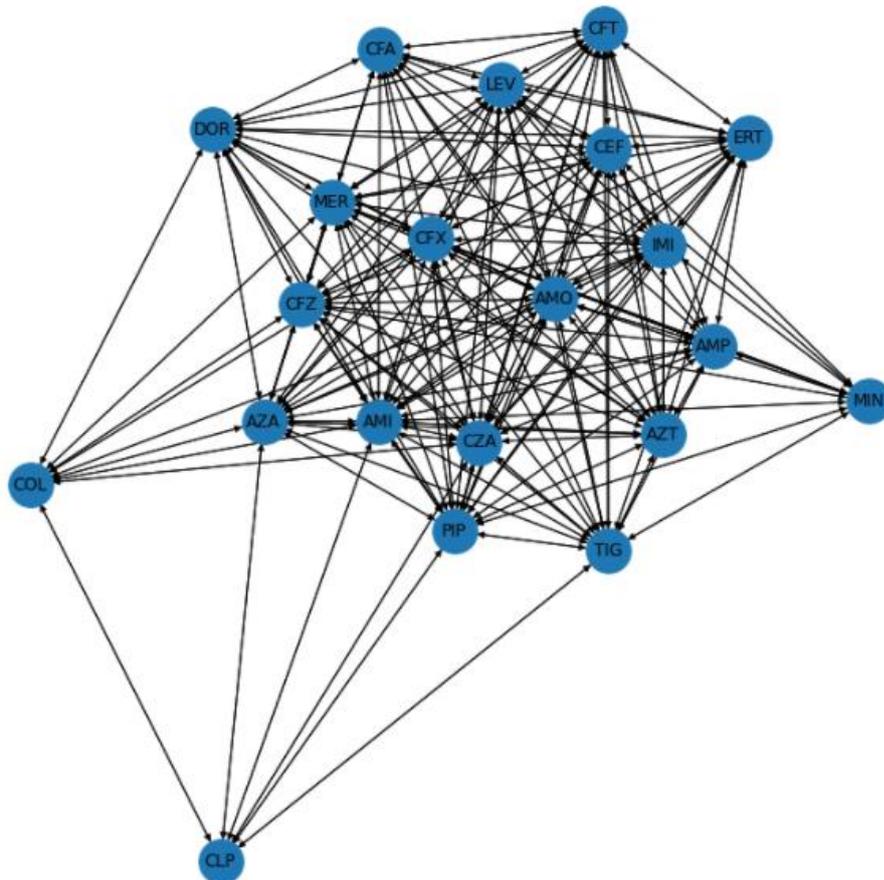


Ilustración 32. Grafo de resistencias colaterales para K.P. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

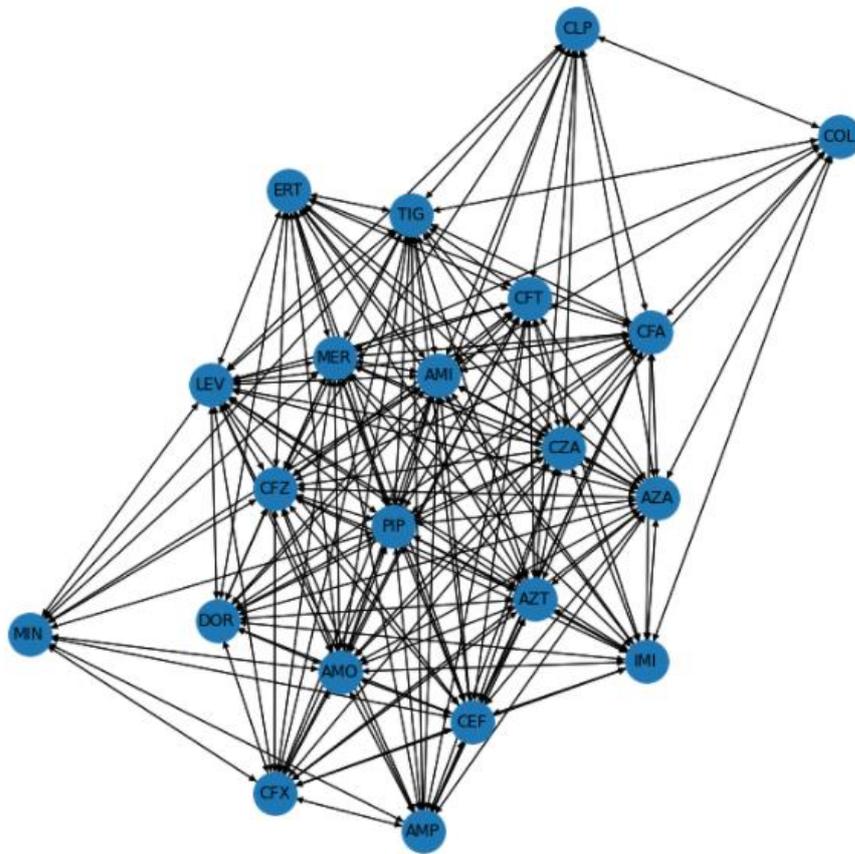


Ilustración 33. Grafo de resistencias colaterales para K.P. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

B. Sensibilidades colaterales

- STAPHYLOCOCCUS AUREUS:

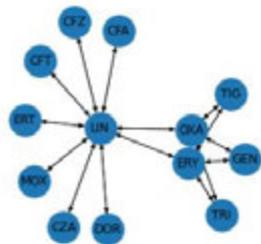


Ilustración 34. Grafo de sensibilidades colaterales para S.A. (EEUU)

Fuente: Elaboración propia

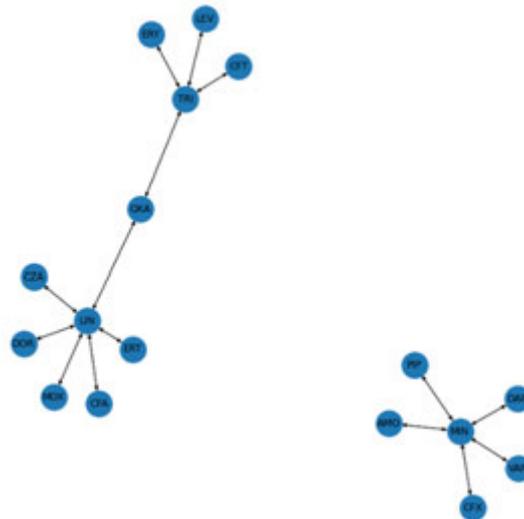


Ilustración 35. Grafo de sensibilidades colaterales para S.A. (España)

Fuente: Elaboración propia

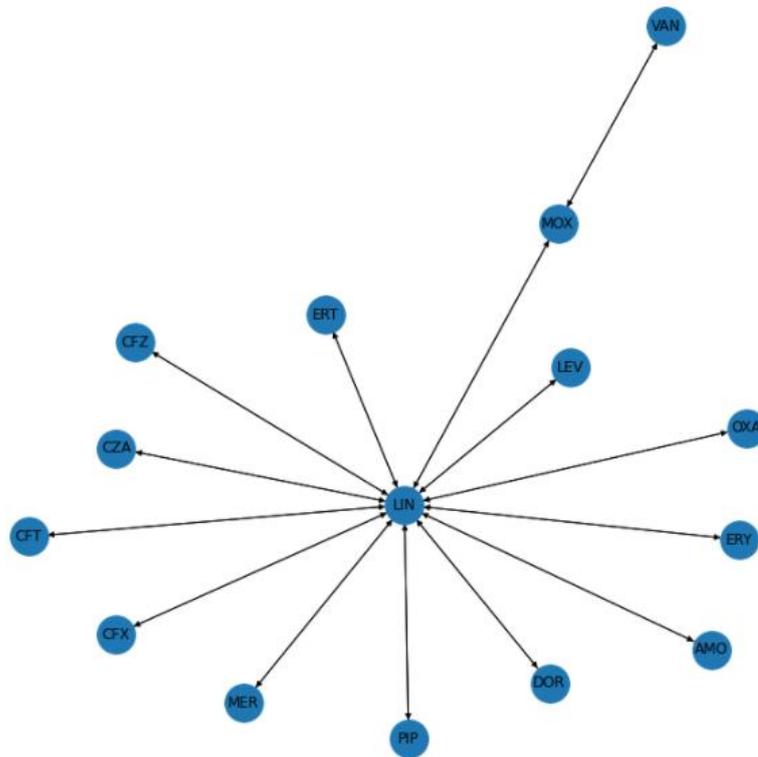


Ilustración 36. Grafo de sensibilidades colaterales para S.A. (Italia)

