

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CIENCIAS ÓMICAS Y MEDICINA DE PRECISIÓN APLICADAS A LA IDENTIFICACIÓN  
BACTERIANA

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades en Microbiología para optar al grado y título de Especialista en Bacteriología Médica

KAROL CASTRO CASTRILLO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2024

## **DEDICATORIA**

A Ronald, por su amor, apoyo y comprensión durante los momentos más estresantes de mi carrera académica. Este trabajo es también su logro.

A mis hijos Ferhen y Samuel, su paciencia y su motivación han sido la fuerza impulsora detrás de cada paso que he dado en esta larga travesía.

## **AGRADECIMIENTO**

A los miembros de mi comité asesor, por su sabiduría, paciencia y dedicación incansable.

Su dedicación y compromiso son invaluableles.

A los colegas que en algún momento decidieron compartir generosamente sus conocimientos conmigo.

Al Dr. Marco Luis Herrera Hidalgo y al Dr. Gabriel Muñoz Cernadas que me alentaron cuando decidí iniciar la especialidad.

A mis compañeros del Área de Salud de Osa y UvitaLab.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Bacteriología Médica.

---

MSc. Elvira Segura Retana  
Tutora

---

PhD. José Molina Mora  
Lector

---

PhD. César Rodríguez Sánchez  
Lector

---

Karol Vanessa Castro Castrillo  
Sustentante

## TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA .....	ii
AGRADECIMIENTO .....	iii
HOJA DE APROBACIÓN .....	iv
TABLA DE CONTENIDO .....	v
RESUMEN .....	vii
ABSTRACT .....	viii
LISTA DE TABLAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xi
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES .....	3
JUSTIFICACIÓN .....	10
OBJETIVO GENERAL.....	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	12
TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	13
METODOLOGÍA.....	13
CAPÍTULO 1. DESCRIPCIÓN DE LAS PRINCIPALES ESTRATEGIAS DE CIENCIAS ÓMICAS CON ÉNFASIS EN EL DISEÑO DE NUEVOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO .....	14
GENÓMICA.....	18
TRANSCRIPTÓMICA.....	20
PROTEÓMICA .....	22
METABOLÓMICA.....	25
EPIGENÓMICA .....	27
METAGENÓMICA .....	28
FARMACOGENÓMICA .....	30
CITÓMICA.....	32
NUTRIGENÓMICA .....	34
CAPÍTULO 2. CARACTERIZACIÓN DE LOS ASPECTOS GENERALES ASOCIADOS A LA MEDICINA DE PRECISIÓN Y SUS DIFERENTES ÁREAS DE APLICACIÓN CON ÉNFASIS EN BACTERIOLOGÍA MÉDICA.....	36
MEDICINA DE PRECISIÓN: UN PROCESO DINÁMICO .....	37
FENOTIPADO PROFUNDO .....	39

Ruta 1: Preprocesamiento y Minería de datos .....	39
Ruta 2: Modelos pronósticos y diagnósticos. ....	40
Ruta 3: Predicción de la respuesta al tratamiento. ....	41
Ruta 4: Biomarcadores y gravedad de la enfermedad.....	42
DIARREA ASOCIADA A CLOSTRIDIODES DIFFICILE .....	42
NEUMONÍA .....	43
SEPSIS.....	44
SARS-CoV-2.....	45
TUBERCULOSIS .....	45
LA MEDICINA DE PRECISIÓN DESDE UNA PERSPECTIVA DE SALUD PÚBLICA ...	46
RETOS Y PERSPECTIVAS FUTURAS.....	51
CAPÍTULO 3. DESCRIPCIÓN DE LA INFORMACIÓN DERIVADA DE LA INTEGRACIÓN DE LAS CIENCIAS ÓMICAS A LA MEDICINA DE PRECISIÓN .....	53
PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS (PROA) .....	56
APRENDIZAJE AUTOMÁTICO PARA LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS .....	61
IMPACTO DE LA HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA EN EL DIAGNÓSTICO.....	63
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO CON UN ENFOQUE DE MEDICINA DE PRECISIÓN.	64
DOSIFICACIÓN DE PRECISIÓN INFORMADA POR MODELOS (MIPD).....	66
CONCLUSIONES .....	69
REFERENCIAS .....	72

## RESUMEN

En este trabajo se realizó una revisión de la literatura, para recopilar información sobre las aplicaciones de distintas estrategias de Ciencias Ómicas en la Medicina de Precisión; en aras de proporcionar a los profesionales de la salud una visión holística que promueva su instauración en la práctica clínica habitual.

El término *Medicina de Precisión* se ha vuelto muy popular en los últimos años, impulsado por perspectivas científicas y políticas. A pesar de su popularidad, su significado exacto sigue sin estar claro. Lo cierto es que la Medicina de Precisión surgió como una crítica a la práctica médica convencional, caracterizada por emplear métodos simplificados de categorización; en los que todos los individuos que presentan un conglomerado de síntomas reciben un tratamiento similar sin tener en cuenta el dinamismo de los sistemas integradores del cuerpo humano.

Estas falencias dieron paso a una ambición razonable, de formas más precisas de diagnóstico y tratamiento. De esta forma, el advenimiento de la Medicina de Precisión sugiere una visión centrada en el paciente cuyo objetivo es obtener la caracterización más detallada posible de las subpoblaciones; identificando singularidades genéticas y moleculares. Es por esta razón que la Medicina de Precisión se sirve de distintas herramientas basadas en Ciencias Ómicas para la ejecución de pruebas microbiológicas rápidas (en comparación con las técnicas estándar para la identificación de microorganismos) pues en combinación con prácticas como los Programas de Administración de Antimicrobianos (PROA) han demostrado la optimización de los resultados clínicos y económicos, incluida la disminución de la estancia hospitalaria, de los índices de morbilidad y de los costos de atención médica.

En consonancia, una sección de esta tesis describe el surgimiento de antibióticos de precisión y el uso de técnicas como la monitorización terapéutica de fármacos, como alternativas para el abordaje de las infecciones sin dañar los microbiomas ni propiciar la resistencia a los antimicrobianos. Aunque el panorama es alentador; estos enfoques aún están en una etapa incipiente. Es imperativo la realización de investigaciones más exhaustivas pues existen desafíos notables y es fundamental abordar los retos que subyacen a la innovación.

## ABSTRACT

In this work, a review of the literature was carried out to gather information on the applications of different strategies of Omic Sciences in Precision Medicine, in order to provide health professionals with a holistic vision that promotes their implementation in routine clinical practice.

The term Precision Medicine has become very popular in recent years, driven by scientific and political perspectives. Despite its popularity, its exact meaning remains unclear. What is certain is that Precision Medicine emerged as a critique of conventional medical practice, characterized by employing simplified methods of categorization; in which all individuals presenting with a conglomerate of symptoms receive similar treatment without taking into account the dynamism of the integrative systems of the human body.

These shortcomings gave way to a reasonable ambition for more precise forms of diagnosis and treatment. Thus, the advent of Precision Medicine suggests a patient-centered vision aimed at obtaining the most detailed characterization of subpopulations; identifying genetic and molecular singularities. It is for this reason that Precision Medicine makes use of different tools based on Omic Sciences for the execution of rapid microbiological tests (compared to standard techniques for the identification of microorganisms) because in combination with practices such as Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) they have demonstrated the optimization of clinical and economic outcomes, including the reduction of hospital stay, morbidity and mortality rates and health care costs.

Accordingly, a section of this thesis describes the emergence of precision antibiotics and the use of techniques such as therapeutic drug monitoring as alternatives for addressing infections without damaging microbiomes or promoting antimicrobial resistance. Although the outlook is encouraging, these approaches are still at an early stage. Further research is imperative as there are notable challenges and it is critical to address the challenges underlying the innovation.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Biomarcadores farmacogenómicos en el etiquetado de antibióticos.....	47
--	----

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Lista de patógenos prioritarios según la OMS.....	4
Figura 2. Modificación del proceso bioinformático estándar de la investigación en Secuenciación del genoma completo (WGS) para su uso clínico.....	6
Figura 3. El dogma de la Biología Molecular y su relación con las Ciencias Ómicas .....	11
Figura 4. Proceso general de un ensamblaje metagenómico.....	26
Figura 5. El proceso de la Medicina de Precisión.....	35
Figura 6. Áreas prioritarias de investigación en farmacología antibiótica .....	46
Figura 7. Elementos centrales de los Programas de Administración de Antibióticos... ..	54
Figura 8. Inteligencia artificial para enfermedades infecciosas clínicas... ..	59
Figura 9. Comparación entre el flujo de trabajo TDM convencional y el flujo de trabajo MIPD.....	64

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AMD	Detección molecular avanzada
ARN	Ácido ribonucleico
ARNInc	ARN largo no codificante
ARNm	ARN mensajero
ARNmi	micro ARN
ARNnc	ARN no codificante
ASP	Antibiotic Stewardship Programs
BCGs	Clusters de genes biosintéticos
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
BPAD	Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
DACD	Diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i>
CCSS	Caja Costarricense de Seguro Social
CDC	Centros para el Control y Prevención de Enfermedades
CID	Coagulación intravascular diseminada
COVID	<i>Coronavirus disease</i>
CRAB	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenem
DIP	Polimorfismo de inserción/delección
EDUS	Expediente Digital Único en Salud
EHR	Electronic health record
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Hibridación fluorescente in situ
GARDP	Asociación Mundial para la Investigación y el Desarrollo de Antibióticos
G6PD	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
GWAS	Estudios de asociación del genoma completo
HMDB	Base de Datos del Metaboloma Humano
IA	Inteligencia artificial

ICB	Punto de control inmunitario
IDSA	Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América
IL	Interleucinas o Interleuquinas
ITU	Infecciones del tracto urinario
LPS	Lipopolisacárido
MALDI-TOF MS	Ionización por desorción láser asistida por matriz-espectrometría de masas de tiempo de vuelo
MBE	Medicina basada en la evidencia
ML	Machine Learning (Aprendizaje automático)
MIPD	Dosificación de precisión informada por modelo
MP	Medicina de Precisión
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
MS	Espectrometría de masas
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
NASEM	Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina
NGS	Secuenciación de próxima generación
NIH	Institutos Nacionales de Salud
NRC	Consejo Nacional de Investigación
OCDE	Organización de Cooperación y Desarrollo Económico
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
OIE	Organización Mundial de Sanidad Animal
OMS	Organización Mundial de la Salud
OMV	Vesículas de membrana externa
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PCT	Procalcitonina
PNUD	Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo
PROA	Programas de optimización del uso de antimicrobianos
PTMs	Modificaciones post-traduccionales
RAM	Resistencia antimicrobiana
RNAseq	Secuenciación del ARN

SARS-CoV-2	Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo
SMRT-seq	Secuenciación en tiempo real de una sola molécula
SNP	Polimorfismo de nucleótido único
SOP	Procedimientos operativos estándar
STR	Repeticiones cortas en tándem
TB	Tuberculosis
TDM	Monitoreo terapéutico de medicamentos
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UE	Unión Europea
VPN	Valor predictivo negativo
XDR	Extremadamente resistente a los medicamentos

## INTRODUCCIÓN

Los avances en las técnicas utilizadas en áreas como la Biología, Medicina, Química y Genética, entre otras, nos han permitido estudiar y entender mejor la complejidad de la vida desde una perspectiva molecular, lo cual es importante para satisfacer la necesidad del ser humano por entender la naturaleza del mundo en el que vive, además de tener importantes aplicaciones en la salud humana, animal y el medio ambiente (Cooper & Adams, 2023).

Con frecuencia, estas áreas se unen, creando campos multidisciplinarios como las Ciencias Ómicas; que generan gran cantidad de datos y que muestran la complejidad de los organismos vivos, haciendo necesario el surgimiento de disciplinas como la Bioinformática, para permitir el ordenamiento y análisis de datos (Reel *et al.*, 2021).

En el campo de la investigación, diversos autores concuerdan en que la característica masiva, exploratoria y descriptiva de las ómicas supone un importante cambio del Método Científico clásico (en el que primero se formulaba una hipótesis y luego se buscaban los datos que la aprobasen o la refutasen), al permitir primero obtener los datos sobre los que seguidamente se plantean teorías basadas en la evidencia generada (Quintar, 2022). Este enfoque, generalizado como investigación basada en datos (data-driven research) ha permitido catalizar la transición de una medicina basada en la casualidad a una medicina basada en los datos (Hartl *et al.*, 2021).

Desde el punto de vista clínico, estas tecnologías han permitido conocer aspectos fisiológicos y patológicos novedosos desde múltiples perspectivas. Por ejemplo, en las enfermedades infecciosas severas; el diagnóstico precoz y la administración oportuna del tratamiento adecuado marcan una diferencia crítica en las posibilidades de supervivencia del paciente (Cecconi *et al.*, 2018).

Es por esta razón que la Medicina de Precisión se sirve de distintas herramientas basadas en Ciencias Ómicas para la ejecución de pruebas microbiológicas rápidas (en comparación con las técnicas estándar para la identificación de microorganismos) pues en combinación con los Programas de Administración de Antimicrobianos (PROA) han demostrado la optimización de los resultados clínicos y económicos, incluida la duración de la estancia hospitalaria, la morbimortalidad y los costos de atención médica (Miller *et al.*, 2023).

Si bien la Medicina convencional se ha diseñado históricamente para el "paciente promedio" con un enfoque de "talla única", este nuevo punto de vista tiene en cuenta las diferencias individuales del paciente. De esta forma, el advenimiento de la Medicina de Precisión ha revolucionado el enfoque de la investigación, sugiriendo una visión centrada en el paciente cuyo objetivo es obtener la caracterización más detallada posible de las subpoblaciones; identificando singularidades genéticas y moleculares a través de tecnologías ómicas, como plataformas de secuenciación de nueva generación, citometría de flujo, estudio de la microbiota, proteómica, transcriptómica y metabolómica, entre otras.

Además de la implementación de estas tecnologías, la capacidad de desarrollar modelos de estudios clínicos reproducibles y fiables es esencial para acelerar la incorporación exitosa de la Medicina de Precisión en la práctica clínica convencional (De María *et al.*, 2021).

## ANTECEDENTES

A nivel mundial las enfermedades infecciosas representan una de las causas más importantes de morbimortalidad, lo cual se ha evidenciado a lo largo de la historia de la humanidad. La aparición y rápida propagación de la farmacorresistencia empeora el panorama (Castañeda & Ramos, 2020). Uno de los análisis más exhaustivos realizado hasta la fecha para estimar la carga de la RAM es el "*Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*".

Esta investigación determinó que el número de muertes atribuibles directamente a bacterias resistentes superó los 1.27 millones. Además, tres síndromes infecciosos dominaron las cargas mundiales asociadas a la RAM: infecciones respiratorias, infecciones del torrente sanguíneo e infecciones intraabdominales. Combinados, estos tres síndromes representaron el 78.8% de las muertes. En cuanto a los agentes causales, *Escherichia coli* fue responsable de la mayoría de las muertes seguido de *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis* (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022).

La evolución de los patógenos se encuentra en el centro de esta crisis, ya que permite una rápida adaptación a la presión selectiva ocasionada por el uso indebido de antimicrobianos tanto en medicina humana y veterinaria como en agricultura, promoviendo la propagación de genes de resistencia entre las poblaciones bacterianas (Manyi *et al.*, 2018).

El uso óptimo de los antibióticos depende de la identificación del foco de la infección, así como del conocimiento de los patógenos esperables en un síndrome infeccioso concreto y de la información obtenida de las pruebas de sensibilidad. Además, es importante considerar que la toma de muestras para el análisis microbiológico, el conocimiento del estado inmunitario del paciente, el historial de viajes, la farmacocinética y farmacodinámica de los distintos antibióticos y la posible formación de biopelículas son algunos de los factores fundamentales para seleccionar la terapia antimicrobiana adecuada (Moser *et al.*, 2019)

Se debe tener en cuenta que todas las infecciones pueden llegar a ser potencialmente mortales, dependiendo de la virulencia del agente causal y de la consiguiente respuesta fisiopatológica del huésped. Por lo que el diagnóstico precoz y la evaluación de la gravedad

de la infección son cruciales para iniciar las estrategias terapéuticas adecuadas (Saeed *et al.*, 2019). Si bien el diagnóstico oportuno es determinante en la supervivencia y el control de infecciones, las tecnologías de alto desempeño tienen generalmente un alto costo por lo que diversas organizaciones han desarrollado estrategias para mejorar el acceso a pruebas diagnósticas rápidas y velar porque estas sean costo-efectivas; de la mano de los Programas de Administración de Antibióticos (Esparza, 2020).

Por ejemplo, en 2017 la OMS publicó una lista de patógenos de prioridad mundial, esta incluye 12 especies de bacterias agrupadas en tres niveles de prioridad según su resistencia a los antimicrobianos (**Figura 1**). El principal objetivo era animar a los gobiernos a poner en marcha políticas que incentiven la ciencia básica y la innovación y desarrollo (I+D) tanto por parte de los organismos financiados con fondos públicos como del sector privado que invierten en el descubrimiento de nuevos antibióticos. Por su parte, la tuberculosis, cuya resistencia a los tratamientos tradicionales ha ido en aumento en los últimos años, no se incluyó en la lista porque es objeto de otros programas específicos (OMS, 2017), (Asokan *et al.*, 2019).

**Figura 1.** Lista de patógenos prioritarios de la OMS para la I+D de nuevos antibióticos.

### WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics

#### Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

#### Priority 2: HIGH

- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
- *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

#### Priority 3: MEDIUM

- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant

Fuente: WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. WHO, 2017.

Actualmente el método de rutina para el diagnóstico de las infecciones es el aislamiento del agente causal a partir del cultivo microbiológico (Puopolo *et al.*, 2018). Sin embargo, este procedimiento muestra varios inconvenientes como el tiempo en obtener el resultado de los cultivos y las altas tasas de falsos positivos y falsos negativos (Sinha *et al.*, 2018).