Fuente: Elaboración propia

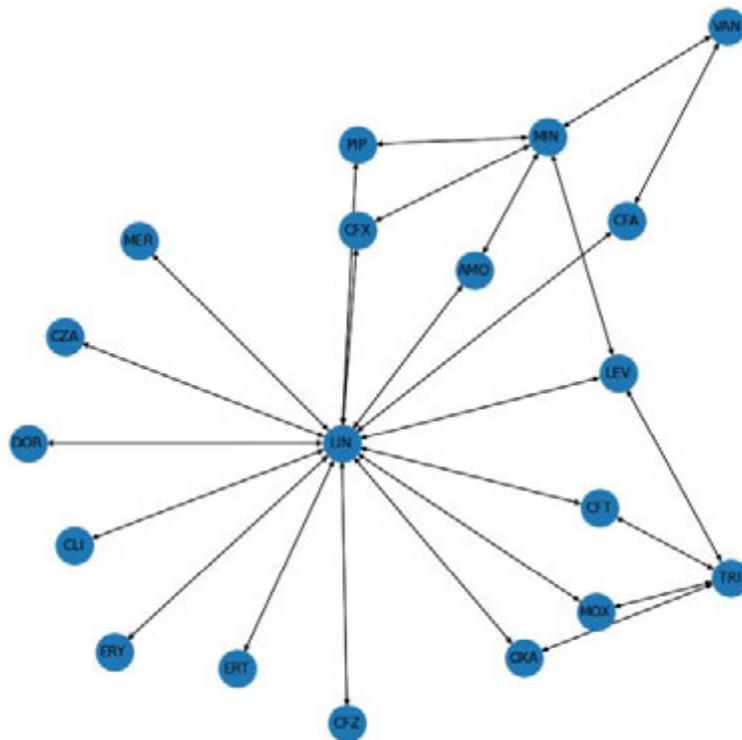


Ilustración 37. Grafo de sensibilidades colaterales para S.A. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

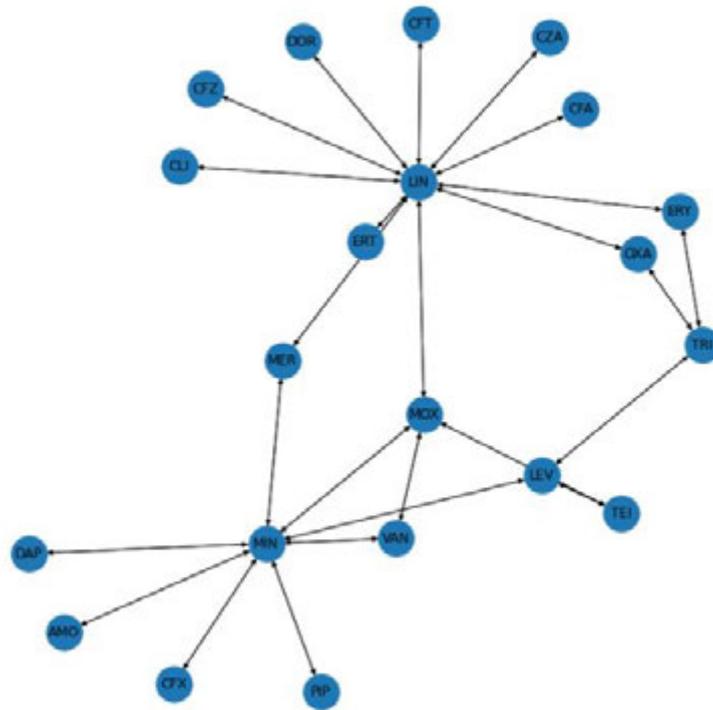


Ilustración 38. Grafo de sensibilidades colaterales para S.A. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

- ESCHERICHIA COLI:

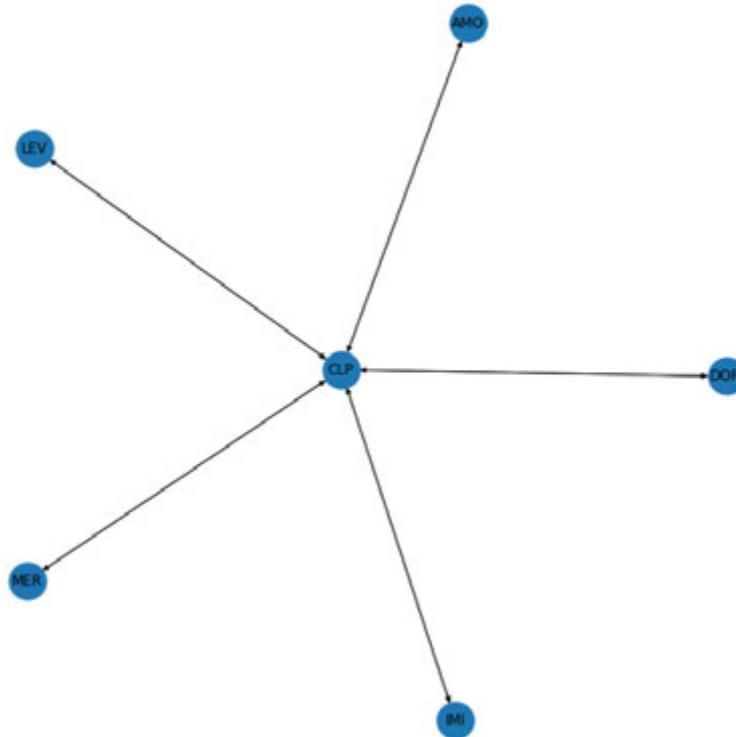


Ilustración 39. Grafo de sensibilidades colaterales para E.C. (EEUU)

Fuente: Elaboración propia

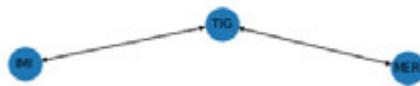


Ilustración 40. Grafo de sensibilidades colaterales para E.C. (España)

Fuente: Elaboración propia

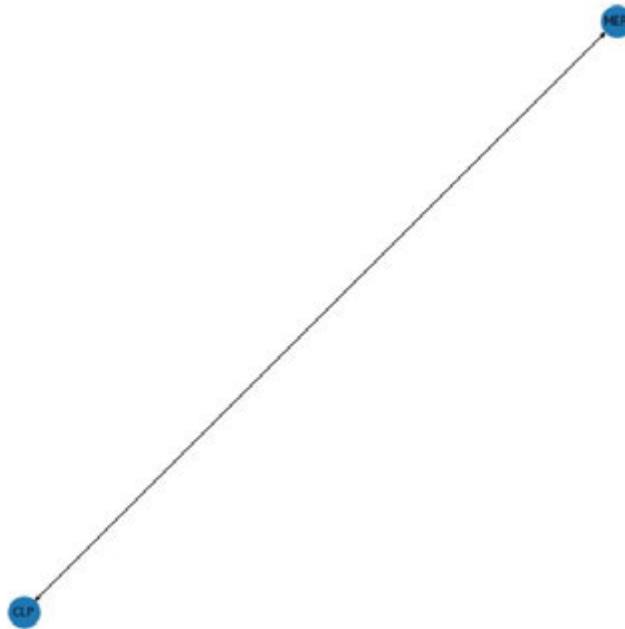


Ilustración 41. Grafo de sensibilidades colaterales para E.C. (Italia)

Fuente: Elaboración propia

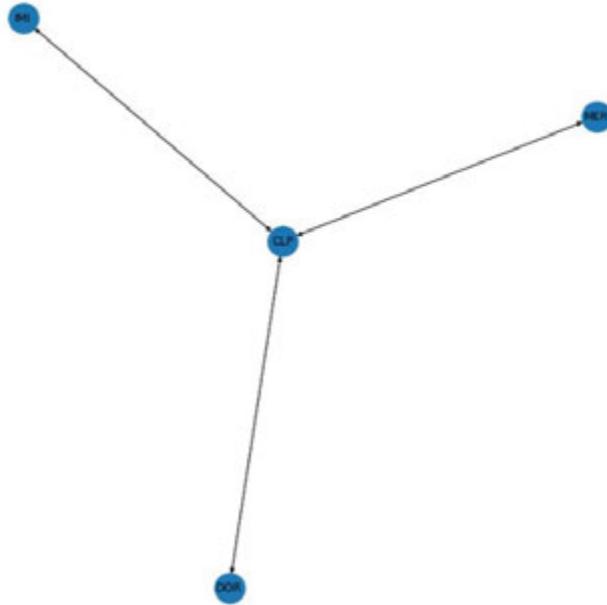


Ilustración 42. Grafo de sensibilidades colaterales para E.C. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

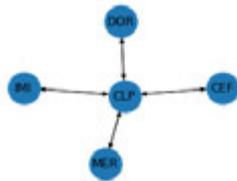


Ilustración 43. Grafo de sensibilidades colaterales para E.C. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

- PSEUDOMONAS AERUGINOSA:

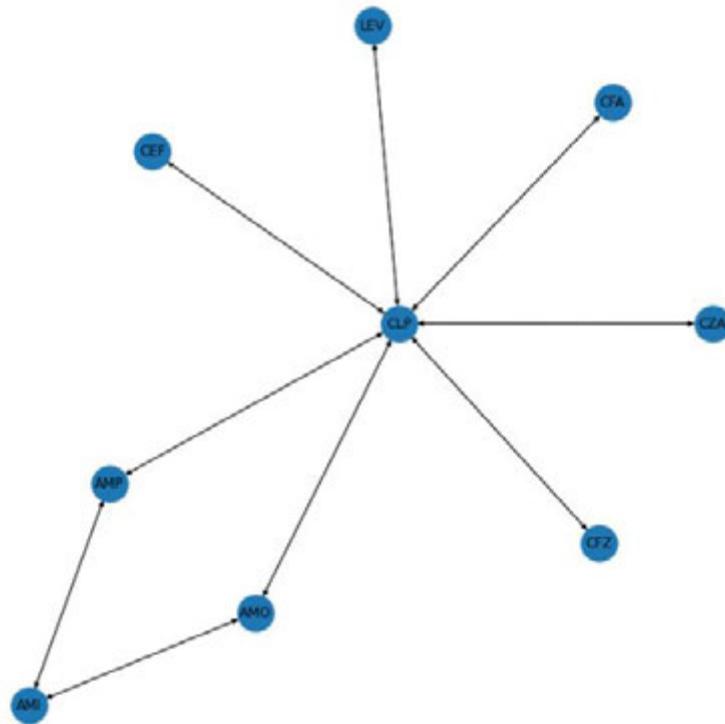


Ilustración 44. Grafo de sensibilidades colaterales para P.A. (España)

Fuente: Elaboración propia

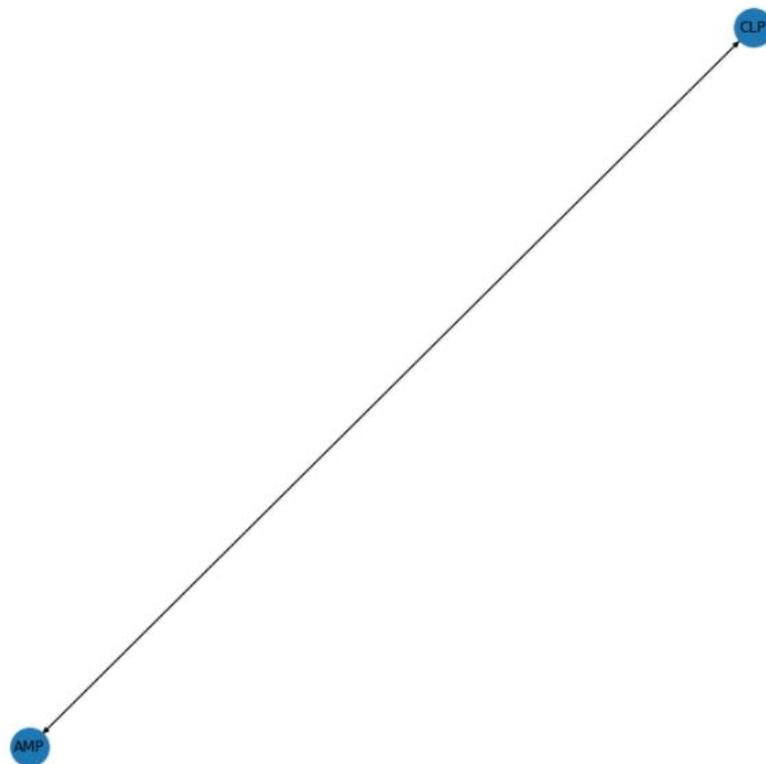


Ilustración 45. Grafo de sensibilidades colaterales para P.A. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

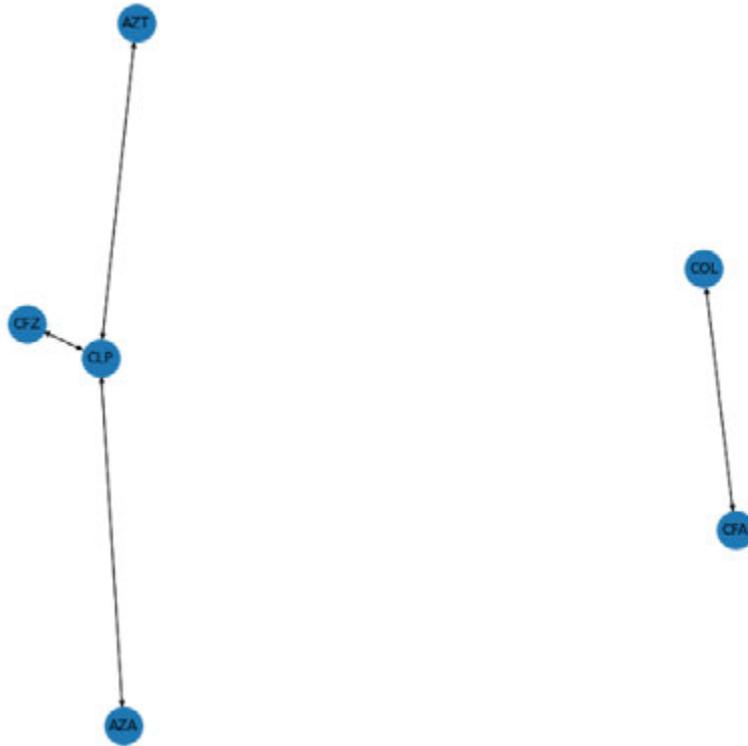


Ilustración 46. Grafo de sensibilidades colaterales para P.A. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

- KLEBSIELLA PNEUMONIAE:

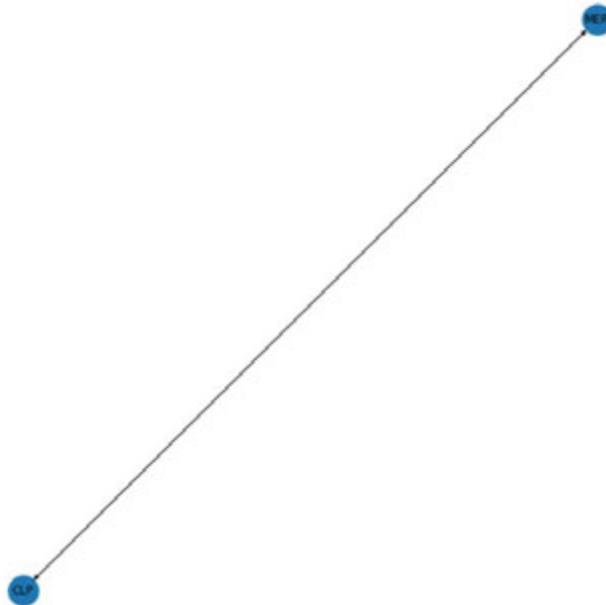


Ilustración 47. Grafo de sensibilidades colaterales para K.P. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

II. Mapas de calor

A. Representación de las pendientes

- STAPHYLOCOCCUS AUREUS:

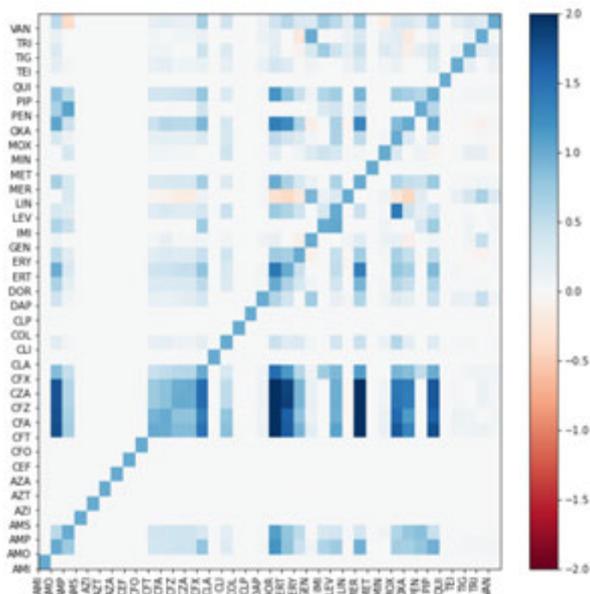


Ilustración 48. Mapa de calor de pendientes para S.A. (EEUU)

Fuente: Elaboración propia

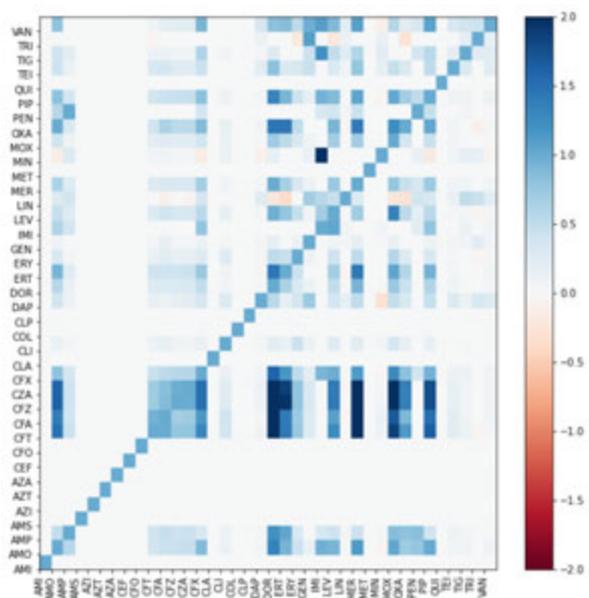


Ilustración 49. Mapa de calor de pendientes para S.A. (España)

Fuente: Elaboración propia

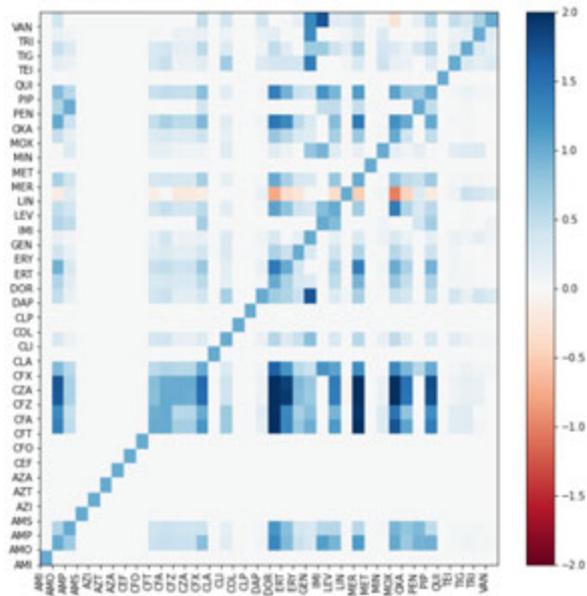


Ilustración 50. Mapa de calor de pendientes para S.A. (Italia)

Fuente: Elaboración propia

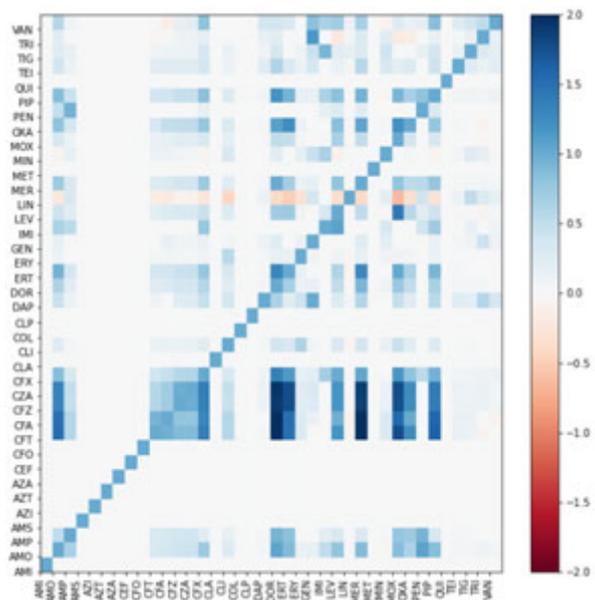


Ilustración 51. Mapa de calor de pendientes para S.A. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

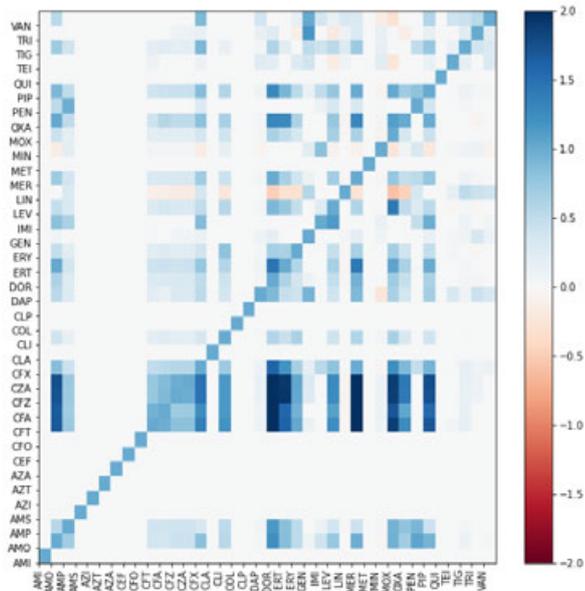


Ilustración 52. Mapa de calor de pendientes para S.A. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

- **ESCHERICHIA COLI:**

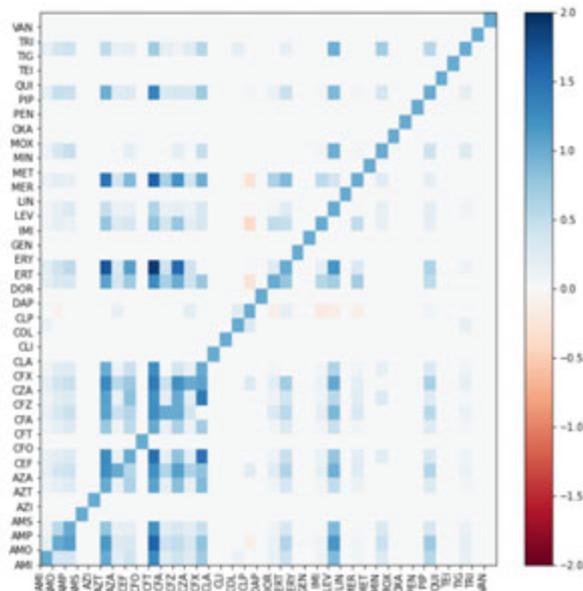


Ilustración 53. Mapa de calor de pendientes para E.C. (EEUU)

Fuente: Elaboración propia

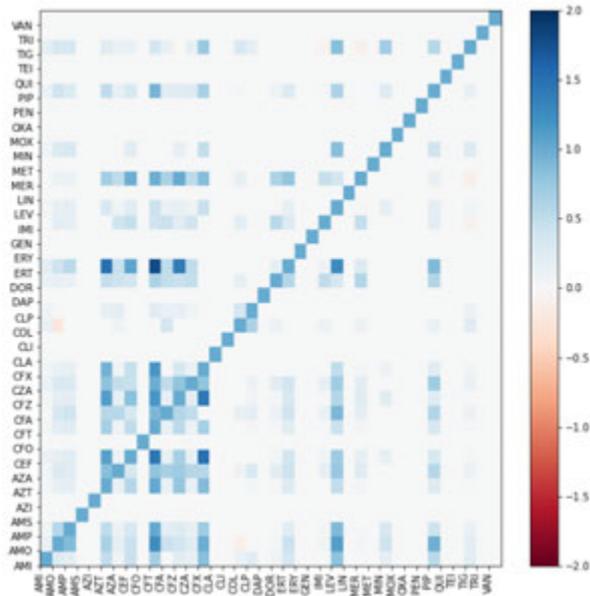


Ilustración 54. Mapa de calor de pendientes para E.C. (España)

Fuente: Elaboración propia

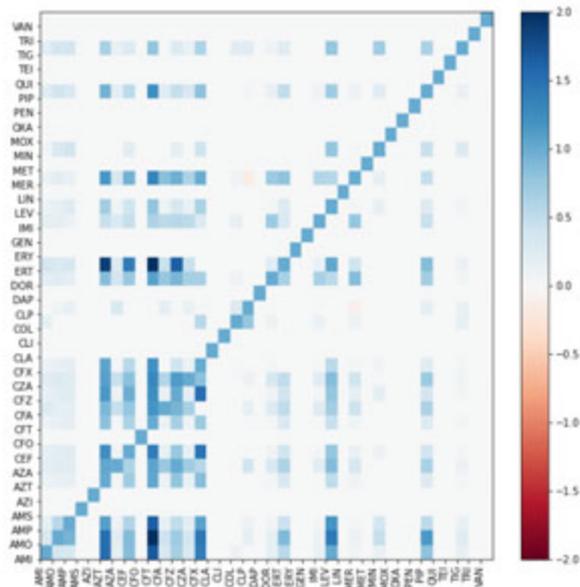


Ilustración 55. Mapa de calor de pendientes para E.C. (Italia)

Fuente: Elaboración propia

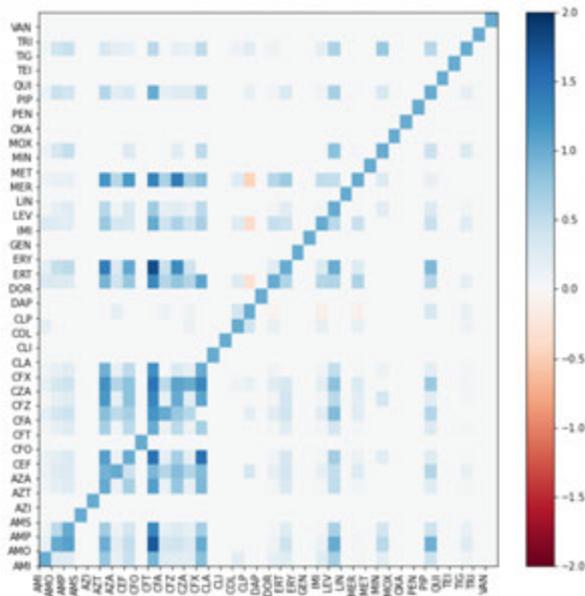


Ilustración 56 Mapa de calor de pendientes para E.C. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