En este sentido, la Medicina de Precisión ha realizado importantes esfuerzos para profundizar en la investigación y desarrollo de distintas estrategias de Ciencias Ómicas que permitan limitar las infecciones y proporcionar a los pacientes regímenes farmacológicos óptimos, identificar oportunamente las cepas y elaborar perfiles farmacorresistencia (Agudelo *et al.*, 2021). El tratamiento antimicrobiano de precisión considera también el desarrollo de estrategias no antibióticas, dirigidas por ejemplo a ciertos factores de virulencia, ya sea un gen, un proceso celular o un patógeno específico; evitando el daño al resto de la microbiota ya que la disbiosis se ha asociado con una amplia gama de trastornos (Santos *et al.*, 2020).

Si bien se han propuesto diversas definiciones de Medicina de Precisión, una de las más aceptadas propone la Medicina de Precisión como el concepto de adaptar el tratamiento y la prevención de enfermedades considerando las diferencias en factores genéticos, ambientales o incluso de estilo de vida de grupos específicos de personas (Agudelo *et al.*, 2021).

Gracias a los avances de las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento en las dos últimas décadas, el estudio de genomas microbianos ya no se considera especialmente difícil ni costoso. Como resultado, la secuenciación del genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés) se ha posiciona como el futuro inevitable del diagnóstico en múltiples revisiones y artículos de opinión (Santos *et al.*, 2020).

Entre sus aplicaciones habituales se encuentran la caracterización de aislamientos, elaboración de perfiles de resistencia a los antimicrobianos, seguimiento de brotes e identificación de fuentes de infecciones recurrentes entre pacientes. Todos ellos tienen una relevancia clínica obvia por lo que la WGS podría, en principio, proporcionar información adicional e incluso sustituir a los conocimientos obtenidos mediante técnicas estándar de microbiología clínica (Hilt & Ferrieri, 2022).

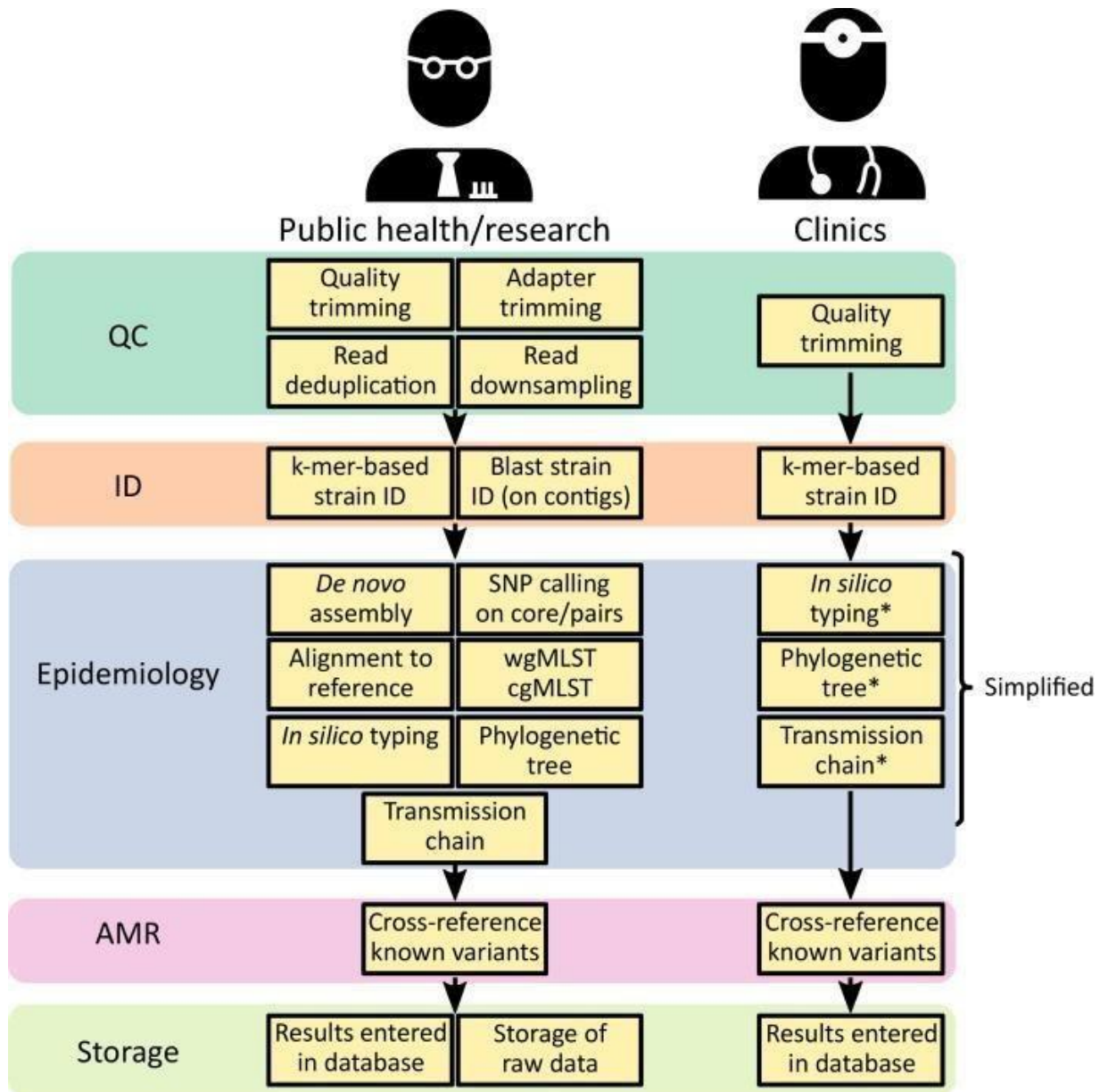
A pesar de sus múltiples aplicaciones y su amplia utilización en la literatura académica; el

diagnóstico por WGS aún no se ha adoptado completamente. Es necesario resolver algunos problemas científicos y logísticos antes de que la WGS desarrolle todo su potencial en el diagnóstico microbiano clínico (Rossen *et al.*, 2018).

El proceso bioinformático estándar de la investigación WGS conlleva un flujo de trabajo minucioso y muy sofisticado. Si bien esto es deseable desde la perspectiva de un investigador, es sumamente difícil para el análisis en tiempo real en un entorno clínico. Un usuario necesita un conocimiento profundo de la finalidad de cada herramienta, sus ventajas y desventajas. Además, la mayoría de los canales de análisis requieren conocimientos de sistemas bioinformáticos algo para lo que los microbiólogos clínicos rara vez están capacitados (Balloux *et al.*, 2018).

La **Figura 2** muestra los pasos comúnmente utilizados en Salud Pública e Investigación junto con las modificaciones sugeridas para su implementación en la práctica clínica.

**Figura 2.** Modificación del proceso bioinformático estándar de la investigación en secuenciación del genoma completo (WGS) para su uso clínico.



Los pasos de la derecha marcados con un asterisco representan las versiones simplificadas y optimizadas para aumentar la velocidad del proceso.

Fuente: From Theory to Practice: Translating Whole-Genome Sequencing (WGS) into the Clinic. Balloux et al., 2018.

Otra entidad que ha llamado la atención de investigadores en todo el mundo es la tuberculosis (TB) debido a su impacto en Salud Pública; se estima un presupuesto aproximado de \$13 000 millones anuales para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y la atención de la enfermedad con miras a alcanzar la meta mundial acordada en la reunión de alto nivel de las Naciones Unidas sobre la tuberculosis (OMS, 2023). Estos encuentros suponen una oportunidad histórica para que los líderes mundiales vuelvan a situar la cuestión de la salud en la agenda política al tiempo que reiteran su compromiso para poner fin a la tuberculosis, ofrecer cobertura sanitaria universal y fortalecer la prevención, preparación y respuesta frente a pandemias (ONU, 2023).

Además, según datos de la OMS, en el 2022, la tuberculosis se convirtió en la segunda enfermedad infecciosa que más muertes causó en todo el mundo después de la COVID-19. También fue la principal causa de muerte entre las personas con VIH y una de las principales causas de muertes relacionadas con la resistencia a los antimicrobianos (OPS, 2023).

En nuestro país, según datos preliminares de la Dirección de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud, durante el 2022 se registró un total de 375 casos lo que representa un aumento del 5% en comparación al 2021 en donde se contabilizaron 357 casos (Ministerio de Salud Costa Rica, 2023).

Durante los últimos 50 años, el tratamiento de la TB ha mantenido una guía estandarizada que desatiende la variación en la susceptibilidad humana a la infección, la respuesta inmune del paciente, la farmacocinética y la dosificación personalizada de medicamentos. Los investigadores proponen una serie de terapias guiadas por Medicina de Precisión con el objetivo de impulsar decisiones de manejo clínico, basadas tanto en la inmunidad del huésped como en la genética de las *cepas de M. tuberculosis* (Lange *et al.*, 2018).

Por ejemplo, De Welzen y colaboradores, realizaron un estudio de transcriptómica comparativa de todo el genoma de aislados clínicos extremadamente resistentes a fármacos (XDR) y demostraron que la resistencia de alto nivel a la etionamida está mediada por la combinación de mutaciones, lo cual indica que las modificaciones transcripcionales favorecen la resistencia y la capacidad de adaptación del metabolismo para sobrevivir y crecer en diferentes entornos (aptitud bacteriana) (De Welzen *et al.*, 2017).

Ante este panorama, es necesario encontrar un abordaje integral que contribuya a la organización de los servicios y la formulación de políticas sanitarias considerando la variabilidad interindividual para ofrecer un diagnóstico y tratamiento más ajustado. El presente trabajo de revisión bibliográfica describe las principales estrategias basadas en Ciencias Ómicas aplicadas a la identificación bacteriana a través de un enfoque de Medicina de Precisión.

## JUSTIFICACIÓN

El desarrollo de la Medicina de Precisión basada en tecnologías Ómicas ofrece una oportunidad para mejorar el diagnóstico de las infecciones bacterianas. Una mayor velocidad de diagnóstico respecto a las estrategias clásicas de identificación y altos porcentajes de sensibilidad y especificidad representan algunas de sus ventajas. Estas tecnologías pueden ayudar a orientar la predisposición genética en ciertas patologías bacterianas, la alteración en la expresión de proteínas y metabolitos, logrando incrementar el soporte en el diagnóstico. Por esta razón, la investigación y el desarrollo de dispositivos y métodos de identificación correlacionados es clave y se le debe dar prioridad.

La Medicina de Precisión aborda la variabilidad en cada individuo para ofrecer un diagnóstico y tratamiento más personalizado y su presencia es cada vez más clara en áreas como Oncología, Neurología y Cardiología.

Su inclusión en la microbiología y el estudio de las enfermedades infecciosas cuenta con una mayor complejidad, porque a la diversidad propia del paciente se suma la diversidad del microorganismo patógeno, lo que influye además en la interacción entre ambos, esto conlleva a una amplia diversidad de manifestaciones clínicas e incluso, la presentación de cuadros asintomáticos.

Surge la necesidad de un enfoque que capture la interacción compleja entre los sistemas biológicos durante la enfermedad. Esta revisión pretende investigar la aplicación de estrategias de Ciencias Ómicas en la Medicina de Precisión para contribuir al entendimiento de esta interacción y proporcionar a los profesionales de la salud una visión holística que potencie su instauración en la práctica clínica habitual.

Además, con la recopilación de esta información se podría tener un panorama más claro y amplio de como estas tecnologías tienen el potencial de ofrecer información que eventualmente pueden influir en la toma de decisiones clínico-epidemiológicas mediante la identificación oportuna del paciente que requiere tratamiento mejorando el desenlace y evitando su exposición innecesaria a antimicrobianos.

Es importante recalcar que la resistencia a los antibióticos ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las mayores amenazas para la salud

mundial y requiere medidas multisectoriales urgentes para poder lograr los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS).

Solo en el 2019; 1.27 millones de personas murieron por infecciones atribuidas a bacterias resistentes cifra que podría alcanzar los 10 millones en el 2050, convirtiéndose en una de las primeras causas de mortalidad en el mundo. Las cargas económicas, sociales y de salud que generan estas enfermedades, impide que se alcance la salud plena, compromete gravemente el avance de la Medicina moderna y destaca la necesidad de redoblar los esfuerzos de eliminación de las enfermedades infecciosas en la región.

Realizar una revisión actualizada sobre nuevas estrategias empleadas en la lucha contra la resistencia antimicrobiana, permitirá proporcionar nuevos conocimientos y direcciones para reforzar las bases que sirvan de apoyo a la elaboración de guías y protocolos de diagnóstico, manejo terapéutico y otras intervenciones en aras de reducir la diseminación y mitigar los efectos negativos de bacterias resistentes que afectan a los seres vivos en diferentes ecosistemas.

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir el estado actual del uso de estrategias de Ciencias Ómicas aplicadas en Medicina de Precisión para evaluar su utilidad en el manejo de infecciones bacterianas y la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos, mediante una revisión de la literatura.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Caracterizar los aspectos generales asociados a la Medicina de Precisión y sus diferentes áreas de aplicación en Medicina Clínica con énfasis en la Bacteriología Médica para comprender las proyecciones que se plantean para su desarrollo en los próximos años.

Describir las principales estrategias de Ciencias Ómicas utilizadas en el desarrollo de herramientas para distintas necesidades en salud con énfasis en el diseño de nuevos métodos de diagnóstico bacteriológico, con el fin de conocer la importancia de la identificación precoz del agente causal.

Describir la información derivada de la integración de las Ciencias Ómicas a la Medicina de Precisión para combatir la resistencia a los antimicrobianos mediante la optimización del uso de antibióticos, de acuerdo con las guías disponibles en la literatura.

## TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Revisión de tipo bibliográfica.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática por medio de Google académico para acceder a revistas como Elsevier, Science Direct, PubMed, Scielo, Nature, The Lancet, entre otros.

Para la delimitación del tema se utilizarán los criterios de búsqueda:

- Fecha de publicación del 2015-2024.
- Idiomas: inglés y español.
- Palabras clave: “Omics” “Ómicas” “Precision Medicine” “Medicina de Precisión” “Bacteria” “Antibiotic resistance” “Resistencia antibióticos” “ASP” “PROA”. Con el fin de recopilar información actualizada sobre Medicina de Precisión y Ciencias Ómicas aplicadas al diagnóstico de infecciones bacteriana y la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos.

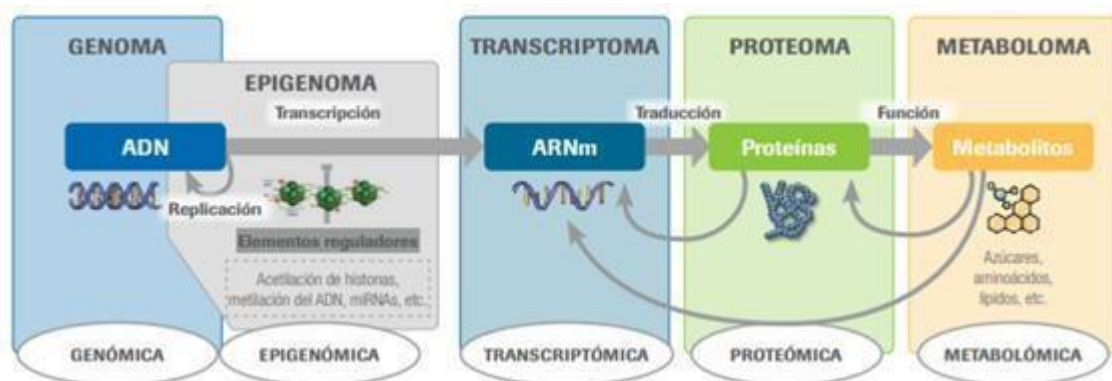
## CAPÍTULO 1. DESCRIPCIÓN DE LAS PRINCIPALES ESTRATEGIAS DE CIENCIAS ÓMICAS CON ÉNFASIS EN EL DISEÑO DE NUEVOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO.

La comprensión de la fisiopatología de las enfermedades bacterianas parte de una óptima fundamentación en ciencias básicas (Miyashita, 2022), las cuales han evolucionado hacia conceptos que se integran con nociones de la Biología de sistemas, la combinación de la Biología molecular y la Biología celular y la interacción entre genes y ambiente (Lappalainen, 2019).

Ómica es una palabra de origen latino, que significa “conjunto de” y deriva del griego *oma* (ωμα) que indica “conjunto o masa”. Frecuentemente añadido como sufijo para referirse al estudio de la totalidad de algo sugiriendo profundidad, y magnitud de una disciplina o de un grupo de técnicas analíticas, por ello denominadas técnicas de alto rendimiento, para estudiar un sistema biológico como un todo (Frigolet & Gutiérrez, 2017).

Así pues, las Ciencias Ómicas podrían definirse como disciplinas que buscan estudiar en su conjunto a las distintas moléculas que componen y permiten la función de un organismo, y la red de interacciones entre ellas; para comprender la complejidad de los sistemas biológicos con mayor precisión (**Figura 3**).

**Figura 3.** El dogma de la Biología Molecular y su relación con las Ciencias Ómicas.



El dogma central de la biología molecular estipula que la información genética contenida en la secuencia del ADN se transcribe en ARN mensajero y ARN no codificante. El ARNm se convierte en proteínas, por un proceso denominado traducción. Las proteínas son las efectoras de las “órdenes” codificadas por los genes. Esto quiere decir que son las que llevan a cabo las funciones celulares, mediante las que generan o consumen distintos metabolitos. Pero estos metabolitos y las propias proteínas, junto al ARN no codificante y los microARNs, terminan interviniendo en la regulación de estos procesos, formando

un sistema de interacciones altamente complejo, simplificado en esta imagen. Un ejemplo de esta regulación cruzada es la regulación de la expresión génica por elementos epigenéticos, como son la modificación de histonas, la metilación del ADN o los microARNs. En esta imagen se intenta mostrar gráficamente qué aspecto molecular engloba cada una de las Ciencias Ómicas “establecidas” en relación con los elementos internos del individuo.