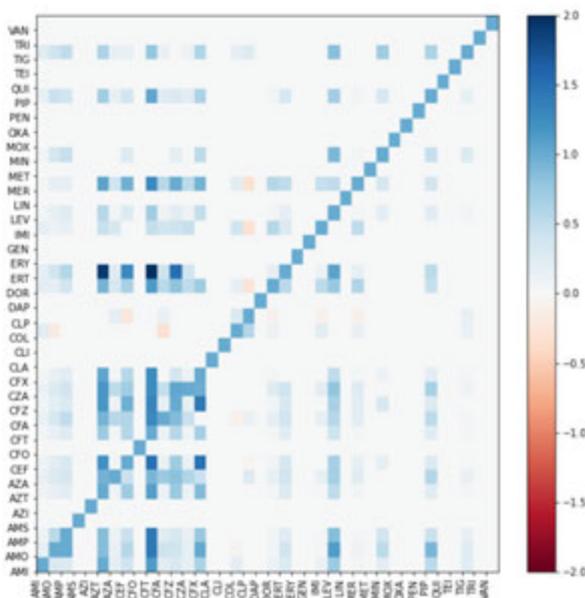


Ilustración 57 Mapa de calor de pendientes para E.C. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

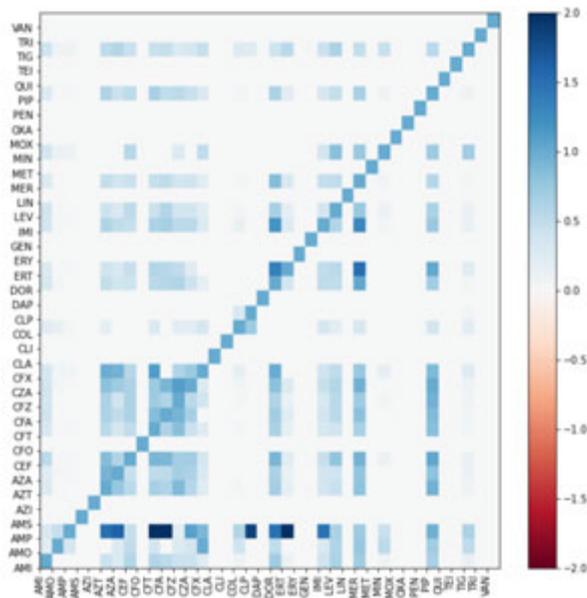


Ilustración 60. Mapa de calor de pendientes para P.A. (Italia)

Fuente: Elaboración propia

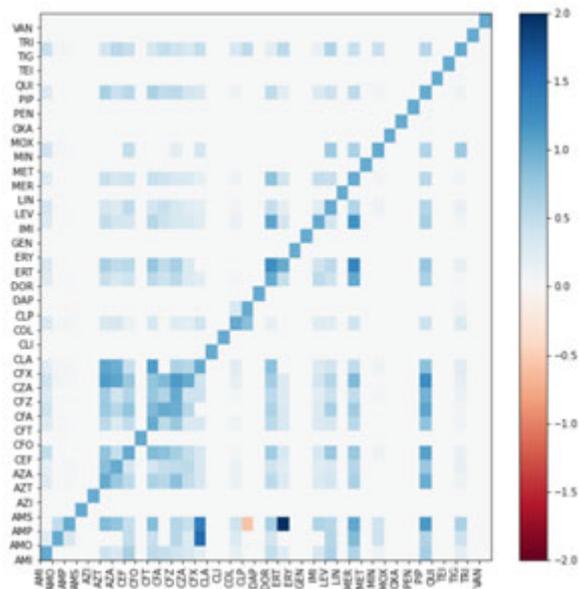


Ilustración 61. Mapa de calor de pendientes para P.A. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

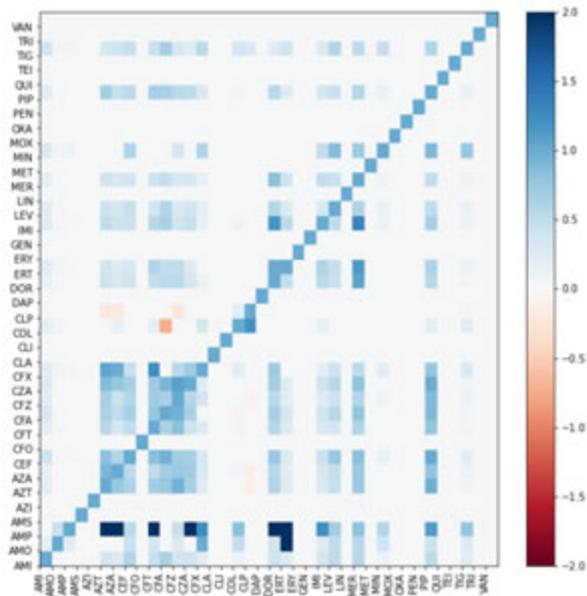


Ilustración 62. Mapa de calor de pendientes para P.A. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

- KLEBSIELLA PNEUMONIAE:

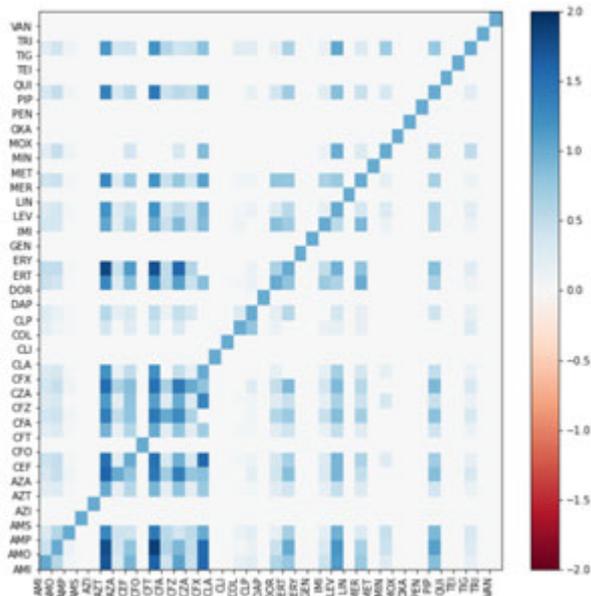


Ilustración 63. Mapa de calor de pendientes para K.P. (EEUU)

Fuente: Elaboración propia

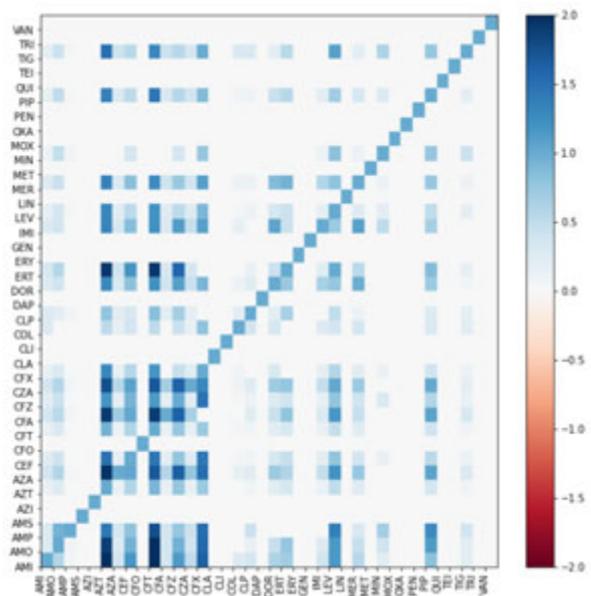


Ilustración 64. Mapa de calor de pendientes para K.P. (España)

Fuente: Elaboración propia

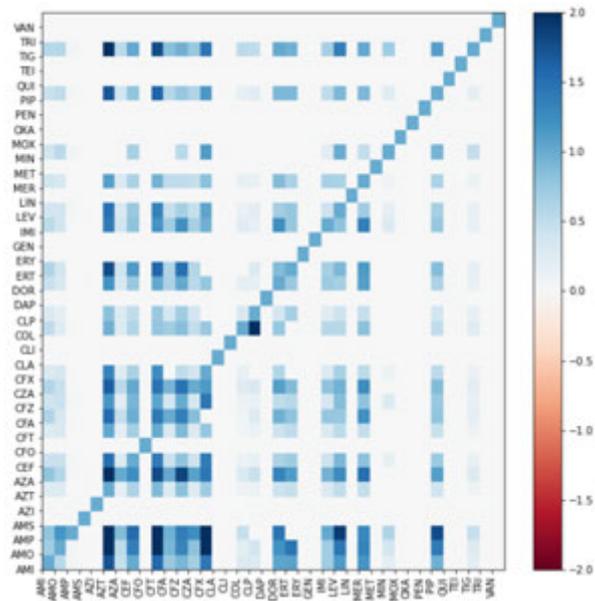


Ilustración 65. Mapa de calor de pendientes para K.P. (Italia)