Fuente: Fundación Instituto Roche. Informe *Anticipando Ciencias Ómicas*, 2019.

Esta evolución conceptual ha llevado a la Genética al campo de la Genómica (Stranneheim & Wedell 2016), la Bioquímica se transforma en la Metabolómica (Ussher, 2016), los biomarcadores proteicos se entienden en el contexto de la Proteómica (Lam *et al.*, 2016) e incluso la comprensión de las interacciones genes-ambiente se aprecian bajo el conjunto de conocimientos de la Exposómica (Chung & Kang, 2019).

La aplicación del conocimiento de las Ciencias Ómicas a la práctica clínica ha contribuido no solo a un mejor entendimiento de las causas de ciertos padecimientos, sino que, además, a través de estrategias basadas en su uso, ayudan en el diagnóstico temprano y no invasivo de las enfermedades, en la elección del mejor tratamiento y en el planteamiento de nuevas estrategias preventivas (Frigolet & Gutiérrez, 2017).

Por estas razones, considerar una aproximación de las Ciencias Ómicas dentro del pensum de las carreras de las ciencias de la salud permitiría la comprensión integral de los mecanismos subyacentes de las infecciones y de otras enfermedades prevalentes y multifactoriales (Serrano *et al.*, 2020).

A partir de la identificación de las limitaciones en el conocimiento, las habilidades y los valores relacionados con la Medicina de Precisión se han desarrollado un número creciente de iniciativas en el todo mundo para introducir las tecnologías ómicas y sus aplicaciones clínicas en la formación de los profesionales de la salud (Bennett *et al.*, 2017). Reportes previos, sobre médicos residentes y estudiantes de Medicina en Cuba, encontraron un bajo nivel de conocimientos sobre el tema (Serrano *et al.*, 2019) situación que ha sido igualmente reportada en Estados Unidos, Italia, Australia, Canadá, España, Sri Lanka y otros países (Sirisena & Dissanayake, 2019).

Lo anterior implica que, además de la Medicina basada en la evidencia (MBE) enseñada tradicionalmente en las facultades, se debe incluir en los programas de estudio contenidos derivados de las Ciencias Ómicas, con el fin de proporcionar a los profesionales nuevos elementos en la valoración de la evidencia (Kalita de Croft *et al.*, 2016) de tal forma que contribuyan a la toma racional de decisiones.

Según el exeditor en jefe del *Journal of Clinical Microbiology*, Andrew Onderdonk PhD, muchos de los desafíos que se enfrentan hoy en día con el diagnóstico a nivel molecular fueron notados por primera vez en la era de la Microbiología convencional basada en cultivos. En 2015, el Doctor Onderdonk escribió un artículo biográfico sobre su colega, el Doctor Raymond Bartlett, destacando la influencia que algunos de los microbiólogos clínicos visionarios como el Doctor Bartlett tuvieron en la forma en que operan los laboratorios de Microbiología Clínica hoy en día y como prácticamente todos sus conceptos han sido adoptados actualmente de alguna forma dentro de los laboratorios como procedimientos operativos estándar (SOP) (Onderdonk, 2015).

Más recientemente, el Doctor Bartlett fue considerado como “20 años adelantado a su tiempo” en su pensamiento sobre la garantía y la mejora de la calidad, la recolección adecuada de muestras para el análisis microbiológico, el control de infecciones y la gestión efectiva de costos en el laboratorio de Microbiología Clínica (McAdam, 2021).

El Doctor Bartlett también observó que [...nuestras capacidades técnicas están excediendo nuestra capacidad para aplicarlas de manera efectiva y económica a los problemas humanos...] y en 1974 publicó su libro *Clinical Microbiology: Quality Cost and Clinical Relevance*, señalando las deficiencias de las prácticas de larga data de los microbiólogos clínicos en la recopilación, procesamiento, informe e interpretación de resultados (Onderdonk, 2015).

En esta línea, las nuevas tecnologías de diagnóstico representan herramientas prometedoras con el potencial de transformar el laboratorio de Microbiología Clínica mejorando la atención de pacientes, la administración de antimicrobianos y la prevención de infecciones en los centros de salud al proporcionar diagnósticos más rápidos y robustos (Bouzid *et al.*, 2021).

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL DIAGNÓSTICO RÁPIDO MOLECULAR DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS.**

Las pruebas de diagnóstico rápido se han implementado en muchos laboratorios donde se deben tomar decisiones clínicas rápidas en el contexto del hacinamiento y la presión del tiempo (Morley *et al.*, 2018). A pesar de que actualmente existen múltiples tecnologías disponibles, su implementación exitosa requiere una evaluación cuidadosa de las

características de rendimiento, los beneficios potenciales y las consideraciones de costos, así como un plan de implementación bien organizado para optimizar su impacto (Samuel, 2020).

Ante la sospecha de enfermedad infecciosa los médicos buscan tres verdades básicas del laboratorio de microbiología: (I) saber si el paciente está infectado, (II) si es así, con cual patógeno, y (III) cual antimicrobiano utilizar. Implementadas y aplicadas correctamente, las tecnologías de diagnóstico basadas en estrategias ómicas permiten responder estas interrogantes más rápido y con mayor precisión (Celik *et al.*, 2022).

En el tiempo que transcurre entre la recolección de muestras, la identificación del agente causal y la determinación de la susceptibilidad a los antimicrobianos, muchos pacientes reciben antimicrobianos de forma empírica para evitar las consecuencias de las infecciones no tratadas, en este sentido el diagnóstico rápido ofrece el potencial para proporcionar antimicrobianos efectivos y dirigidos de forma temprana, procurando disminuir el uso de terapias empíricas innecesarias (Messacar, 2017).

Las técnicas utilizadas incluyen diagnóstico basados en ácidos se han desarrollado paneles de genes (Salimnia *et al.*, 2016) y dispositivos de análisis proteómico como el sistema Biotyper® (Kostrzewa, 2018) para la identificación bacteriana. Esta herramienta es de gran relevancia en la práctica clínica, ya que, en algunos casos, los métodos de identificación tradicionales suelen demorarse varios días.

Como se ha señalado anteriormente, las Ómicas juegan un papel muy relevante en el desarrollo de la Medicina de Precisión (Azad & Shulaev, 2019), (Celik *et al.*, 2022). Sin embargo, el nivel de traslación a la práctica clínica es aún bajo con la excepción de la Genómica, debido a su mayor trayectoria y desarrollo respecto al resto de Ciencias Ómicas (Posey & Lupski, 2023). A continuación, se abordan principales Ciencias Ómicas y las aplicaciones en algunas de las áreas donde hasta el momento han tenido nucleicos como pruebas de PCR monoplex y paneles multiplex (Leber *et al.*, 2016), ionización por desorción láser asistida por matriz-espectrometría de masas de tiempo de vuelo (MALDI-TOF MS) (Solntceva *et al.*, 2021), y secuenciación de próxima generación (NGS) (Maljkovic *et al.*, 2020). El alcance de estas tecnologías abarca desde pruebas específicas de patógenos de un solo objetivo o específicas de genes de resistencia hasta paneles sindrómicos que

identifican distintos patógenos que causan un determinado proceso de enfermedad (Messacar, 2017).

Este proceso comienza con la evaluación, selección e implementación de pruebas de diagnóstico apropiadas según el entorno clínico (Skjøt *et al.*, 2021), incorpora orientación para los proveedores de atención médica respecto al uso eficiente de las pruebas para los pacientes apropiados (Lee *et al.*, 2018) y garantiza la recolección, el transporte y el procesamiento oportuno de las muestras y la presentación oportuna de resultados (Septimus, 2018).

En este sentido, las tecnologías ómicas han proporcionado cambios importantes en la práctica de la Medicina y la Microbiología, por ejemplo, permitiendo la detección de genes asociados a trastornos cuyas manifestaciones aparecen incluso años después del nacimiento (Lee *et al.*, 2021). También, han permitido el descubrimiento de elementos que incrementan el riesgo de padecer diversas afecciones (Capone *et al.*, 2017) o modifican la respuesta al tratamiento (Debray *et al.*, 2019). A su vez, muchos de los genes descubiertos, o las proteínas por ellos codificadas han permitido el diseño de nuevas terapias o el mejoramiento de las ya existentes (Kitada *et al.*, 2018).

Aunque la disminución progresiva de costos ha facilitado su introducción paulatina en los servicios de salud (Fragoulakis *et al.*, 2016) han emergido retos como el diagnóstico no invasivo, la detección presintomática de variantes de riesgo y el tratamiento antes de que aparezca la enfermedad (tratamiento preventivo) (Mezerova *et al.*, 2022).

Las aplicaciones de las Ciencias Ómicas en la práctica clínica, específicamente en el ámbito de las enfermedades infecciosas, son numerosas. Por ejemplo, mayor impacto.

## **GENÓMICA**

La Genómica fue la primera ciencia ómica en crearse, ésta se encarga del estudio del genoma o ADN. Anteriormente, la tecnología permitía estudiar pocos genes, así como sus cambios o mutaciones, a lo que se le denominaba genética.

Por su parte, la Genómica es el campo de la genética que intenta comprender el contenido, la organización, la función y la evolución de la información molecular del ADN contenida en el genoma completo (Levy & Boone, 2019).

En términos generales se puede dividir en dos ramas principales:

**Genómica estructural:** utiliza fundamentalmente la secuenciación del ADN y ensambla mediante el uso de herramientas bioinformáticas los fragmentos obtenidos con el fin de determinar la conformación tridimensional de las proteínas codificadas por un genoma dado (Michalska & Joachimiak, 2021).

**Genómica funcional:** orientada hacia la recolección sistemática de información para comprender la regulación y la expresión de los elementos genéticos que definen la fisiología de un organismo (Goh *et al.*, 2018).

Ambas ramas permiten ir más allá de la simple descripción de solo un gen, ya que permiten conocer las variaciones del genoma a distintos niveles: expresión de ARNs mensajeros, función de proteínas, producción de metabolitos e incluso las interacciones de estos componentes como parte de la red compone un sistema biológico (Alcalde & Bernal, 2015).

Anteriormente, se estudiaban fragmentos de ADN y su localización en los diferentes cromosomas por medio de metodologías de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) (Gelali *et al.*, 2018). Posteriormente, surgió la secuenciación con el método Sanger, esta metodología se desarrolló en la década de 1970 y se acopló a estrategias de secuenciación a gran escala, lo que permitió realizar la secuenciación del genoma humano en 2001 (Hu *et al.*, 2021).

Inicialmente estas metodologías eran muy costosas, sin embargo, durante las últimas décadas, el avance de la tecnología ha permitido la incursión de nuevos métodos, volviendo más accesible su uso y proporcionando una mayor producción de datos, eficiencia y aplicaciones. (Dong *et al.*, 2021).

En la actualidad es posible elegir qué regiones del genoma se desean secuenciar. Por ejemplo, a partir del ADN de un individuo se puede secuenciar el genoma completo, solo exones o regiones específicas del genoma (genes), con la finalidad de encontrar la región del genoma que pudiera estar afectada o mutada y ser la posible causante de enfermedad (Yoshinaga *et al.*, 2018).

Por otra parte, el descubrimiento de las variantes de un solo nucleótido originó que se desarrollaran otras metodologías para su identificación, como la genotipificación

(Pornsukarom *et al.*, 2018). Esta tecnología generó la creación de los estudios de asociación del genoma completo [genome wide association studies (GWAS)] que permite comparar millones de variantes entre cohortes de casos y controles, resultando en la asociación de algunas variantes con la enfermedad de interés (Dehghan, 2018).

La mejora continua de las tecnologías de secuenciación ha dado paso al surgimiento de estrategias para el desarrollo de nuevos antibióticos y se espera que éstos permitan aliviar el dilema actual de la resistencia (Albarano *et al.*, 2020). Una iniciativa importante es el estudio realizado por Alanjary y Medema, en el cual analizaron los avances en el descubrimiento de antibióticos desde una perspectiva de activación de grupos de genes silenciosos, minería del genoma y del metagenoma (Alanjary y Medema, 2018).

Por su parte Mrak y colaboradores identificaron y caracterizaron productos naturales de *Streptomyces rapamycinicus* que muestran actividad antifúngica sinérgica con el conocido metabolito inmunosupresor rapamicina, producido por la misma cepa. La asociación genómica de los genes biosintéticos estudiados allana el camino hacia nuevas estrategias para descubrir pares sinérgicos de antimicrobianos (Mrak *et al.*, 2018).

Si bien los grandes avances tecnológicos de las últimas décadas han creado un gran potencial para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades (Ng *et al.*, 2017) se prevé que los futuros avances tengan el máximo impacto en la comprensión de la biología del genoma y sean facilitadores de la implementación de la Medicina genómica (Tam *et al.*, 2019).

## **TRANSCRIPTÓMICA**

La transcriptómica estudia el patrón de expresión génica en un organismo o en células específicas bajo circunstancias concretas, es decir, el conjunto de todos los ARN codificantes (que corresponde a ARN mensajeros ó ARNm) y ARNs no codificantes (ARNnc) tanto a nivel cuantitativo (cuánto de cada transcripción se expresa) como cualitativo (qué transcripciones están presentes, identificación de nuevos sitios de empalme, sitios de edición de ARN, entre otros) (Davis & Shanley, 2017).

El ADN se transcribe a ARNm (también llamado transcrito,) la transcriptómica por tanto se encarga de estudiar la expresión de los transcritos que provienen de diferentes genes. El

ARNm es específico de cada célula y de las condiciones fisiopatológicas en un momento determinado (Hrdlickova, 2017). Es por esto que la transcriptómica se hace en tejido y en tiempo específico, ya que la transcripción es un proceso dinámico (Rao *et al.*, 2021).

Las metodologías de alto rendimiento principalmente utilizadas para analizar el ARNm son los microarreglos y secuenciación del ARN (RNAseq). Los estudios de secuenciación de ARN utilizan la secuenciación masiva para revelar la presencia y cantidad de ARN, en una muestra biológica (Frigolet & Gutiérrez, 2017). Por su parte, los microarreglos consisten en hibridar el ARNm de un determinado tejido a secuencias de genes previamente conocidos. De esta forma, se pueden hacer comparaciones entre casos o controles o simplemente ver qué genes se expresan en determinadas condiciones (Hung & Weng, 2017).

Si bien estos estudios han permitido la identificación de nuevas isoformas y han mostrado una complejidad mayor del transcriptoma codificante (Hasin, 2017), una contribución aún más significativa ha sido la investigación del ARN no codificante. Anteriormente, se creía que gran parte del ADN que no se transcribía a ARNm, no tenía ninguna función y era considerado como “ADN basura” (Fagundes *et al.*, 2022).

Ahora sabemos que además del ARNm existen otros transcritos no codificantes como los ARNm<sub>i</sub> [(micro ARN) secuencias de 21-25 nucleótidos] y los ARNm<sub>lnc</sub> [(ARN largos no codificantes) >200 nucleótidos] (Frigolet & Gutiérrez, 2017). Estos transcritos no codificantes son secuencias reguladoras de la expresión de diversos genes (Kopp & Mendell, 2018).

Asimismo, su vinculación con patologías ha comenzado a ser puesta de manifiesto, ahora está claro que desempeñan un papel esencial en muchos procesos fisiológicos, como la regulación endocrina (Knoll *et al.*, 2015) y el desarrollo neuronal (Yao *et al.*, 2016). La desregulación de los ARNm<sub>lnc</sub> se había implicado en diversas enfermedades, como el infarto de miocardio (Ma *et al.*, 2020), la diabetes (Ruan *et al.*, 2018) y el cáncer, entre otras (Forrest & Khalil, 2017).

Por otro lado, algunos tipos de ARN circular también han mostrado recientemente potencial como reguladores genéticos. Si bien la función biológica de la mayoría de los ARN circulares no está clara; su desregulación se ha relacionado con enfermedad y su potencial uso como biomarcadores o como dianas terapéuticas (Franz *et al.*, 2018), (Lee *et al.*, 2022).

Los análisis de transcriptómica tradicionales suelen identificar alteraciones transcripcionales en un solo organismo. Sin embargo, los sistemas biológicos a menudo implican interacciones de múltiples organismos por lo que estudiar el perfil transcripcional de un solo organismo suele ser insuficiente (Pisu *et al.*, 2020). Esto es especialmente importante en el contexto de las interacciones huésped-patógeno, en el que una visión holística del sistema biológico permite comprender mejor las redes transcripcionales y las vías reguladoras que gobiernan estas complejas interacciones.

A medida que continúen desarrollándose estas estrategias, la transcriptómica de múltiples especies producirá mapas más completos y precisos de las interacciones de una diversidad cada vez mayor de organismos con la consecuente base para novedosas estrategias terapéuticas (Chung *et al.*, 2021).

## **PROTEÓMICA**

La Proteómica estudia el conjunto de todas las proteínas con sus isoformas y modificaciones post-traduccionales (PTMs), en un momento dado, bajo determinadas condiciones y en una localización específica (Quero *et al.*, 2016).

Es considerada el siguiente paso en el estudio de los sistemas biológicos, detrás de la Genómica y Transcriptómica (Zupanic *et al.*, 2020). Los estudios proteómicos muestran mayor complejidad ya que el genoma de un organismo es estático, mientras que el proteoma difiere de una célula a otra y entre estados (Quero *et al.*, 2016).

Un elemento adicional de complejidad son las modificaciones que puede experimentar la estructura o secuencia básica de la proteína, por ejemplo, el procesamiento proteolítico y las PTMs, modulan la actividad, función o localización de una proteína en diferentes contextos (Bartelli *et al.*, 2022). Otro factor de diversidad es el *moonlighting* o multifuncionalidad, en que una misma proteína puede realizar varias funciones (Singh & Bhalla, 2020).

Gracias a su versatilidad, la proteómica permite no solo identificar las proteínas, sino también categorizarlas en cuanto a su función e interacciones. Aunque el campo de estudio de la proteómica es realmente amplio, se puede clasificar en tres subgrupos:

**Proteómica de expresión:** estudia de manera cualitativa y cuantitativa la expresión de proteínas, en términos de abundancia relativa o de PTMs, con el objetivo de detectar

variaciones entre muestras que difieren en el tipo de proteínas expresadas y/o la cantidad en la que se expresa alguna de ellas (Van Eyk & Snyder, 2019).

**Proteómica estructural:** dirigida a la caracterización de la estructura tridimensional de las proteínas para inferir la homeostasis de una proteína en diferentes interacciones conformacionales en una célula (Son *et al.*, 2023).

**Proteómica funcional:** Estudia la localización y distribución subcelular de proteínas y las interacciones que existen entre ellas y/o con otras moléculas, con el fin de determinar su función (De Angelis *et al.*, 2016).

Las aplicaciones proteómicas ofrecen importantes herramientas para el diagnóstico de patógenos, seguimiento de brotes, el estudio de la dinámica patógeno-hospedador y el desarrollo de fármacos y vacunas (Aslam *et al.*, 2017).

Como se ha explicado previamente; es de vital importancia que el proceso de identificación de patógenos se realice en el menor tiempo posible. Por ello, un amplio campo de investigación de la proteómica es la búsqueda de técnicas de identificación alternativas a las fenotípicas y metabólicas que requieren inicialmente el aislamiento del microorganismo y posteriormente, entre 18 y 24 horas más para la identificación, lo cual retrasa el diagnóstico, además de generar falsos negativos en aquellos microorganismos viables pero no cultivables (Panaiotov *et al.*, 2021).

Según Oviaño & Rodríguez, una opción para la identificación rápida de microorganismos es la optimización de la MS pues una vez realizado el aislamiento se requiere únicamente una media de aproximadamente cinco minutos para la identificación. Sin embargo, en este proceso no se obtienen datos sobre la sensibilidad a los antimicrobianos (Oviaño & Rodríguez, 2021).

Para obtener dicha información es necesaria la realización posterior de pruebas de sensibilidad, lo cual requiere de un tiempo añadido. Se han realizado estudios utilizando MS para detectar la presencia de betalactamasas (Roncarati *et al.*, 2021), diferenciar entre *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a meticilina (Gao *et al.*, 2022) e incluso detectar factores de patogenicidad (Szumlanski *et al.*, 2022).

A su vez, otros estudios se concentran en obtener información de determinados subproteomas, como las proteínas expuestas en la membrana, proteínas desencadenantes

de la respuesta inmune (Maffei *et al.*, 2017) y proteínas secretadas con capacidad de desencadenar la lisis de las células hospedadoras mediante toxinas, influir en los procesos de adhesión, colonización e invasión, entre otros (Sattarifard *et al.*, 2023).

Algunos patógenos en los cuales se han realizado estudios al respecto son: *Chlamydia pneumoniae* (Hagemann *et al.*, 2020), *Haemophilus influenza* (Elango & Schulz, 2020), *Neisseria meningitidis* (Schulz, 2019), *Helicobacter pylori* (Yang *et al.*, 2022), *Bacillus anthracis* (Wang *et al.*, 2020), *Streptococcus agalactiae* (Dobrut & Brzychczy, 2021), *Mycobacterium tuberculosis* (Bisht, 2019) y *Mycobacterium bovis* (Kasempimolporn *et al.*, 2018).

Existe también un subproteoma conformado las proteínas de las vesículas de membrana externa (OMV) que en algunos patógenos como *Campylobacter fetus* se han asociado con la transferencia de factores de virulencia (Farace *et al.*, 2022), en *Francisella tularensis* engloban proteínas inmunomoduladoras (Bavlovic *et al.*, 2023), en *Enterobacter cloacae* cumplen un rol significativo en la supervivencia bacteriana en condiciones de estrés (Bhar *et al.*, 2021), entre otros.

Otro subproteoma de interés clínico es el inmunoma, este es estudiado por la Inmunoproteómica y aporta propuestas de diagnóstico especialmente útiles en situaciones donde el patógeno es difícil de cultivar *in vitro* (Pilo & Frey, 2018), (Marques *et al.*, 2021). Recientemente se ha utilizado en la identificación de biomarcadores para discernir cepas de *Helicobacter pylori* asociadas a diferentes estados de la enfermedad identificando firmas de anticuerpos en el suero (Jeske *et al.*, 2020).

En resumen, la proteómica se ha utilizado ampliamente para mapear proteomas bacterianos, lo que ha llevado a una mejor comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a la infección y a las interacciones bacteria-hospedador. Se espera que progresivamente estos estudios contribuyan aún más a mejorar la lucha contra las bacterias patógenas humanas más comunes y la resistencia a los antimicrobianos (Saleh *et al.*, 2019).

## **METABOLÓMICA**

La metabolómica se define como una ciencia que cataloga y cuantifica los subproductos del metabolismo (metabolitos); moléculas que participan como sustratos, intermediarios o productos en las reacciones químicas del metabolismo (Park *et al.*, 2015). Por su parte, el concepto de metaboloma hace referencia a la colección de todos los metabolitos en una célula en un momento determinado.

Aunque los seres humanos tienen muchos tipos de células con metabolomas diferentes, la metabolómica se ocupa del estudio de los metabolitos con bajo peso molecular como lípidos, azúcares, aminoácidos y vitaminas (Han *et al.*, 2021).

En el organismo cada nivel de organización biológica (genes, transcritos, proteínas y metabolitos) opera en una escala de tiempo diferente, lo que dificulta explicar relaciones causales con un modelo (Rinschen *et al.*, 2019). Además, las influencias medioambientales sobre la expresión génica dificultan la interpretación de los datos genómicos. En este sentido, la metabolómica evita estos problemas ya que refleja el resultado final de todos los procesos (Burdizzo *et al.*, 2016).

Las aplicaciones de la metabolómica incluyen desde la identificación de biomarcadores asociados con el progreso de la enfermedad (Rinschen *et al.*, 2019) hasta la evaluación de la respuesta a la administración de fármacos (Rasmussen *et al.*, 2015), intervenciones nutricionales (Meslier *et al.*, 2020), entre otras, permitiendo conocer el estado de un organismo a partir del análisis del perfil metabólico.

Una afección que ha llamado la atención de investigadores de todo el mundo es la sepsis. Aunque su impacto es mayor en los países de ingresos bajos y medios; la estimación precisa de la carga epidemiológica global es difícil, debido a las limitaciones en el diagnóstico y la notificación (OPS, 2023).

Según el primer informe de la OMS sobre septicemia; revela que esta entidad mata a 11 millones de personas cada año y deja discapacitados a muchos millones, afectando de forma desproporcionada a las poblaciones vulnerables: neonatos, embarazadas y personas que viven en entornos de escasos recursos (OMS, 2020). El informe también indica que con frecuencia se asocia a infecciones contraídas en los entornos de atención de salud y que la resistencia a los antimicrobianos es un importante reto en el tratamiento.

La patogénesis de la sepsis es extremadamente compleja y variable, dependiendo del patógeno (carga y virulencia), el huésped (genética, epigenética y comorbilidad), el entorno (incluido el microbioma) y el tiempo transcurrido desde el inicio de la infección, con distintas respuestas del huésped a nivel local y sistémico (Font *et al.*, 2020). En este sentido, la metabolómica evalúa globalmente la totalidad de los metabolitos endógenos en el organismo del paciente, al tiempo que refleja la función génica, la actividad enzimática y el grado de disfunción orgánica en la sepsis (Beloborodova *et al.*, 2018).

Es importante enfatizar que esta entidad está inevitablemente relacionada con el componente microbiano y que las capacidades metabólicas de los procariontes varían mucho en comparación con los eucariotes (Sánchez *et al.*, 2020) por lo que al evaluar los resultados de los análisis metabolómicos en pacientes con sepsis debemos tener en cuenta la intervención del metabolismo microbiano.

Durante mucho tiempo, el criterio principal para la búsqueda de un potencial biomarcador era que se tratase de una molécula de pertenencia exclusiva del agente causal. Actualmente una visión alternativa consiste en buscar biomarcadores entre los compuestos involucrados tanto en el metabolismo humano como bacteriano; incluyendo la presencia de vías de señalización, receptores celulares, transportadores transmembrana y otros que son comunes para el ser humano y las bacterias y su participación directa en los mecanismos de disfunción orgánica e hipotensión en la sepsis (Beloborodova *et al.*, 2018).

Otro proyecto digno de destacar es la creación de la Base de Datos del Metaboloma Humano (HMDB). Una base de datos electrónica gratuita que ha proporcionado información de referencia sobre los metabolitos humanos y sus propiedades biológicas, químicas y fisiológicas desde el 2007. La actualización de este año, HMDB 5.0, provee mejoras importantes, haciéndola más útil y atractiva para una sección más grande de usuarios. Esta versión brinda información sobre unos 220 945 compuestos y más de 400 vías metabólicas, nuevas herramientas de visualización estructural, espectral y de vías metabólicas (Wishart *et al.*, 2022).

De esta forma, la Metabolómica proporciona cada vez más herramientas de estudio y con una inmensa cantidad de metabolitos aún por descubrir, se prevé que el impacto de esta disciplina en la implementación de la Medicina de Precisión crecerá de manera exponencial (Wishart, 2016).

## EPIGENÓMICA

La epigenética es el estudio de los cambios, posiblemente heredables, en la expresión génica que no son debidos a cambios de la secuencia del ADN, sino que la cromatina o las proteínas con las que interactúa experimentan modificaciones químicas y cambios topológicos condicionados por efectos internos y ambientales (González *et al.*, 2017). Por su parte, la Epigenómica incorpora los cambios epigenéticos totales en una muestra, en un momento y condiciones fisiopatológicas específicas (Vandiver *et al.*, 2015). Las regulaciones epigenéticas más reconocidas son la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los ARN no codificantes.

Siendo la metilación del ADN el mecanismo más conocido y estudiado. Cada vez hay más evidencia que sugiere su influencia en la regulación de una serie de procesos biológicos, como la replicación y reparación del ADN, el ciclo celular, la segregación cromosómica y la expresión génica, entre otros (Mattei *et al.*, 2022).

El mapeo eficiente de alta resolución de los eventos de metilación del ADN bacteriano ha sido posible con el advenimiento de la secuenciación en tiempo real de una sola molécula (SMRT-seq) (Attar, 2016). Esta técnica permitió la caracterización de los primeros metilomas bacterianos y, desde entonces, se han mapeado más de 2000, anunciando una nueva era de la Epigenómica bacteriana (Sánchez & Casadesús, 2020).

Un importante estudio es la investigación del metiloma de *Clostridioides difficile* realizada por Oliveira y colaboradores. *Clostridioides* (anteriormente *Clostridium*) *difficile* es un bacilo Gram positivo, anaerobio obligado, formador de esporas y constituye la principal causa de enfermedad nosocomial asociada a antibióticos en el mundo desarrollado (Smits *et al.*, 2016). Este estudio descubrió una ADN metiltransferasa codificada por un gen altamente conservado, y como su inactivación afecta negativamente la esporulación, paso clave en la transmisión de la enfermedad (Oliveira *et al.*, 2020). Otros análisis transcriptómicos sugirieron que la regulación epigenética por metilación del ADN también modula la longitud de las células de *C. difficile*, la formación de biopelículas y la colonización en el huésped (Oliveira & Fang, 2021).

El rápido desarrollo de la epigenética ha permitido conocer mejor las funciones y mecanismos epigenéticos del epigenoma y sus proteínas asociadas. Por tanto, los avances futuros en Bioinformática y ciencias computacionales mejorarán la interpretación de una

enorme cantidad de información en el mapeo epigenómico, así como datos multiómicos derivados de análisis de integración combinatoria (Li, 2021).

## **METAGENÓMICA**

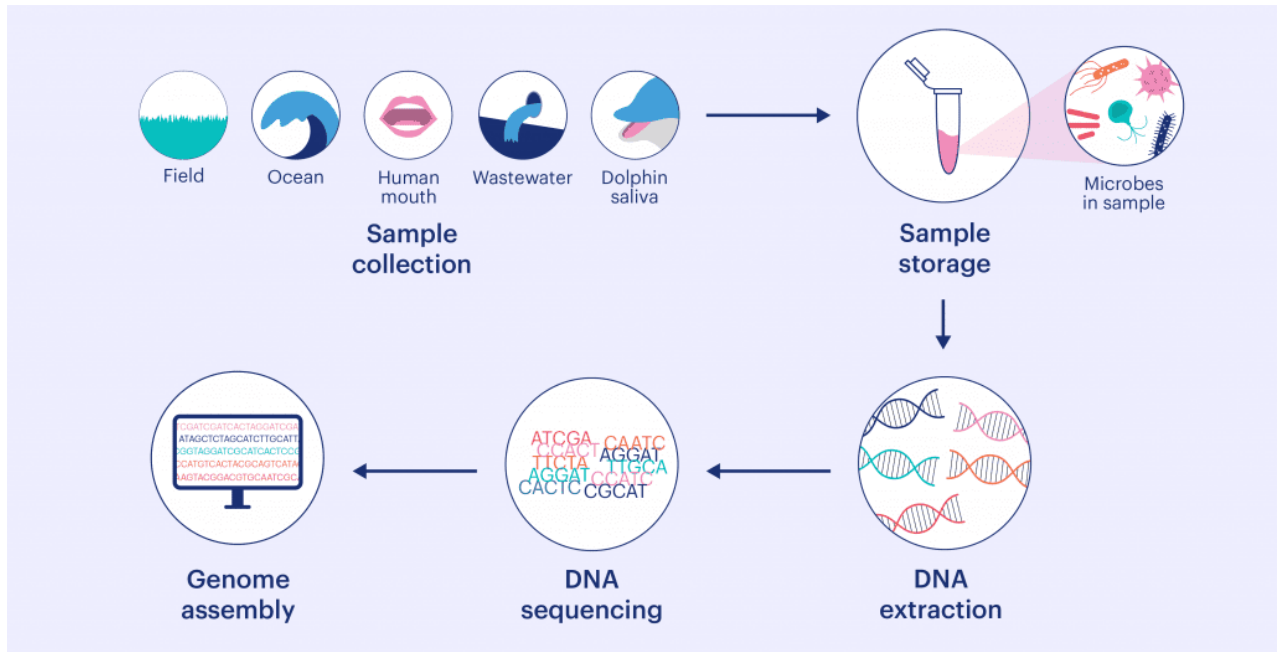
La Metagenómica, también llamada Genómica ambiental o Genómica de comunidades, es una ciencia en la que se estudian los genomas de comunidades enteras de microorganismos y como éstos pueden reaccionar ante distintos estímulos; sin la necesidad de aislarlos previamente (Alcalde & Bernal, 2015).

Las superficies del cuerpo humano, como la piel, los intestinos y los tractos respiratorio y urogenital, están colonizadas por un gran número de microorganismos, entre ellos bacterias, hongos y virus, siendo el intestino el órgano más densa y extensamente colonizado. Las condiciones fisiológicas a lo largo del tracto gastrointestinal son variables, lo que permite que sea colonizado a diversas profundidades (lumen, capa mucosa y superficie epitelial) (Clark & Mach, 2016). Esta es la causa de la gran variedad de géneros que lo colonizan, destacando entre otras especies; *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Helicobacter*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Methanobrevibacter*, *Methanosphaera*, *Desulphovibrio* y diversos géneros de la familia Enterobacteriaceae (Kim *et al.*, 2020).

Los hallazgos de grandes consorcios, incluido el Proyecto Microbioma Humano y la Metagenómica del Tracto Intestinal Humano (MetaHIT) han permitido comprender mejor las interacciones microbioma-metaboloma y los descubrimientos en esta área se aprovecharán para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas para diversas patologías (Lee *et al.*, 2020). Por ejemplo, la disbiosis de la microbiota intestinal no sólo modula las respuestas inmunitarias del tracto gastrointestinal, sino que también repercute en la inmunidad de órganos distales, como el pulmón, afectando además a la salud pulmonar y a las enfermedades respiratorias (Chunxi *et al.*, 2020).

En general, todos los estudios metagenómicos parten del mismo punto (**Figura 4**): la extracción del ADN directamente de los microorganismos viviendo en un ambiente particular, luego esa muestra mixta de ADN se puede analizar directamente, o clonado de forma sostenible en bacterias de laboratorio, creando una “biblioteca” que contiene los genomas de todos los microorganismos encontrados en la muestra (Sudarikov *et al.*, 2017).

**Figura 4.** Proceso general de un ensamblaje metagenómico.



**Fuente:** Innovative Genomics Institute. *Metagenomics*, 2021.

La Metagenómica funciona bien en la identificación de patógenos difíciles de detectar y en coinfecciones bacterianas directamente a partir de muestras clínicas y presenta un gran potencial en la predicción de la resistencia a los antimicrobianos proporcionando nuevas alternativas de diagnóstico que se pueden utilizar para guiar las opciones de tratamiento y mejorar la administración de antibióticos (Han *et al.*, 2019).

La información obtenida a partir de la Metagenómica en combinación con la secuenciación del ARN (Metatranscriptómica) y la identificación de proteínas (Metaproteómica) han permitido la exploración a gran escala de la diversidad microbiana en una variedad de ecosistemas. Además los métodos de aprendizaje automático e inteligencia artificial pueden ayudar a desentrañar patrones ocultos y capacidades metabólicas de comunidades microbianas complejas y revelar implicaciones ecológicas (Taş *et al.*, 2021).

A pesar de los avances en este campo aún quedan varios obstáculos, como la estandarización de métodos, el control de calidad y la interpretación de datos. Sin embargo, estos retos son temporales y pueden superarse gracias a la rápida evolución de las

tecnologías. De esta forma la Metagenómica será ampliamente aceptada en la práctica clínica y seguirá aumentando nuestra comprensión de la taxonomía, la función, la ecología y la evolución microbianas (Han *et al.*, 2019).