Fuente: Elaboración propia

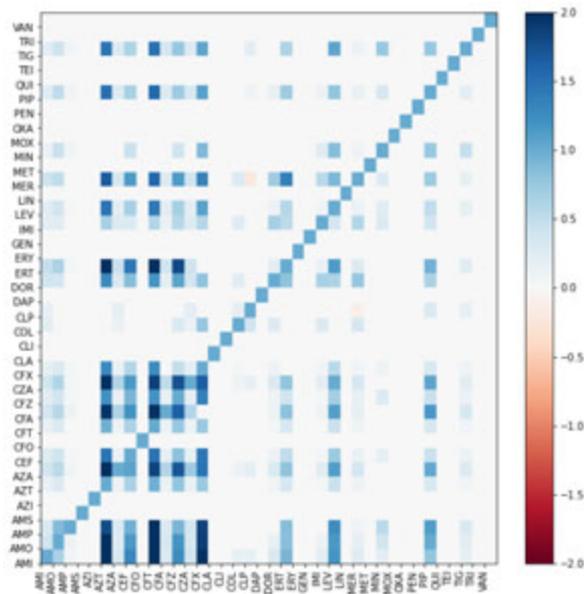


Ilustración 66. Mapa de calor de pendientes para K.P. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

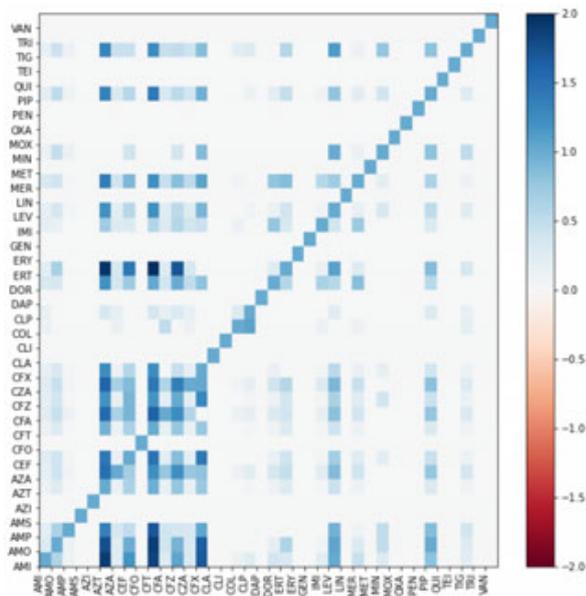


Ilustración 67. Mapa de calor de pendientes para K.P. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

B. Representación de las correlaciones

- STAPHYLOCOCCUS AUREUS:

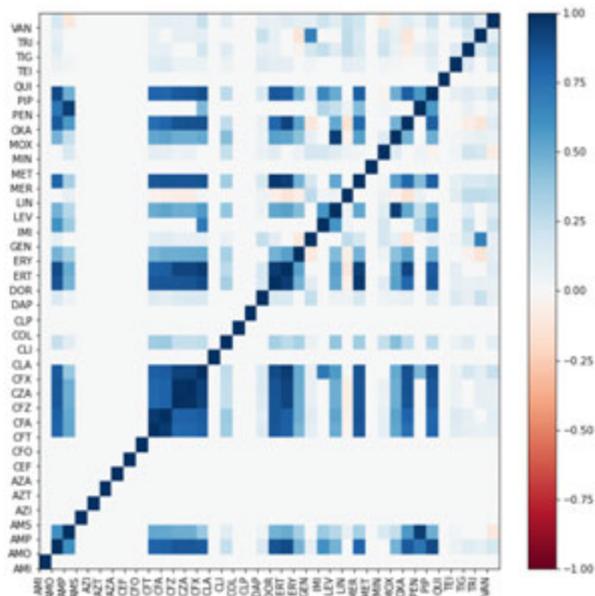


Ilustración 68. Mapa de calor de correlaciones para S.A. (EEUU)

Fuente: Elaboración propia

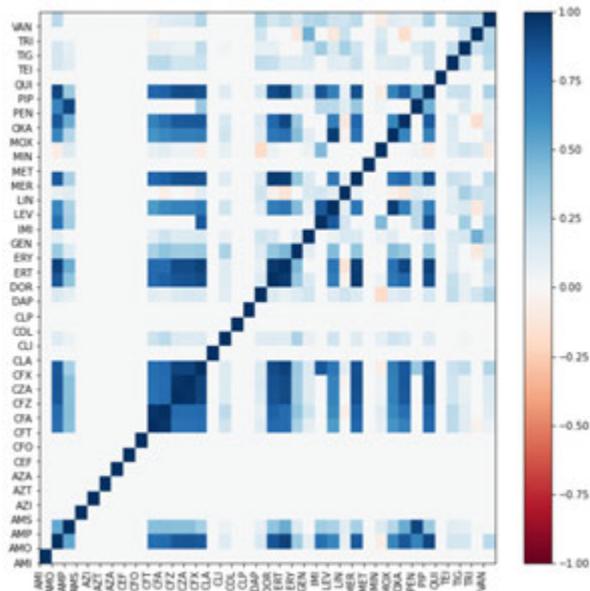


Ilustración 69. Mapa de calor de correlaciones para S.A. (España)

Fuente: Elaboración propia

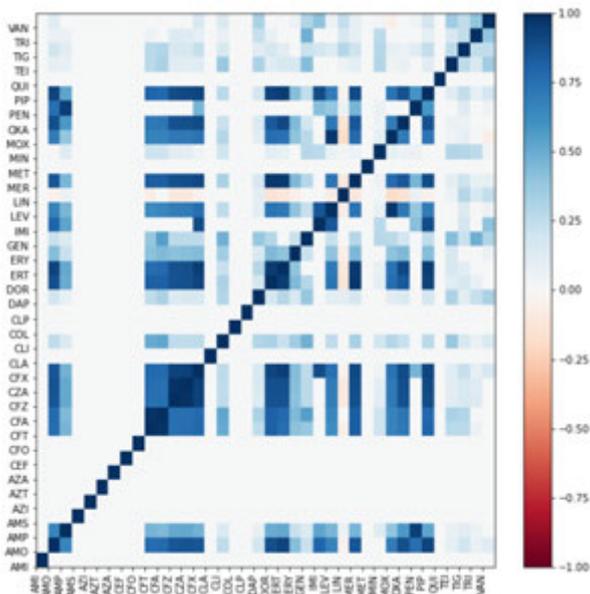


Ilustración 70. Mapa de calor de correlaciones para S.A. (Italia)

Fuente: Elaboración propia

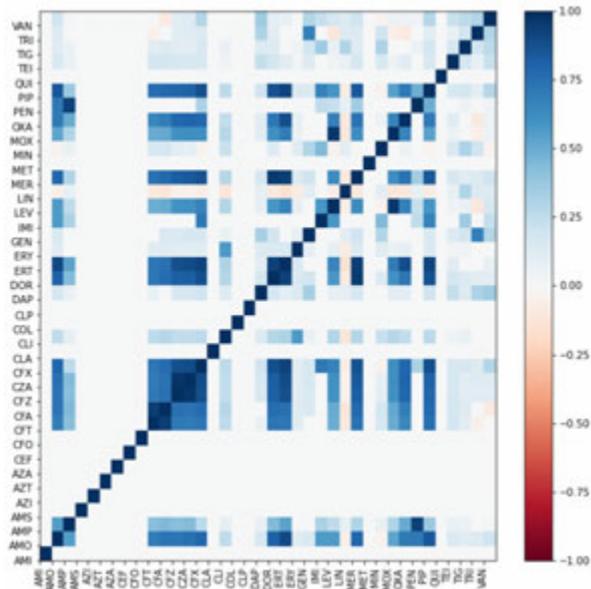


Ilustración 71. Mapa de calor de correlaciones para S.A. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

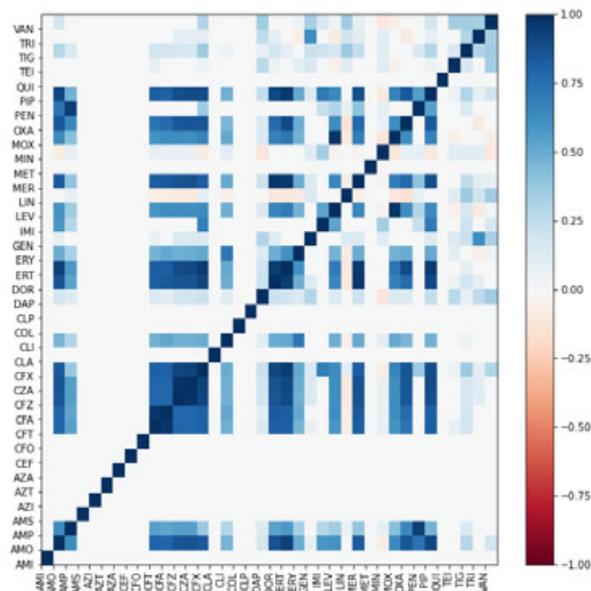


Ilustración 72. Mapa de calor de correlaciones para S.A. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

- ESCHERICHIA COLI:

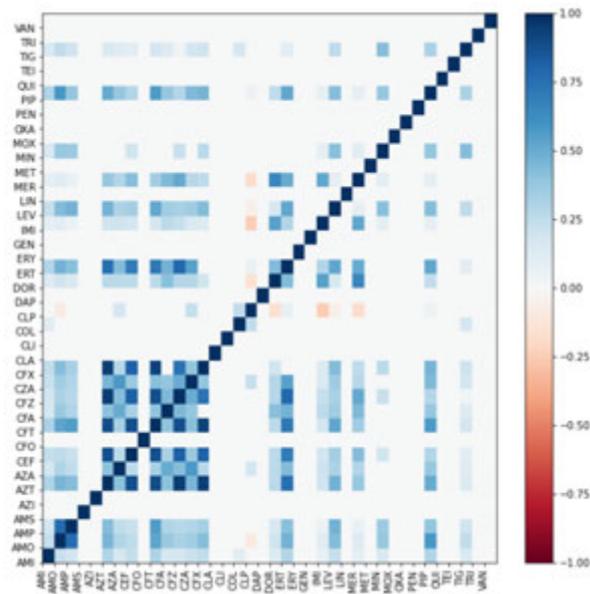


Ilustración 73. Mapa de calor de correlaciones para E.C. (EEUU)

Fuente: Elaboración propia

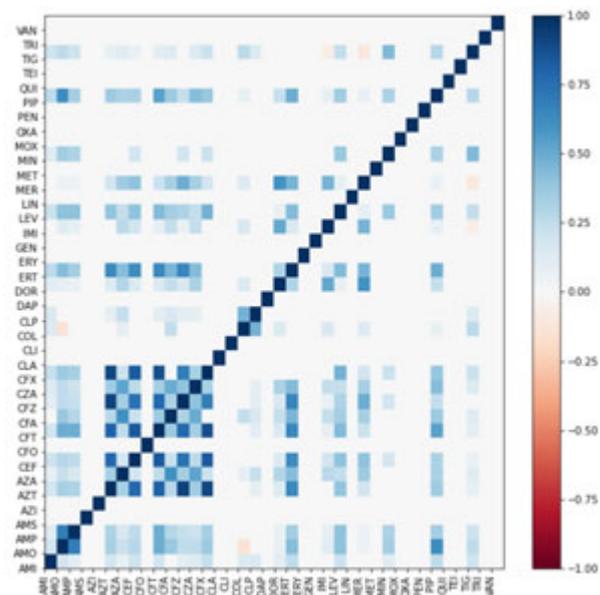


Ilustración 74. Mapa de calor de correlaciones para E.C. (España)

Fuente: Elaboración propia

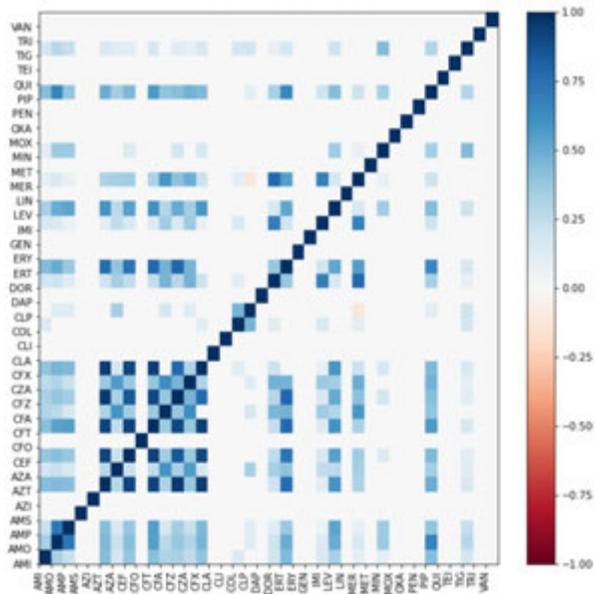


Ilustración 75. Mapa de calor de correlaciones para E.C. (Italia)

Fuente: Elaboración propia

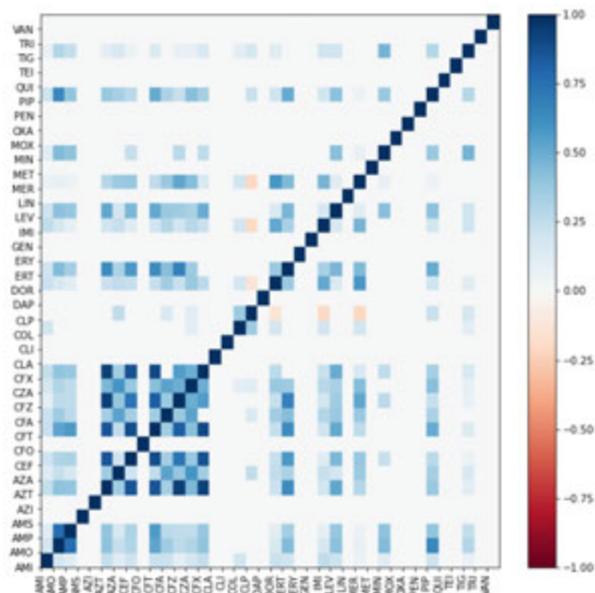


Ilustración 76. Mapa de calor de correlaciones para E.C. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

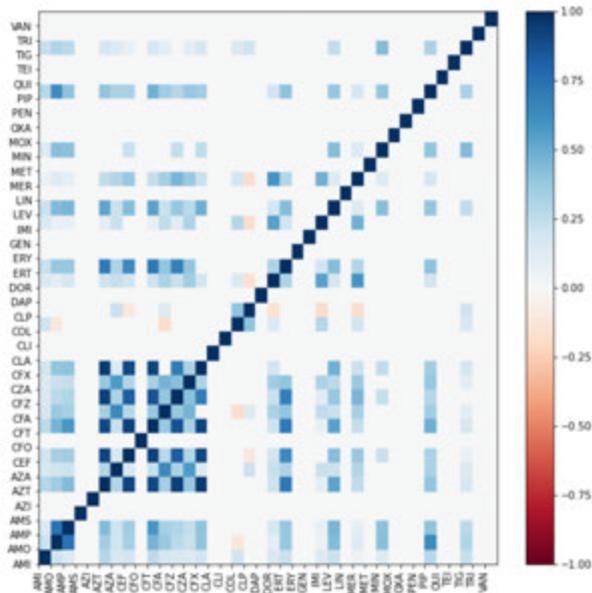


Ilustración 77. Mapa de calor de correlaciones para E.C. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

- PSEUDOMONAS AERUGINOSA:

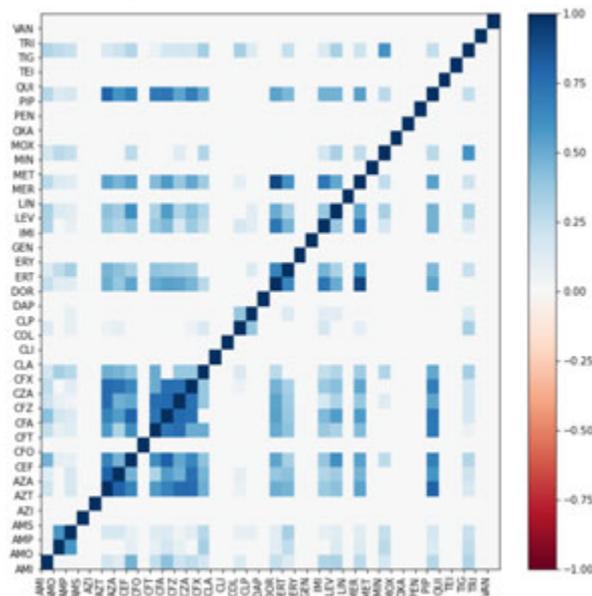


Ilustración 78. Mapa de calor de correlaciones para P.A. (EEUU)

Fuente: Elaboración propia

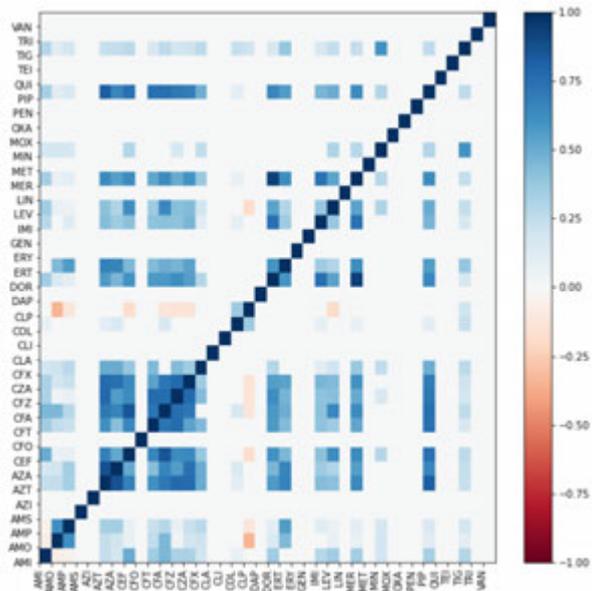


Ilustración 79. Mapa de calor de correlaciones para P.A. (España)