## **FARMACOGENÓMICA**

Para entender que es la Farmacogenómica debemos referirnos antes a la Farmacogenética. Curiosamente, la primera observación escrita se remonta al año 510 a.C. cuando Pitágoras observó que la ingesta de habas provocaba en algunos individuos una reacción potencialmente fatal (Almeida *et al.*, 2021). Con el tiempo se descubrió que la causa radicaba en la deficiencia de la enzima Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) que causaba anemia hemolítica (Serrano *et al.*, 2022).

Por su parte, Fiedridch Vogel en 1959 acuñó el término de Farmacogenética definiéndolo como el estudio del papel de la herencia en la variación interindividual de la respuesta farmacológica, tanto en lo que se refiere a eficacia en la respuesta como a efectos adversos (Alcalde & Bernal, 2015). Ya que el objetivo principal de la Farmacogenética es optimizar el tratamiento de enfermedades a nivel individual; es por tanto, una de las principales bases de la Medicina de Precisión (Luzum *et al.*, 2021).

Posteriormente, en 1998 apareció el término de Farmacogenómica para referirse al estudio de los genes farmacológicamente relevantes, sus variaciones y cómo pueden interaccionar para configurar el fenotipo de respuesta a los fármacos en cada individuo (Roden *et al.*, 2019). Es decir, la Farmacogenómica se enfoca en la búsqueda de dianas terapéuticas, mediante el análisis del genoma.

Es bien sabido que no todos los individuos responden igual ante la ingesta de determinados alimentos y /o medicamentos (Villasís, 2018). Estas diferencias se deben tanto a enzimas y/o proteínas, como a mediadores bioquímicos que se producen desde que el gen codifica una molécula hasta que ésta se manifiesta (Krähenbühl, 2015). Estas diferencias son las causantes de que un determinado tratamiento no siempre sea eficaz, pueda dar lugar a reacciones adversas o que el efecto terapéutico no se produzca, conduciendo a lo que se denomina fracaso terapéutico. (Montané & Santesmases, 2020).

La base genética de esta variabilidad se apoya en el polimorfismo genético (Al-Eitan & Alahmad, 2021), definido como la variación en la secuencia del ADN que se encuentra en más del 1% de los individuos de una población, y que puede dar lugar a un carácter distinto (National Human Genome Research Institute, 2023).

Esta variabilidad genética puede ser de distintos tipos:

- Sustitución de una base, donde un solo nucleótido (A, C, G o T) es reemplazado por otro [single nucleotide polymorphisms (SNPs)].
- Inserción o delección de una base en el ADN o de un conjunto de bases, en número de cientos a miles [deletion insertion polymorphisms (DIPs)].
- Inserción o delección, repetidas veces, de una o más bases, constituyendo los denominados microsatélites [short tandem repeats (STRs)].

Esta diversidad es la responsable de fenómenos a gran escala como la evolución de las especies y de otros de trascendencia menor -pero no menos importantes- como las características diferenciales entre individuos de una misma especie (Forouzesht *et al.*, 2022).

#### **¿POR QUÉ ESTE INTERÉS EN LA BÚSQUEDA DE SNPS?**

La respuesta recae en su utilidad práctica. Se ha demostrado que para algunos medicamentos es necesario realizar análisis genotípicos a los pacientes con ciertas patologías antes de su administración (Alcalde & Bernal, 2015). Además, los SNPs pueden influir en el metabolismo de los fármacos al modificar su diana o receptor farmacológico, es decir, provocar una afectación a nivel farmacocinético y/o farmacodinámico (Rodríguez & Miguel, 2020).

La implementación de los análisis farmacogenómicos en la práctica clínica no es rutinaria y la causa radica en diversos factores (Zhang *et al.*, 2022), (Leppin & Nielsen, 2022), entre ellos:

- Relación costo-beneficio.
- Dilemas éticos relacionados con el conocimiento del genoma de cada individuo
- Desconocimiento de su trascendencia en el diseño de ensayos clínicos

- Falta de información tanto de los profesionales como de los pacientes sobre el tema.
- Validación de los marcadores genéticos que permitan adaptar la intervención terapéutica de forma individualizada

Con un enfoque orientado hacia la Medicina de Precisión; la FDA (Food and Drug Administration) está incluyendo información farmacogenómica en la ficha técnica de los medicamentos (Quiñones *et al.*, 2017). Este tipo de información puede describir exposición al fármaco y variabilidad en la respuesta clínica, riesgo de efectos adversos, dosificación específica relacionada con el genotipo, mecanismo de acción, dianas terapéuticas polimórficas y características del gen de interés (FDA, 2023).

En el caso de nuevos medicamentos se incluye directamente en el momento de la autorización, y en el caso de medicamentos ya autorizados se modifica y actualiza esta información en la ficha técnica (Alcalde & Bernal, 2015).

Siguiendo esta misma línea, en 2005 la FDA emitió un documento de orientación para la industria sobre los datos de referencia para la determinación del genotipo en enzimas y en el mismo año aprobó la comercialización del primer test farmacogenético de laboratorio basado en genotipos del citocromo P450. Sin embargo, en América Latina la prueba parece no tener resultados óptimos, lo que podría deberse a la diversidad étnica (Quiñones *et al.*, 2017).

En la medida en que estos análisis sean mejor entendidos y su demanda aumente, serán más los pacientes que se puedan beneficiar de ellos y contaremos con datos genéticos de nuestra población, lo que permitirá una interpretación mucho más precisa de los resultados.

## **CITÓMICA**

La citómica o citometría de sistemas complejos, es una disciplina que se orienta a la investigación de los linajes o estirpes celulares que forman los citomas y que permite obtener información de sus características fenotípicas y bioquímicas (Lindell & Meyer, 2023). En su definición original, un citoma se define como el conjunto de todas las células de un tejido, órgano o sistema que están interrelacionadas y conectadas pero; también se sabe que las comunidades bacterianas actúan de forma concertada si es necesario (Melzer *et al.*, 2015).

Gran parte de esto se logra mediante el uso de técnicas moleculares y microscópicas que permiten visualizar los diversos componentes a medida que interactúan *in vivo*. Por ejemplo; la citometría de flujo, se ha convertido en una de las principales metodologías de investigación microbiológica (Robinson, 2018). Sin embargo; los ensayos citométricos en bacterias vivas aún son limitados.

Esto se debe, en parte; a que la pared celular perjudica la penetración de colorantes vitales, imponiendo así procedimientos de permeabilización para hacer accesible el compartimento intracelular. Estas manipulaciones pueden afectar la fisiología celular, provocar agregación o lisis y además requieren mucho tiempo (Kotenkova, 2019).

La barrera de permeabilidad es especialmente importante en bacterias gramnegativas debido a la composición única de su pared celular que es bastante impermeable a los compuestos hidrófilos y moderadamente a los hidrófobos (Cao & Wall, 2020).

Particularmente en *Escherichia coli*; existen dos cepas de tipo salvaje (*E. coli* B y *E. coli* K-12) que carecen del antígeno O del lipopolisacárido (LPS). Estos cambios son intrínsecos, es decir; no son el resultado de una manipulación genética (Browning *et al.*, 2023). Por esta razón, ambas cepas son utilizadas ampliamente en ensayos de toxicidad. Por ejemplo, la prueba de mutación inversa bacteriana incluida en la *Guía para Pruebas de Productos Químicos* de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), (Schoeny *et al.*, 2020).

Adicionalmente, la simplicidad de su manipulación genética permite el estudio específico de las vías metabólicas involucradas en los efectos tóxicos y proporciona modelos experimentales que son aplicables a procariontes y eucariotes (Browning *et al.*, 2023).

Desde un punto de vista práctico, la citómica ha sido relevante para el desarrollo de múltiples bioensayos relacionados por ejemplo con la determinación de funciones celulares básicas como capacidad reproductiva, actividad metabólica, integridad de la membrana, caracterización del estado fisiológico o el grado de viabilidad de las bacterias (Kupczyk *et al.*, 2022), (Tomasek *et al.*, 2018), estrés oxidativo y protección antioxidante (Jávega *et al.*, 2022) y producción de antibióticos (Ferguson *et al.*, 2022) entre otras.

## NUTRIGENÓMICA

La Nutrigenómica estudia los efectos de los nutrientes en los perfiles genómicos y transcriptómicos y sus consecuencias en el proteoma y el metaboloma. Su objetivo es optimizar la dieta para cada individuo, teniendo en cuenta sus necesidades metabólicas (Marcum, 2020).

Durante más de un siglo, los científicos han reivindicado el papel de diversos microorganismos en la inducción del cáncer. Sin embargo, esta afirmación siempre se había considerado falsa y sin fundamento. Actualmente se sabe que el microbioma desempeña un papel fundamental en la manipulación del sistema inmune (hacia estados de enfermedad o de salud) por lo que se han propuesto diversas estrategias para prevenir infecciones bacterianas y víricas con el objetivo impedir el desarrollo de ciertos tipos de cáncer (Galeano *et al.*, 2022).

Por ejemplo, *Helicobacter pylori* se ha relacionado con el adenocarcinoma gástrico, la presencia de *Porphyromonas gingivalis* en la saliva se ha propuesto como factor predictivo del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de colon (Hosainzadegan *et al.*, 2022). Por esta razón, comprender la relación entre la microbiota y la susceptibilidad a diversas patologías permite guiar nuevos enfoques mediante el uso de profilácticos y terapias potenciadoras de la microbiota (Krishnan *et al.*, 2017).

Sobre esta misma línea de investigación, se ha estudiado el efecto terapéutico del consumo de probióticos, prebióticos y simbióticos (Reid, 2016). Los resultados recientes (in vitro e in vivo) son prometedores, con indicios de que determinadas cepas desempeñan un papel importante en el tratamiento y la prevención de enfermedades como la diarrea, la intolerancia a la lactosa, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, el síndrome del intestino irritable, la obesidad y el cáncer, entre otras (Martyniak *et al.*, 2021).

Este efecto protector puede atribuirse, por ejemplo; a mejoras del sistema inmune del huésped, modulación del estrés oxidativo y la inflamación y al mantenimiento de las poblaciones bacterianas benéficas de forma que superen/supriman a las bacterias productoras de carcinógenos (Shi *et al.*, 2017).

También se ha demostrado que el intercambio de genes dentro de la microbiota intestinal es más frecuente de lo esperado. La suplementación con fibra dietética conlleva cambios físicos en la composición de la microbiota y estos cambios implican la transferencia

horizontal de genes, ya sea mediante transducción o conjugación bacteriana; mejorando la salud humana desde una perspectiva metagenómica (Tuncil *et al.*, 2020).

Lo que sabemos hasta ahora es que a medida que pase el tiempo, se tratará más de nutrición personalizada y menos de dietas de talla única. Recordando siempre que la dieta por sí sola no puede servir para prevenir o tratar el cáncer, sino que debe considerarse como parte del conjunto de interacciones que determinan la salud individual (Irimie *et al.*, 2019).

## **CAPÍTULO 2. CARACTERIZACIÓN DE LOS ASPECTOS GENERALES ASOCIADOS A LA MEDICINA DE PRECISIÓN Y SUS DIFERENTES ÁREAS DE APLICACIÓN CON ÉNFASIS EN BACTERIOLOGÍA MÉDICA.**

En la actualidad, el término “Medicina de Precisión” es ampliamente utilizado, sin embargo, la comprensión sobre sus implicancias aún no está masificada entre los profesionales de la salud. Una definición general la describe como un enfoque que utiliza la genética, el entorno y el estilo de vida de una persona para ayudar a determinar la mejor estrategia para prevenir o tratar una enfermedad (Hurtado, 2022). La rápida disminución de los costos de las pruebas genéticas, los vertiginosos avances en tecnología informática, la creación de bases de datos masivas y las nuevas terapias dirigidas han supuesto la llegada de la era de la Medicina de Precisión en diferentes niveles (Weil, 2018).

La Medicina de Precisión se basa en la creencia de que, dado que los individuos poseen características únicas a nivel molecular, fisiológico, de exposición ambiental y conductual, es posible que necesiten intervenciones que se adapten a estas características (Nakanishi, 2018). Esta creencia se ha verificado hasta cierto punto mediante la aplicación de ensayos biomédicos de alto rendimiento como la secuenciación del ADN, las Ciencias Ómicas, los protocolos de imágenes y los dispositivos inalámbricos de monitoreo de la salud, que han revelado una gran variación interindividual en los procesos de la enfermedad (Rykov, 2022).

Cabe señalar que muchas veces se utiliza el término Medicina Personalizada indistintamente con el término Medicina de Precisión (Goetz & Schork, 2018). Al respecto, surge la duda de si este cambio en las palabras representa solo semántica o es un cambio conceptual importante en la comprensión científica de la salud y la enfermedad y su aplicación al tratamiento y la prevención.

Según expertos del CDC, las justificantes para el cambio conceptual derivan de un informe del Consejo Nacional de Investigación (NRC), uno de los brazos operativos de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina de los Estados Unidos (NASEM).

Este informe exploró la necesidad de una “nueva taxonomía” que defina las enfermedades humanas por sus causas moleculares subyacentes y otros factores, además de los tradicionales signos y síntomas físicos. El informe también expresó su preocupación de que

el uso del término Medicina Personalizada podría implicar que los tratamientos se estuviesen desarrollando de manera única para cada individuo (CDC, 2016).

Por su parte, la Medicina de Precisión se enfoca en desarrollar estrategias de tratamiento o prevención basados en la combinación de factores genéticos, ambientales y sociales que podrían dirigirse a individuos o poblaciones; extendiendo de esta forma la Medicina de Precisión hacia un enfoque de “Salud Pública de Precisión” (Velmovitsky *et al.*, 2021)

Un ejemplo destacado es el uso de tecnologías de secuenciación del genoma de patógenos en el seguimiento de las fuentes de brotes de enfermedades infecciosas, la propagación y la susceptibilidad a los antibióticos. Al respecto, la iniciativa de Detección Molecular Avanzada (AMD) del CDC combina estas tecnologías con la Bioinformática y la Epidemiología para mejorar la vigilancia de la Salud Pública y el control de enfermedades infecciosas (CDC, 2023).

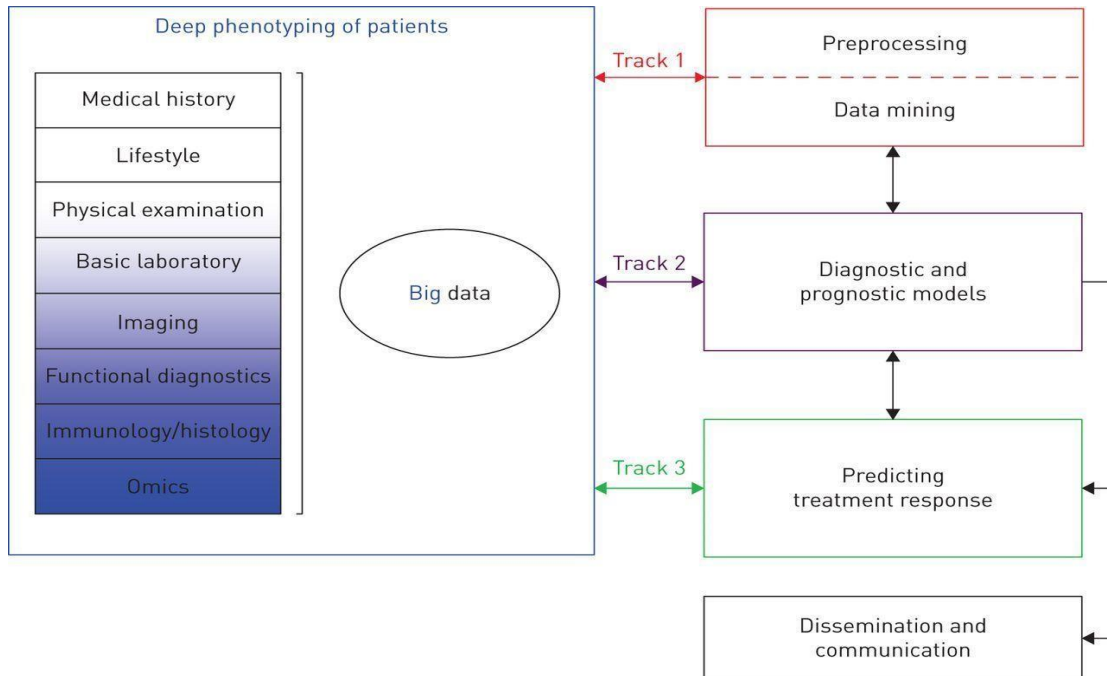
### **MEDICINA DE PRECISIÓN: UN PROCESO DINÁMICO.**

El término Medicina de Precisión se ha vuelto muy popular en los últimos años, impulsado por perspectivas científicas y políticas. A pesar de su popularidad, su significado exacto y cómo difiere de otros términos populares como “Medicina Personalizada”, “Medicina estratificada”, “Terapia dirigida” o “Fenotipado profundo” sigue sin estar claro (König *et al.*, 2017)

La Medicina de Precisión surgió como una crítica a la práctica médica convencional, caracterizada por emplear métodos simplificados de categorización; en los que todos los individuos que presentan un conglomerado de síntomas reciben un tratamiento similar sin tener en cuenta los sistemas dinámicos e integradores del cuerpo humano (Seetharaman *et al.*, 2021). Esta práctica ha llevado a una ambición razonable, de formas más precisas de diagnóstico y tratamiento.

Si bien esta conceptualización es relevante, deja abierta una serie de preguntas. Por ejemplo, ¿Cuándo comienza la Medicina de Precisión?, ¿De qué manera la estratificación de los pacientes se traduce en una mejor atención sanitaria? Para responder estas interrogantes, König y colaboradores plantearon una definición más completa que se centra en la Medicina de Precisión como un proceso dinámico descrito en la **Figura 5**.

**Figura 5.** El proceso de la Medicina de Precisión.



En la etapa de fenotipado profundo, la información sobre los pacientes se recopila en diferentes niveles. El sombreado indica que cuanto más voluminoso y complejo se vuelve el conjunto de datos, más probable es que cumpla con la presuposición de la Medicina de Precisión y el Big data. Los datos se envían para su posterior análisis a las rutas 1-3. En la ruta 1, los datos son previamente procesados, incluida la selección de variables, y se extraen para una estructura desconocida. En la ruta 2, las variables de las etapas anteriores se pueden utilizar para desarrollar y validar modelos diagnósticos y pronósticos. La relevancia clínica de estos modelos puede investigarse en estudios que muestren el efecto de la implementación de los modelos o enviando los modelos a la ruta 3. En la ruta 3, se desarrollan y validan modelos específicos que tienen como objetivo predecir la respuesta al tratamiento, en parte basándose en modelos desarrollados anteriormente. Los resultados de las rutas 1-3 retroalimentan a la etapa de fenotipado profundo para definir la evaluación posterior de los pacientes. Los modelos de las rutas 2 y 3 deben difundirse y comunicarse, proporcionando algoritmos accesibles y fáciles de usar en la práctica clínica.

Fuente: *The European respiratory journal: What is precision medicine?* König et al., 2017.

Este concepto incorpora las siguientes ideas:

- El proceso incluye una serie de circuitos de retroalimentación, es decir, no existe un punto final estático a partir del cual se brinda atención médica precisa a los pacientes.
- El ciclo implica que hay esfuerzos continuos para ser cada vez más precisos.

- Las estratificaciones más finas y precisas de los pacientes pueden ser resultados provisionales del proceso general (König *et al.*, 2017).

## **FENOTIPADO PROFUNDO**

El primer paso de esta etapa es la recopilación de datos. Como regla general, los pacientes deben ser representativos de la población de interés. Otros detalles más específicos del muestreo dependerán de la pregunta específica de investigación y del enfoque posterior del estudio (Wallace *et al.*, 2016), (Nevado *et al.*, 2021).

Cabe señalar que cuanto más voluminoso y complejo se vuelve el conjunto de datos, más probable es que cumpla con la presuposición para la Medicina de Precisión (indicada por el sombreado en la **Figura 5**) (König *et al.*, 2017). Sin embargo, es difícil trazar una línea exacta entre los datos que indican lo que comprende datos clásicos versus datos nuevos.

Podemos afirmar que los datos obtenidos cumplen con la definición de "Big data", cuando son demasiado grandes y complejos para ser manejados oportunamente con las herramientas tradicionales (Mehta & Pandit, 2018). Sin embargo, es importante destacar que los datos recopilados no necesariamente tienen que ser grandes, sino que simplemente superen el examen médico estándar para fomentar la Medicina de Precisión.

### **Ruta 1: Preprocesamiento y Minería de datos.**

Esta ruta incluye en primer lugar, el control de calidad que depende en gran medida del tipo específico de datos (Zhang *et al.*, 2023). Seguidamente el preprocesamiento incluye detalles sobre cómo manejar los datos faltantes (Abaoud & Taylor, 2022) y/o manejar datos fuera de rango o por debajo de los límites de detección (Shoari & Dubé, 2018).

Otro aspecto importante se refiere a la preselección de las variables. Dado que la recopilación de datos en la etapa de fenotipado profundo conduce a una gran cantidad de datos en su mayoría no seleccionados, esto inevitablemente incluye muchas variables que son irrelevantes para el modelado posterior (König, 2017).

Según Pierre y colaboradores, la integración de múltiples conjuntos de datos representa un desafío estadístico (debido al número de individuos, el alto número de variables y la

heterogeneidad de los conjuntos de datos). Se ha demostrado que si se agregan variables irrelevantes (también llamadas “ruido”), las relaciones y estructuras subyacentes pueden pasar desapercibidas. (Pierre *et al.*, 2020).

En este sentido, utilizar técnicas de Minería de Datos y otras técnicas relacionadas como la Inteligencia Artificial, el Machine Learning y la Estadística; permiten extraer la información relevante de los conjuntos de datos y transformarla en una estructura comprensible para su uso posterior (Wu *et al.*, 2021).

Por ejemplo, Liu y colaboradores diseñaron un software para la investigación de comunidades microbianas. El paquete incluye clases para el preprocesamiento de datos y otras funcionalidades fácilmente accesibles para los usuarios (Liu *et al.*, 2021). Este software emplea un lenguaje de programación estadística que destaca por su flexibilidad en aplicaciones científicas (Oksanen *et al.*, 2019) permitiendo que múltiples tipos de datos como SNPs, variaciones en el número de copias, estados de metilación, expresión de ARNm, abundancia de proteínas e información clínica se puedan agrupar en enfoques integradores o de consenso como se sugiere en la literatura (Chauvel *et al.*, 2020).

Los datos obtenidos al final de la ruta 1 pueden ser dirigidos a las rutas 2 y/o 3.Cuál de estas vías se elige dependerá del conocimiento previo sobre el tema, el objetivo específico de la investigación y los datos disponibles. Por ejemplo, la ruta 2 es apropiada si se han evaluado muestras con el potencial de desarrollar o validar modelos pronósticos o diagnósticos. Por su parte, los modelos para predecir la respuesta al tratamiento pueden construirse directamente, entrando así en la ruta 3 (König, 2017).

### **Ruta 2: Modelos pronósticos y diagnósticos.**

Utilizando los datos de los pasos anteriores, se pueden desarrollar modelos de predicción para ayudar a estimar la probabilidad de que una enfermedad específica esté presente (modelos de diagnóstico) o que ocurra un evento específico en el futuro (modelos pronósticos) (König, 2017).

Cómo probar la utilidad clínica de un modelo dado dependerá del contexto. En general, ningún método es mejor, todos tienen diferentes fortalezas y debilidades (König, 2017). Una vez que se ha logrado diseñar un modelo estable y significativo, el resultado es un algoritmo

o una regla de predicción clínica que pronostica un resultado clínicamente relevante. Sin embargo, estos modelos de predicción clínica deben evaluarse y actualizarse constantemente para que sigan siendo relevantes a largo plazo (Binuya *et al.*, 2022).

Una vez que un modelo es validado, el siguiente paso es su comunicación y difusión entre los profesionales, no solo a través de publicaciones científicas sino también mediante algoritmos fáciles de utilizar junto con herramientas de interpretación.

Un ejemplo de aplicación de estos modelos es el estudio llevado a cabo por Gilfillan y colaboradores en el que utilizaron un modelo predictivo para identificar factores medioambientales asociados a la contaminación fecal de aguas superficiales. Aunque el uso de indicadores fecales ha reducido el riesgo para la salud humana, los nuevos procesos de modelización permiten desarrollar sistemas de alerta temprana y orientar la toma de decisiones (Gilfillan *et al.*, 2018).

Además, la modelización permite inferir fuentes y procesos asociados a los OIA y otros patógenos, superando algunos de los problemas del paradigma del indicador único. Se han utilizado diversos modelos para abordar problemas como la predicción de la edad relativa de la contaminación fecal o la detección de virus.

Otros autores también proponen listas de verificación que incluyen aspectos como requisitos de muestras y ensayos, diseño de estudios clínicos y materia reglamentaria, ética y legal (Wang *et al.*, 2022).

### **Ruta 3: Predicción de la respuesta al tratamiento.**

Evaluar los beneficios terapéuticos que aporta un nuevo medicamento consiste en valorar sus beneficios, en términos de eficacia, seguridad (efectos adversos) o comodidad posológica en relación con otras opciones disponibles (Korang *et al.*, 2021), (Llor *et al.*, 2022).

Por ejemplo, Wang y colaboradores proponen una potencial solución a la resistencia mediada por el gen *mcr-1* (gen de resistencia a la colistina), el cual es movilizado y transmitido por plásmidos. Los investigadores identificaron 35 clusters de genes biosintéticos [BCGs (grupos de genes estrechamente relacionados que participan en una

vía metabólica común y específica]) que se predijo codificarían antibióticos de la familia de la polimixina (Wang *et al.*, 2022).

El aislamiento natural de este producto se realiza tradicionalmente mediante caldos de fermentación bacteriana. Sin embargo, este proceso es complejo y está limitado por el hecho de que la mayoría de los BGCs permanecen silenciados en los caldos de fermentación (Tomm *et al.*, 2019). Por su parte, la síntesis química proporciona un método más sencillo para acceder a las moléculas codificadas por los BGCs secuenciados (Chu *et al.*, 2020).

De esta forma se produjo macolacina (análogo natural de la colistina), que resultó ser activa in vivo contra patógenos gramnegativos que expresaban *mcr-1* y contra patógenos intrínsecamente resistentes (Wang *et al.*, 2022) incluyendo *Acinetobacter baumannii* (CRAB y XDR) y *Neisseria gonorrhoeae*; proporcionando una ventaja terapéutica fácilmente escalable para estos patógenos (Hameed *et al.*, 2019), (Aitolo *et al.*, 2021).

#### **Ruta 4: Biomarcadores y gravedad de la enfermedad.**

Los biomarcadores que reflejan la respuesta del huésped a una infección ofrecen una medida objetiva de la gravedad de la enfermedad, por lo que en la práctica clínica son ampliamente utilizados dado su potencial diagnóstico y pronóstico. La carga epidemiológica global de las enfermedades infecciosas ha centrado la atención de investigadores a nivel mundial debido a su impacto en los índices de morbimortalidad. Por lo que en la literatura se describen ampliamente diversos datos de laboratorio que permiten anticipar la severidad de una infección en un paciente a través de la medición de ciertos biomarcadores. Los siguientes son ejemplos de infecciones en la que se han realizado estudios al respecto.

#### **DIARREA ASOCIADA A CLOSTRIDIODES DIFFICILE**

La incidencia de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) está aumentando y se asocia a una importante morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, es necesario encontrar nuevas herramientas para determinar la gravedad de la enfermedad.

En un estudio retrospectivo realizado por Nseir y colaboradores se demostró que los parámetros NLR y MPV (índice neutrófilo/linfocito y volumen plaquetario medio, respectivamente) se asocian significativamente con la gravedad y la mortalidad en pacientes con CDAD (Nseir *et al.*, 2019).

El índice neutrófilo/linfocito (NLR) es un marcador efectivo de inflamación que se ha utilizado recientemente como marcador de inflamación sistémica en enfermedades como el cáncer, enfermedad renal crónica, así como predictor del pronóstico en enfermedades cardiovasculares y neoplasias malignas (Li *et al.*, 2020). Este marcador inflamatorio se asocia con el mecanismo fisiopatológico del Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), que se caracteriza por un aumento del número de neutrófilos. Sin embargo, la linfocitopenia aparece como consecuencia de la marginación y redistribución de los linfocitos en el sistema linfático, con una aceleración de la apoptosis (Nseir *et al.*, 2019).

El volumen plaquetario medio (VPM) es una medida del tamaño medio de las plaquetas que se encuentran en la sangre y suele incluirse en los análisis de sangre como parte del hemograma completo. En los análisis de sangre como parte del hemograma completo. El VPM es mayor cuando hay destrucción de plaquetas, lo que ocurre durante la inflamación. En este contexto, un aumento de los VPM y un recuento reducido de plaquetas se asocia con un pronóstico desfavorable y con un riesgo elevado de mortalidad (Barbero *et al.*, 2024).

Otros datos demográficos (como la edad del paciente), y de laboratorio (recuento de glóbulos blancos, niveles de creatinina, así como el ribotipo de *C. difficile* y los genes de la toxina) también se han asociado con la gravedad de la enfermedad (Lesniak *et al.*, 2022). Además, una disminución de la albúmina sérica ha sido altamente correlacionada con la recurrencia de la enfermedad (Knafl *et al.*, 2019).

## **NEUMONÍA**

Estudios realizados en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) han revelado que un incremento en la concentración sérica tanto de la proteína C reactiva (PCR) como la procalcitonina (PCT) están asociados a la gravedad de la enfermedad (Ratageri *et al.*, 2022).

Por su parte, la proteína fijadora de calcio A12 (S100A12); aunque no forma parte de los análisis de rutina, también se ha asociado con la gravedad y el pronóstico adverso en pacientes con NAC, lo que sugiere que está involucrada en el proceso fisiopatológico de la enfermedad. La S100A12 (también llamada calgranulina C) está presente en el citoplasma de células mieloides como neutrófilos, linfocitos y monocitos y participa en múltiples actividades celulares que incluyen actividad quimiotáctica, reacción inflamatoria, estrés oxidativo y activación de cascadas de señalización intracelular (Jiang *et al.*, 2021).

## **SEPSIS**

Como se mencionó anteriormente, la sepsis es una entidad que mata millones de personas cada año y deja discapacitados a muchos otros (OMS, 2020). De ello ha derivado el esfuerzo para identificar biomarcadores que tengan la capacidad de identificar de forma oportuna al paciente que requiere tratamiento mejorando el desenlace y evitando su exposición innecesaria a antimicrobianos (Agudelo *et al.*, 2021).

Las definiciones actualmente aceptadas de sepsis, sepsis grave y shock séptico se desarrollaron y perfeccionaron utilizando diferentes criterios para ayudar a identificar, tratar y estudiar a los pacientes con infecciones que presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad significativas (Menon *et al.*, 2022). La literatura describe diversas medidas de laboratorio que se han relacionado con un peor pronóstico del paciente con sepsis. Por ejemplo; pH sérico más bajo (Nazir *et al.*, 2019), aumento del lactato (Choi *et al.*, 2018), déficit de bases séricas (El-Zayat & Shalaby, 2018), urea y creatinina más alta (Jaiswal *et al.*, 2020), trombocitopenia (Shah *et al.*, 2020), hipofibrinogenemia (Tang *et al.*, 2020), hiperkalemia (El-Zayat & Shalaby, 2018), hipoalbuminemia (Chen *et al.*, 2017), procalcitonina más alta (Xie *et al.*, 2019), aumento de la alanina aminotransferasa (Chen *et al.*, 2017), disminución del nivel de antitrombina III (Niederwanger *et al.*, 2018), disminución de vitamina D (Onwuneme *et al.*, 2015), menores niveles séricos de zinc (Saleh & Abo El Fotoh, 2018), entre otros.

## **SARS-CoV-2**

Durante la pandemia COVID 19 se reconoció cada vez más la utilidad de analitos no venosos y menos invasivos. La identificación de biomarcadores de la gravedad de la enfermedad en COVID-19 poseen un valor clínico considerable, sobre todo teniendo en cuenta la limitada disponibilidad actual de nuevas terapias antivirales, que se sabe que ejercen su máxima eficacia cuando se administran en las primeras fases de la enfermedad (O'Moráin *et al.*, 2022).

Aunque se reconoce como una infección predominantemente del tracto respiratorio, se notifican con frecuencia síntomas gastrointestinales, con una incidencia de diarrea y dolor abdominal que oscila entre el 2 y el 49% (Tian *et al.*, 2020). Tanto el receptor del SARS-CoV-2, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), como la proteína nucleocápside del SARS-CoV-2 se han detectado en células epiteliales gastrointestinales (enterocitos), lo que sugiere un papel de la infección vírica directa en la liberación de citocinas y la activación de neutrófilos (Wong *et al.*, 2020). Además, se ha detectado ARN de SARS-CoV-2 en muestras de heces y biopsias de colon, lo que implica que el intestino es un sitio de replicación vírica (Penninger *et al.*, 2021).

La calprotectina fecal, es miembro de la familia de proteínas S100. Procede principalmente de los neutrófilos y tiene efectos antimicrobianos directos y un papel en la respuesta inmunitaria innata (Ayling & Kok, 2018). En un estudio realizado por O'Moráin y colaboradores los niveles elevados de calprotectina fecal en los pacientes con SARS-CoV-2 mostraron una asociación con una inflamación sistémica elevada, los cuales además mostraron mayores niveles séricos de ferritina, una estancia hospitalaria significativamente más prolongada y una evolución clínica más grave (O'Moráin *et al.*, 2022).

## **TUBERCULOSIS**

La anemia se ha asociado a resultados desfavorables de pacientes con tuberculosis (Holden *et al.*, 2019) y a un mayor riesgo de letalidad (Hella *et al.*, 2018). Además, la anemia se asoció con antecedentes de pérdida de peso, hospitalización, coinfección con VIH, aumento del recuento de plaquetas y microcitosis. Siendo más frecuente en las formas clínicas más graves, como la tuberculosis meníngea y diseminada (de Mendonça *et al.*, 2021).

Kumar y colaboradores sugieren que un panel más amplio de citocinas proinflamatorias está asociado con la patología y la gravedad de la enfermedad. Los investigadores realizaron perfiles longitudinales de citoquinas plasmáticas y describieron su asociación con la gravedad de la enfermedad, la carga bacteriana y el retraso en la conversión de los cultivos (Kumar *et al.*, 2019).

## **LA MEDICINA DE PRECISIÓN DESDE UNA PERSPECTIVA DE SALUD PÚBLICA.**

Si bien la Medicina de Precisión es una promesa a nivel de tratamiento y diagnóstico individual, trasladar sus características a nivel poblacional es un proceso complejo que está en sus primeras etapas de desarrollo (Khoury *et al.*, 2016). Históricamente se ha demostrado que la desigualdad social, la pobreza y el racismo tienen profundos impactos en morbilidad, mortalidad y esperanza de vida (Ramaswami *et al.*, 2018).

Estos desafíos no han pasado desapercibidos para los expertos en el tema y así nace All of Us<sup>SM</sup>, una estrategia clave para superar estos obstáculos; creada en 2015 durante el mandato de Barack Obama, con un presupuesto que ha aumentado cada año desde su lanzamiento. Este proyecto tiene como objetivo recopilar datos genéticos y de salud (hábitos de estilo de vida, información de salud y exposiciones ambientales) de al menos un millón de voluntarios en los Estados Unidos (Hudson *et al.*, 2015).