Fuente: Elaboración propia

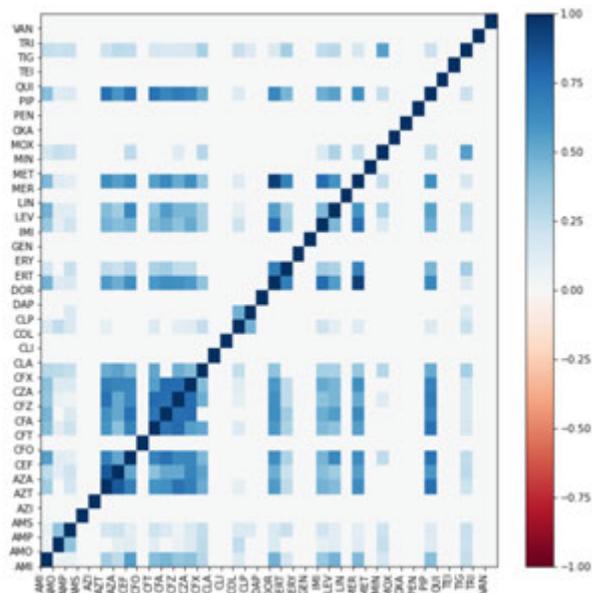


Ilustración 80. Mapa de calor de correlaciones para P.A. (Italia)

Fuente: Elaboración propia

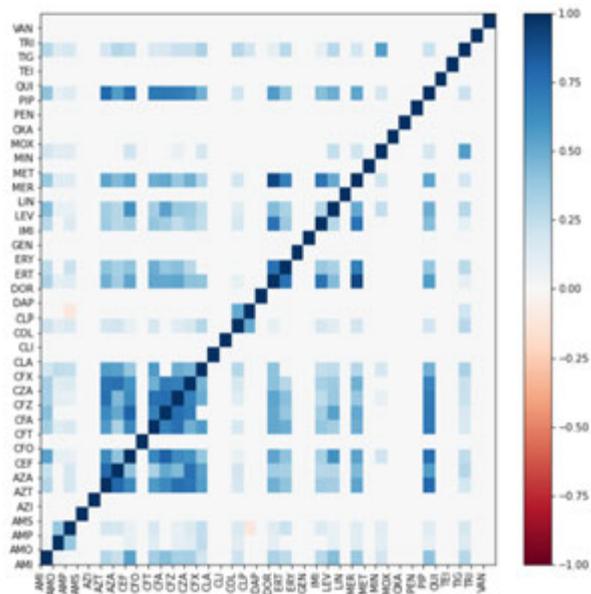


Ilustración 81. Mapa de calor de correlaciones para P.A. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

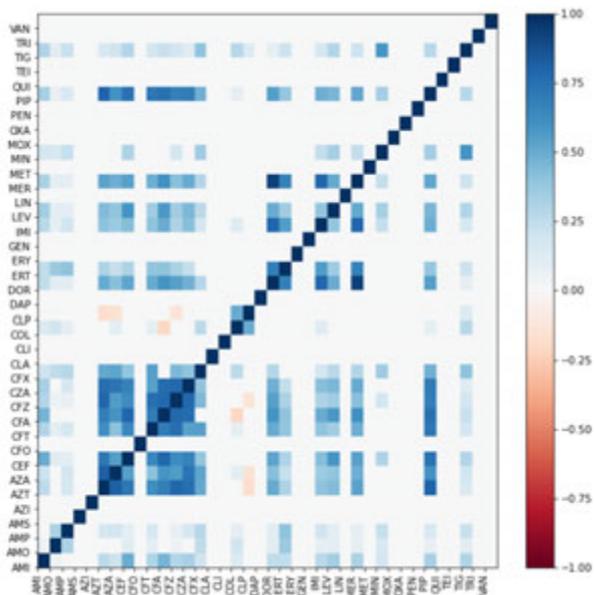


Ilustración 82. Mapa de calor de correlaciones para P.A. (Alemania)

Fuente: Elaboración propia

- KLEBSIELLA PNEUMONIAE:

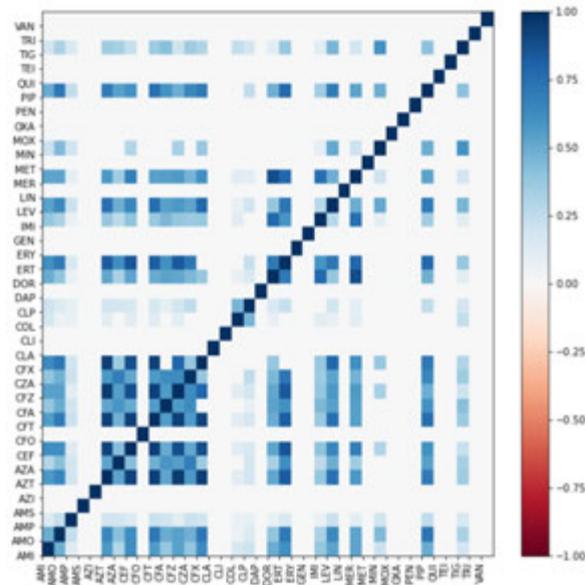


Ilustración 83. Mapa de calor de correlaciones para K.P. (EEUU)

Fuente: Elaboración propia

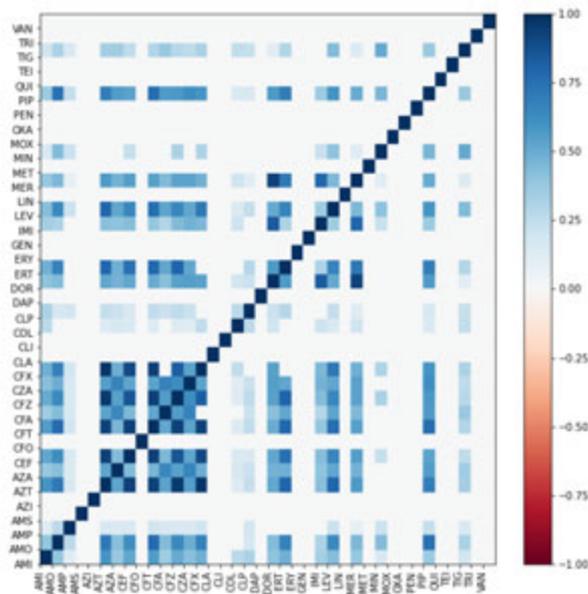


Ilustración 84. Mapa de calor de correlaciones para K.P. (España)

Fuente: Elaboración propia

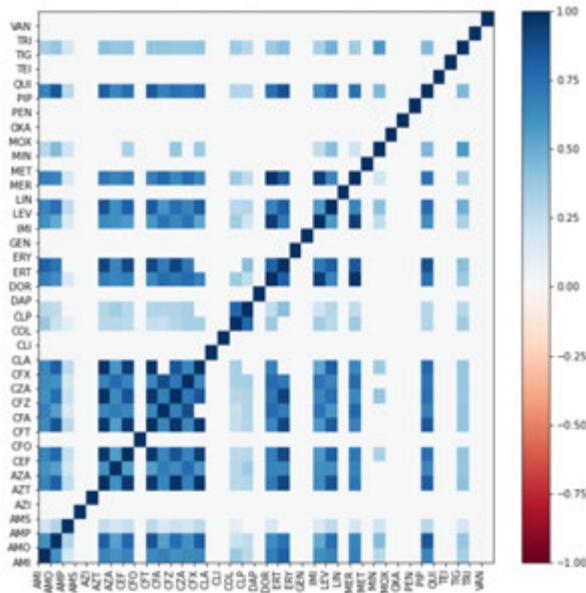


Ilustración 85. Mapa de calor de correlaciones para K.P. (Italia)

Fuente: Elaboración propia

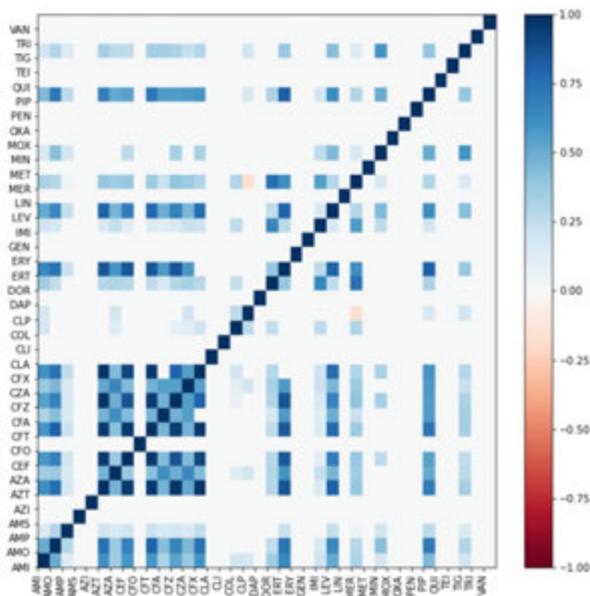


Ilustración 86. Mapa de calor de correlaciones para K.P. (Francia)

Fuente: Elaboración propia

Anexo final

DECLARACION DE ORIGINALIDAD

Yo, Nuria Martínez López declaro que el TFG "**Patrones de resistencias cruzadas a antibióticos**" es totalmente original mío, que no ha sido presentado en ninguna otra universidad como TFG y que todas las fuentes que han sido utilizadas han sido adecuadamente citadas y aparecen en las referencias bibliográficas.

Colmenarejo, a 7 de Septiembre de 2021

Firma: 