Los participantes pueden brindar acceso a sus registros electrónicos de salud y compartir datos recopilados por dispositivos portátiles. También se les puede pedir que proporcionen muestras de sangre, orina y otras mediciones físicas. El programa es actualmente bilingüe, con información y materiales disponibles en español e inglés (NIH, 2023).

Teóricamente, esta cohorte tendrá el poder estadístico para detectar asociaciones entre exposiciones biológicas y/o ambientales y resultados de salud (Ramírez *et al.*, 2022). En última instancia, este enfoque de Big data integrará toda la información de esta relación simbiótica entre Salud Pública y Medicina de Precisión en una base de datos que se utilizará para identificar el riesgo de enfermedad y las diferentes respuestas entre los subgrupos (Ramaswami *et al.*, 2018).

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.

El vínculo entre la Medicina de Precisión y las Ciencias Ómicas ha permitido el estudio de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes proporcionando una mejor comprensión de los factores asociados a las cepas resistentes (Wu *et al.*, 2021).

En este sentido los hallazgos de los estudios de asociación del genoma completo [genome-wide association studies (GWAS)] han permitido identificar nuevos mecanismos patogénicos y nuevas dianas terapéuticas. Además, son útiles en la vigilancia e identificación de la relación genética en los brotes (Ramaswami *et al.*, 2018).

Por ejemplo, en un estudio sobre tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB), Shah y colaboradores utilizaron GWAS en el estudio de la distribución geográfica de las cepas, las cuales se dividieron en (1) aquellas con resistencia adquirida (debido a un tratamiento inadecuado, adherencia deficiente al tratamiento o niveles subterapéuticos de los fármacos) y (2) aquellas atribuidas a resistencia transmitida (Shah *et al.*, 2017). Este estudio identificó vínculos epidemiológicos de persona a persona o basados en el hospital en 30% de los participantes.

Además, demostró que la mayoría de los casos se debieron a la transmisión más que al empleo de un tratamiento inadecuado. Sugiriendo que el control de la epidemia XDR-TB requiere un mayor enfoque en la interrupción de la transmisión. Por lo que se debe enfatizar en el mapeo de la enfermedad en aras de guiar decisiones sanitarias e implementar políticas de salud (Shah *et al.*, 2017), (Shenoi *et al.*, 2022).

La Medicina de Precisión también ha tenido alcances en el tratamiento de enfermedades no transmisibles como el cáncer. Por ejemplo, Kawanabe y colaboradores estudiaron como ciertos metabolitos derivados de la microbiota intestinal modulan el microambiente tumoral y demostraron que el exopolisacárido EPS-R1 producido por *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* favorecía la proliferación de células T CCR6+ CD8+ que posteriormente pueden migrar del intestino a los tumores que expresan CCL20 (una citocina quimioatrayente para linfocitos) (Kawanabe *et al.*, 2022).

De igual forma, el uso de postbióticos en combinación con ICB es una estrategia propicia para evitar los riesgos del trasplante de microbiota fecal (Lam *et al.*, 2021). superando los obstáculos propios de la transferencia bacteriana, como la supervivencia a través de la vía de administración, la colonización exitosa y la producción eficiente de las moléculas bioactivas in situ (Cammarota *et al.*,2019).

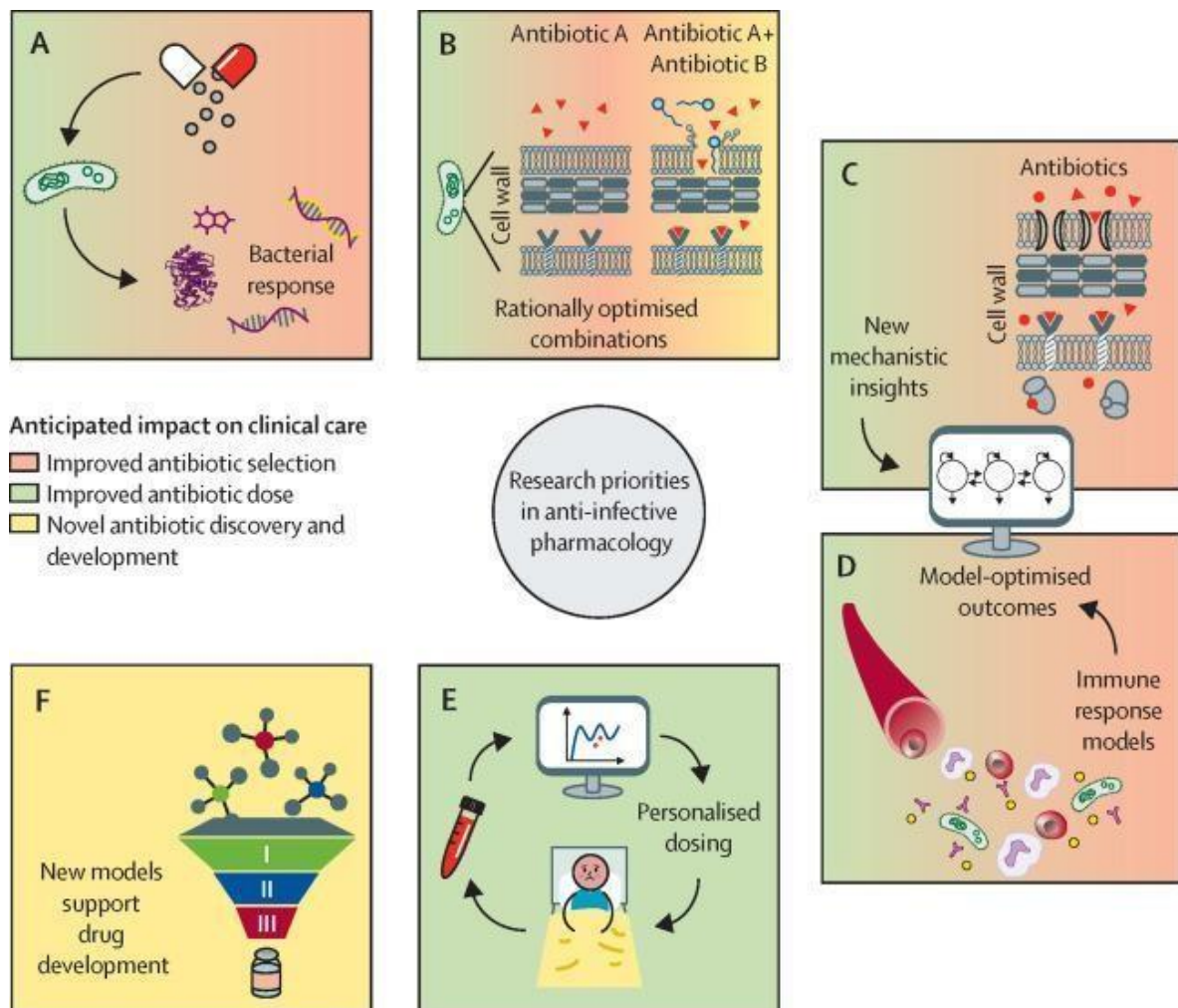
#### **INTEGRACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BACTERIANAS, DEL PACIENTE Y DEL FÁRMACO PARA PERSONALIZAR LAS TERAPIAS ANTIBIÓTICAS.**

A medida que las bacterias desarrollan mecanismos de resistencia y desafían los enfoques terapéuticos tradicionales, también deben hacerlo nuestros enfoques de investigación y tratamiento con antibióticos.

Tradicionalmente el objetivo del desarrollo farmacológico es crear medicamentos con esquemas de dosificación fijos. Sin embargo, esta estrategia se ve debilitada si la variabilidad farmacocinética y/o farmacodinámica es demasiado elevada para mantener un perfil de alta eficacia y baja toxicidad, lo cual suele suceder en poblaciones especiales, como los pacientes en estado crítico o en infecciones con organismos multirresistentes (Abdul *et al.*, 2020).

Para una traslación óptima al ámbito clínico, es preciso mejorar nuestra comprensión de los factores que impulsan la eficacia de los antibióticos, incluidos los factores relacionados con el paciente, la bacteria y el fármaco (Bulman *et al.*, 2022). En este sentido, Bulman y colaboradores identificaron seis áreas prioritarias para centrar la investigación en farmacología antibiótica (**Figura 6**). Estas prioridades de investigación nos permitirán aprovechar mejor las ventajas de la terapia antibiótica de precisión y mejorar la evolución de los pacientes en los próximos años.

**Figura 6.** Áreas prioritarias de investigación en Farmacología antibiótica.



Los colores que rodean cada área prioritaria de investigación se corresponden con su efecto previsto en la atención clínica (mejora de la selección de antibióticos, mejora de la dosificación o descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos). (A) Exploración de la respuesta de los patógenos a los antibióticos. (B) Identificar objetivos farmacocinéticos y farmacodinámicos de precisión para las combinaciones de antibióticos. (C) Optimización racional de la terapia mediante la modelización de la evolución temporal de la respuesta al tratamiento. (D) Modelización de variables relacionadas con el huésped para predecir los resultados de los pacientes. (E) Integrar las características bacterianas, del paciente y del fármaco para personalizar las terapias antibióticas con la gestión terapéutica de los medicamentos. (F) Mejora de la farmacocinética y la farmacodinámica de las terapias antibióticas nuevas y no tradicionales.

Fuente: Research priorities towards precision antibiotic therapy to improve patient care. Bulman *et al*, 2022.

Más allá de las diferencias en el metabolismo o la excreción de los fármacos, la Medicina de Precisión permite proporcionar una caracterización de las variaciones genéticas que aumentan los eventos adversos (Dankar *et al.*, 2018).

Actualmente, más de 100 medicamentos (incluidos los antibióticos) están listados bajo una etiqueta farmacogenómica (Tabla 1), que recomienda la evaluación genómica antes de su uso (FDA, 2023). La inclusión de información farmacogenómica en las etiquetas de los medicamentos ha aumentado para todas las áreas clínicas en las últimas décadas (Sven *et al.*, 2023). El objetivo es reducir el despilfarro de fármacos, no solo evitando el uso de medicamentos que no proporcionarían eficacia para individuos particulares, sino también evitando toxicidad que podría ser potencialmente mortal (Kim *et al.*, 2021).

**Tabla 1.** Biomarcadores farmacogenómicos en el etiquetado de antibióticos.

Droga	Biomarcador <sup>†</sup>	Texto de etiquetado <sup>‡</sup>
Ácido Nalidíxico	G6PD	<b>Precauciones</b> Se debe tener precaución en pacientes con deficiencia de G6PD. Trastornos de los tendones que incluyen rotura del tendón, colestasis, parestesia, acidosis metabólica, trombocitopenia, leucopenia o anemia hemolítica, a veces asociado con deficiencia de G6PD y neuropatía periférica.
Ceftriaxona (1)	G6PD	<b>Advertencias</b> Metahemoglobinemia: Se han notificado casos de metahemoglobinemia en asociación con el uso de anestésicos locales. Aunque todos los pacientes tienen riesgo de sufrir metahemoglobinemia, pacientes con deficiencia de G6PD, metahemoglobinemia congénita o idiopática, compromiso cardíaco o pulmonar, bebés <6 meses de edad y la exposición concurrente a agentes oxidantes son más susceptibles a desarrollar síntomas clínicos.
Ceftriaxona (2)	Inespecífico (Metahemoglobinemia congénita)	
Dapsona	G6PD	Etiquetado no disponible electrónicamente en Drugs@FDA
Eritromicina y Sulfisoxazole	G6PD	Etiquetado no disponible electrónicamente en Drugs@FDA
Isoniazida Pirazinamida y Rifampicina	Inespecífico (NAT)	<b>Farmacología Clínica</b> La isoniazida se metaboliza en el hígado principalmente por acetilación y deshidratación. La tasa de acetilación está determinada genéticamente. Aproximadamente el 50% de los afroamericanos y caucásicos son "inactivadores lentos" y el resto son "inactivadores rápidos"; la mayoría de los esquimales y asiáticos son "inactivadores rápidos". La tasa de acetilación no altera significativamente la eficacia de la isoniazida. Sin embargo, la acetilación lenta puede provocar niveles más altos del fármaco en sangre y, por lo tanto, un aumento de reacciones tóxicas.
Mafenide	G6PD	<b>Advertencias y Reacciones adversas:</b> Se ha informado anemia hemolítica fatal con CID presumiblemente relacionada con una deficiencia de G6PD después del tratamiento con acetato de mafenide.
Nitrofurantoina	G6PD	<b>Advertencias</b> Anemia hemolítica: La nitrofurantoina ha inducido casos de anemia hemolítica del tipo sensibilidad a la primaquina. La hemólisis parece estar relacionada con una deficiencia de G6PD en los glóbulos rojos de los pacientes afectados. Esta deficiencia se encuentra en el 10% de los negros y un pequeño

		<p>porcentaje de grupos étnicos de origen mediterráneo y del cercano Oriente. La hemólisis es una indicación para suspender Furadantin®, la hemólisis cesa cuando se retira el fármaco.</p> <p><b>Reacciones adversas</b></p> <p>Eventos adversos de laboratorio: Aumento de AST y ALT, disminución de Hb, aumento del fósforo sérico, eosinofilia, anemia por deficiencia de G6PD, agranulocitosis, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia megaloblástica. En la mayoría de los casos, estas anomalías hematológicas se resolvieron tras el cese del tratamiento. Rara vez se ha informado anemia aplásica.</p>
Sulfadiazina	G6PD	<p><b>Advertencias</b></p> <p>El uso de Silvadene® crema 1% (sulfadiazina de plata) en algunos casos de personas con deficiencia de G6PD puede ser peligroso, ya que puede ocurrir hemólisis.</p>
Trimetoprima y sulfametoxazol (1)	G6PD	<p><b>Precauciones</b></p> <p>Hemólisis: Puede ocurrir en personas con deficiencia de G6PD. Esta reacción frecuentemente está relacionada con la dosis (ver Clínica Farmacología y Posología y Administración).</p>
Trimetoprima y sulfametoxazol (2)	Inespecífico (NAT)	<p><b>Precauciones</b></p> <p>Anormalidades de electrolitos. Durante el tratamiento se debe asegurar una adecuada ingesta de líquidos y diuresis para prevenir la cristaluria. Los pacientes que son "acetiladores lentos" pueden ser más propensos a reacciones idiosincrásicas a las sulfonamidas.</p>

† Los biomarcadores representativos se enumeran según la nomenclatura estándar según el símbolo de la Organización del Genoma Humano (HUGO) y/o descriptores simplificados que utilizan otras convenciones comunes.

El término "no específico" se proporciona cuando el etiquetado no identifica explícitamente el(los) biomarcador(es) específico(s) o cuando el biomarcador es representado por un fenotipo molecular o firma genética y, en algunos casos, el biomarcador se infirió en función del lenguaje de etiquetado.

‡ Las figuras y tablas a las que se hace referencia se pueden encontrar en las etiquetas disponibles en Drugs@FDA.

Fuente: Elaboración propia con base en *Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling*, 2023.

## RETOS Y PERSPECTIVAS FUTURAS.

Las limitaciones actuales y los desafíos futuros consisten no solo en la mejora continua de la forma en que se caracterizan a los individuos, sino también en las formas de desarrollar terapias más precisas. Existen además, otros problemas asociados que pueden ser difíciles de superar en el corto plazo.

Respecto a la investigación y la práctica de la Salud Pública de Precisión, el manejo de grandes conjuntos de datos plantea dos puntos clave:

- (1) El riesgo de divulgación inadvertida de información de identificación personal (por ejemplo, mediante el uso de herramientas en línea (Bader *et al.*, 2016).
- (2) El desafío de identificar y mantener estándares de investigación ética frente a las tecnologías emergentes (Xafis, 2015).

Afortunadamente, este problema no es exclusivo de los entornos de atención médica, ya que ha afectado a muchos otros sectores (incluidas las industrias bancarias, de marketing y de redes sociales). De esta forma, las estrategias utilizadas en estas otras industrias podrían adaptarse para su implementación en entornos de atención médica (Mai, 2016).

Otro tema recurrente en los debates sobre privacidad, incluso antes de la era de los macrodatos, es la noción de propiedad de la información. Esta controversia se da porque en todas las etapas de la producción de datos (desde visitas clínicas, análisis de laboratorio hasta publicaciones en redes sociales) implican el trabajo de más de una persona, cada una de las cuales ha contribuido al proceso y, por lo tanto, tiene algunos derechos sobre los datos (Mai, 2016).

De igual forma es importante resaltar la necesidad de habilidades para administrar y analizar estos datos, así como estrategias para obtener y mantener actualizados los conocimientos de la fuerza laboral (Krasna & Fried, 2021). A medida que estas prácticas se vuelvan más comunes se irán incorporando con mayor frecuencia en la rutina diaria.

Finalmente, los estudios de evaluación económica muestran que estas estrategias tienen un impacto positivo en la calidad y los costos de la atención médica. Siendo de manera global más rentable que las alternativas consideradas según la economía actual. Por lo tanto, parece probable que la Medicina de Precisión se convierta eventualmente en un servicio clave de la atención médica (Verbelen *et al.*, 2017).

### **CAPÍTULO 3. DESCRIPCIÓN DE LA INFORMACIÓN DERIVADA DE LA INTEGRACIÓN DE LAS CIENCIAS ÓMICAS A LA MEDICINA DE PRECISIÓN.**

En la actualidad existe una basta evidencia científica para afirmar que la aplicación precoz y dirigida de una serie de medidas diagnóstico-terapéuticas incluido el tratamiento antibiótico adecuado; mejora significativamente la supervivencia de los pacientes (Evans *et al.*, 2021).

Sin embargo un creciente número de infecciones, como la neumonía, la tuberculosis, la septicemia, la gonorrea y las enfermedades de transmisión alimentaria, son cada vez más difíciles y a veces imposibles de tratar a medida que los antibióticos van perdiendo eficacia (OMS, 2020). Se estima que el uso inapropiado y excesivo de antibióticos causará 10 millones de muertes en todo el mundo para el año 2050 (OMS, 2019).

Otros factores como la transferencia de bacterias resistentes de los animales a los humanos (por contacto directo o a través de los alimentos), la contaminación del agua con residuos de antimicrobianos y la venta de antibióticos sin receta médica empeora la aparición y propagación de la farmacorresistencia (OPS, 2021). Además, en los países donde no existen normas terapéuticas estandarizadas, el personal sanitario tiene tendencia a prescribir -y la población general a consumir- antibióticos en exceso (Kopsidas *et al.*, 2023).

De igual forma, la facilidad y la frecuencia con que se desplazan ahora las personas, ha propiciado que la RAM alcance dimensiones mundiales, situación que amerita esfuerzos intersectoriales por parte de todas las naciones (Hargreaves *et al.*, 2017).

En el ámbito sanitario se estima que entre el 50 y el 60% de las infecciones nosocomiales son causadas por microorganismos resistentes (Lemiech *et al.*, 2021). Respecto a los microorganismos Gram positivos, la incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) se ha incrementado vertiginosamente, y aún más acelerada ha sido la diseminación del enterococo resistente a vancomicina (ERV) (Kleyman *et al.*, 2021).

En cuanto a los microorganismos Gram negativos, destaca la diseminación de la resistencia mediada por betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Las cepas productoras BLEE, en su mayoría enterobacterias, y en particular *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, son resistentes a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos con la excepción de carbapenémicos, cefamicinas y combinaciones de  $\beta$ -lactámicos con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas (Acosta *et*

*al.*, 2018). Además de las BLEE clásicas, de naturaleza plasmídica, existen microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasas cromosómicas (Sangama & Pereyra, 2018).

Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) son ocasionadas por microorganismos intrahospitalarios y, en ocasiones, condicionadas por la microbiota del personal de salud y del mismo paciente (Lemiech *et al.*, 2021). A su vez, la pandemia de SARS-CoV-2 (COVID-19) destacó el desafío que representa un patógeno emergente para adaptar las medidas de prevención respecto al riesgo de exposición y la necesidad de mantener la calidad de la atención (Khan *et al.*, 2020).

De particular relevancia son las unidades de cuidados intensivos (UCI) donde una serie de factores están relacionados con el desarrollo de resistencias; como la gravedad del paciente, sus comorbilidades, inmunosupresión inducida, empleo de dispositivos médicos y procedimientos invasivos (Blot *et al.*, 2022), la prolongación de la estancia hospitalaria, el aumento en el número de ingresos de pacientes provenientes de centros de larga estancia colonizados o infectados por microorganismos resistentes y la inadecuada adherencia a las medidas de control (Mokrani *et al.*, 2023).

En un intento por detener la progresión y mitigar el impacto de la RAM, organizaciones de todo el mundo han planteado diversas iniciativas. Por ejemplo, de una alianza entre la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Unión Europea (UE) nace el proyecto *Trabajando juntos para combatir la resistencia a los antimicrobianos*, bajo el enfoque de “Una salud”

El objetivo de este proyecto es que los países participantes puedan fortalecer sus planes de acción para el control de la RAM considerando que la salud humana y animal son interdependientes y están vinculadas a los ecosistemas en los cuales coexisten (OPS, 2021). Asimismo, la OPS advierte que la RAM pone en peligro los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) planteados por las Naciones Unidas en 2015 como un llamado universal a la acción para poner fin a la pobreza, proteger el planeta y garantizar que para 2030 todas las personas disfruten de paz y prosperidad (OPS, 2021), (PNUD, 2023).

Por su parte la OMS y la iniciativa *Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas*, crearon la *Asociación Mundial para la Investigación y el Desarrollo de Antibióticos* (GARDP), la cual fomenta la investigación y el desarrollo mediante colaboraciones público-

privadas. Para 2023, la Alianza tiene como objetivo desarrollar y proporcionar hasta cuatro nuevos tratamientos mediante la mejora de los antibióticos existentes y la aceleración de la entrada de nuevos antibióticos (Pidcock, 2019), (OMS, 2020).

En nuestro país el ente rector para la vigilancia y el control de la RAM es el Ministerio de Salud, quienes, considerando el impacto de la RAM sobre la salud humana, animal, vegetal y el medio ambiente, conformaron la *Comisión Nacional de Lucha contra la Resistencia Antimicrobiana*, con intervención multisectorial del sector público y privado y siguiendo las recomendaciones realizadas por la OMS, FAO y OIE. Es así como a través del decreto ejecutivo 41385-S se declaró de interés público y de aplicación obligatoria el *Plan de Acción Nacional de Lucha Contra la Resistencia a los Antimicrobianos Costa Rica 2018-2025*. Del cual podemos destacar las siguientes pautas:

- Acceso a los antimicrobianos con seguridad, eficacia y calidad garantizada, en el sector humano y pecuario a través de normativa de registro sanitario y normativa conexas que busca garantizar la estabilidad, la bioequivalencia, la utilización de métodos analíticos apropiados y la adecuada verificación de la calidad y etiquetado de los medicamentos.
- Control de medicamentos en el mercado a través del análisis fisicoquímico y el fomento de la farmacovigilancia, la realización de operativos para combatir el suministro de medicamentos falsificados, adulterados y deteriorados.
- Inspecciones de verificación para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en los laboratorios fabricantes y de las Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución (BPAD) para garantizar la calidad del medicamento desde su fabricación, pasando por los diferentes canales de distribución hasta su ingreso a las farmacias.
- Para los productos de uso en animales productores de alimentos, registrados en Costa Rica, se exige el cumplimiento de periodos de resguardo y descarte, basados en los lineamientos internacionales del Codex Alimentarius y la OIE.
- Establecido de las metodologías adecuadas para la disposición final de residuos de antimicrobianos.
- Obligatoriedad del uso de receta médica para dispensar antibióticos para seres humanos (no así para el uso agropecuario).

## **PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS (PROA).**

Los PROA [en inglés *Antibiotic Stewardship Programs* (ASP)] se han definido recientemente como "intervenciones diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de antimicrobianos al promover la selección del régimen óptimo de antimicrobianos, la dosis, la duración de la terapia y la vía de administración. Conceptos anteriores se centraron en la administración financiera de los antibióticos más caros (IDSA, 2023).

Esta nueva definición nace de la preocupación por el aumento de la resistencia y la disminución en el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos (Brunetti *et al.*, 2017). Actualmente las preocupaciones financieras han tomado un lugar más secundario frente al temor de que las bacterias panresistentes y las complicaciones infecciosas reviertan los años de vida ganados por las intervenciones médicas modernas (Stokes *et al.*, 2020), resaltando la importancia del establecimiento de los PROA en los hospitales.

La creación del comité PROA debe reunir a las partes interesadas pertinentes del hospital, incluidos los miembros del personal con preparación en enfermedades infecciosas que debe incluir idealmente: Infectólogos, Farmacéuticos, Microbiólogos y personal de Enfermería. Además, debe involucrar a la Dirección y Administración del centro de salud para mantenerlos actualizados en las actividades de optimización, además de los logros y retos (Restrepo *et al.*, 2023).

La conformación del comité es fundamental para alcanzar los objetivos PROA (Van Dort *et al.*, 2023) entre los cuales podemos destacar:

- Mejorar los resultados clínicos de los pacientes.
- Garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces.
- Establecer objetivos específicos e indicadores cuantificables.
- Realizar actividades formativas e implementar medidas no impositivas de ayuda a la prescripción.
- Minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo aquí las resistencias).

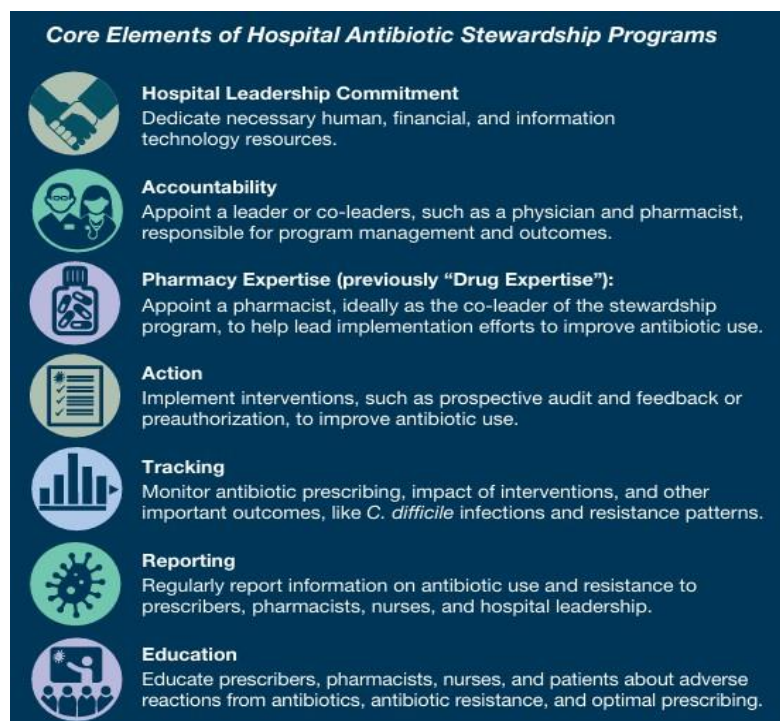
En 2014, el CDC instó a todos los hospitales de los Estados Unidos a implementar los PROA y en 2019 publicó los *Elementos centrales de los Programas de Administración de*

Antibióticos (**Figura 7**) que describen los componentes estructurales y los procedimientos asociados.

En 2015, el Plan de Acción Nacional de los Estados Unidos para combatir las bacterias resistentes a los antibióticos estableció el objetivo de implementar los *Elementos centrales* en todos los hospitales que reciben financiación federal (CDC, 2022).

Sin duda existen desafíos continuos para los PROA, éstos incluyen el enigma de diferenciar las infecciones bacterianas de las virales, el retraso en el diagnóstico de los patógenos y las pruebas susceptibilidad a los antibióticos debido a las limitaciones tecnológicas, y el discernimiento de los cuadros infecciosas de los no infecciosas. Aunado a esto, la pandemia de COVID-19 ha causado dificultades para el uso adecuado de los antimicrobianos, como la prescripción excesiva de antibióticos en gran parte debido a sospecha de coinfecciones bacterianas (Lansbury *et al.*, 2020), (Patel, 2021), (Rawson *et al.*, 2020).

**Figura 7.** Elementos centrales de los Programas de Administración de Antibióticos.



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention: *The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs*, 2019.

Según un estudio realizado por Langford y colaboradores, en el que se disponía de datos sobre antibióticos de 30623 pacientes, la prevalencia de prescripción de antibióticos (74,6%) en pacientes diagnosticados con COVID-19 es significativamente mayor que la prevalencia estimada de coinfección bacteriana (8,6%). Esta prescripción excesiva puede dar lugar a un aumento de la presión selectiva para la resistencia a los antimicrobianos (Langford *et al.*, 2021).

Por ejemplo, en la mayoría de los casos de neumonía, la etiología viral o bacteriana no se pueden distinguir de forma confiable entre sí desde el punto de vista clínico y en la práctica, la mayoría de los pacientes reciben tratamiento empírico con antibióticos; cuya elección depende de la edad del paciente y del patógeno más probable.

A menudo se utilizan marcadores inflamatorios como el recuento de glóbulos blancos, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular. Sin embargo, estos marcadores tienen baja sensibilidad y especificidad (Leung *et al.*, 2018). Por su parte la Medicina de Precisión emplea biomarcadores desarrollados mediante técnicas basadas en Ciencias en Ómicas para estimar el pronóstico de la enfermedad y predecir la respuesta al tratamiento con mayor rapidez que los métodos de laboratorio tradicionales (como los cultivos) (Hartl *et al.*, 2021).

Se prevé que las pruebas evolucionen en complejidad y alcance, de modo que los médicos puedan utilizar una sola prueba para informar simultáneamente la vía de tratamiento, la elección de la terapia y el pronóstico de la enfermedad (Hartl *et al.*, 2021).

#### **PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO.**

A pesar de la evidencia que respalda los beneficios del inicio precoz de la terapia antimicrobiana, una proporción sustancial de su uso en los hospitales resulta ser inapropiada, en función de factores como la selección incorrecta del fármaco, los niveles de dosificación o la duración del tratamiento (Mokrani *et al.*, 2023). Además, los antimicrobianos son los principales fármacos asociados a eventos adversos debido a medicamentos (Bauer *et al.*, 2019) de esta forma, su uso inadecuado pone a los pacientes en riesgo de estas complicaciones.

La exposición a antimicrobianos también es un factor de riesgo para la adquisición de patógenos resistentes y difíciles de tratar, como Enterobacteriaceae (Khamis *et al.*, 2022), y *Clostridiodes difficile* resistentes a carbapenémicos (Dilnessa *et al.*, 2022) siendo este último *C.difficile* la causa más frecuente de diarrea infecciosa asociada a la asistencia sanitaria convirtiéndose en uno de los principales patógenos nosocomiales incluso en los países desarrollados (Al-Zahrani, 2023).

Otra de las enfermedades que ha alertado a investigadores de todo el mundo son las infecciones respiratorias. En el caso de la neumonía, por ejemplo, los métodos diagnósticos utilizados actualmente (por ejemplo, cultivos microbiológicos y paneles multiplex) presentan varias limitaciones, incluida la dificultad para distinguir colonización de infección e identificar si el patógena causal es de etiología viral o bacteriana (Watkins, 2022).

Un enfoque prometedor consiste en medir la expresión génica del huésped en sangre periférica. Por ejemplo, Ko y colaboradores desarrollaron un ensayo que cuantifica la expresión de 45 ARNm en pacientes con neumonía, con resultados disponibles en 45 minutos. La prueba demostró una sensibilidad de 89,8%, especificidad de 82,1% y un valor predictivo negativo (VPN) de 98,9 % para la infección bacteriana cuando se sospechaba etiología viral (Ko *et al.*, 2022).

Una opción ampliamente utilizada en la clínica son los biomarcadores; definidos como una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica (Rello *et al.*, 2018).

El biomarcador más utilizado para distinguir las infecciones bacterianas de las virales es la procalcitonina (PCT) un péptido producido por las células parafoliculares de la tiroides. Durante una infección bacteriana, una cascada inflamatoria desencadena la producción extra tiroidea de PCT a partir de adipocitos y células neuroendocrinas en pulmón e intestino. Las infecciones virales, por el contrario, causan un aumento en el interferón  $\gamma$ , que inhibe la producción de PCT (Watkins, 2022).

Paralelamente, la pandemia de COVID-19 ha resaltado la necesidad de la búsqueda de otros biomarcadores además de la PCT, por lo que moléculas como IL-1 $\beta$  e IL-8 (Hellyer *et al.*, 2020), proteína C reactiva (Borges *et al.*, 2020) y presepsina (Xiao *et al.*, 2022) han sido estudiadas con el objetivo de mejorar la administración de antibióticos.

Además de los biomarcadores, otro enfoque promisorio es el uso de fagos para detectar patógenos bacterianos (Wu *et al.*, 2021). Se han desarrollado ensayos de detección basados en fagos reporteros para una serie de patógenos humanos, incluidos *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (Brown *et al.*, 2020), *Escherichia coli*, *Listeria spp.*, *Bacillus anthracis* y *Mycobacterium spp.* (Meile *et al.*, 2020).

Estas pruebas podrían ser una alternativa económica y rápida al diagnóstico molecular y basado en cultivos. Además, es probable que se realicen mejoras adicionales en estos ensayos a través de la Ingeniería Genética.

Como mencionamos anteriormente, las infecciones del tracto urinario (ITU), representan otro de los retos significativos para los PROA; siendo de las infecciones bacterianas más comunes en humanos. Además, la muestra de orina para urocultivo es la más frecuentemente recibida y procesada en los laboratorios de microbiología (Semprún *et al.*, 2022).

La presencia de bacterias en la orina, sin embargo, puede corresponder a varios síndromes clínicos que poseen mecanismos patogénicos propios y diferente significado clínico, tratamiento y pronóstico dependiendo del huésped. Por esta razón es importante diferenciar la infección urinaria de la bacteriuria asintomática (Gupta *et al.*, 2017).

De hecho, la definición misma de ITU es confusa y se basa en la vieja noción de que las bacterias no son habitantes normales del tracto urinario (Price *et al.*, 2020). Hoy se sabe que la orina contiene pequeñas cantidades de bacterias y que esta biomasa forma parte normal del microbioma urinario (urobioma); por lo que diagnosticar ITU y determinar la sensibilidad a los antibióticos basándose en los resultados de los cultivos estándar sería ignorar docenas de especies como bacterias intracelulares y el viroma urinario.

Recientemente, con la aparición de nuevas tecnologías, se ha confirmado que los riñones y el tracto urinario inferior están colonizados por virus que pueden ser tanto patógenos como protectores, ya que a menudo son portadores de importantes factores de virulencia, al tiempo que cumplen funciones antiinflamatorias (Salabura *et al.*, 2021).

En la práctica clínica, esta falta de consenso significa que a muchos pacientes con una variedad de síntomas inespecíficos (por ejemplo, delirium, fiebre, debilidad, entre otros) que

pueden o no estar acompañados de un cambio en el color o la apariencia de su orina se les prescriben antibióticos innecesariamente (Watkins, 2022).

El Doctor Thomas Finucane del Johns Hopkins Bayview Medical Center propone el término "disbiosis del tracto urinario" como una alternativa a la ITU, ya que describe mejor la comprensión actual del urobioma y sugiere que la bacteriemia, la pielonefritis y otras alteraciones del tracto urinario son la punta disbiótica de un iceberg de complejas interacciones huésped-microbio que ocurren fuera de la vista de los cultivos estándar (Finucane, 2017).

Este concepto sigue los principios de la Medicina de Precisión más que el estándar (es decir, tratar la mayoría de los síntomas urinarios como ITU) al reconocer que cada individuo tiene un microbioma urinario único y que devolverlo a su estado normal de equilibrio debería ser primordial (Finucane, 2017), (Watkins, 2022).

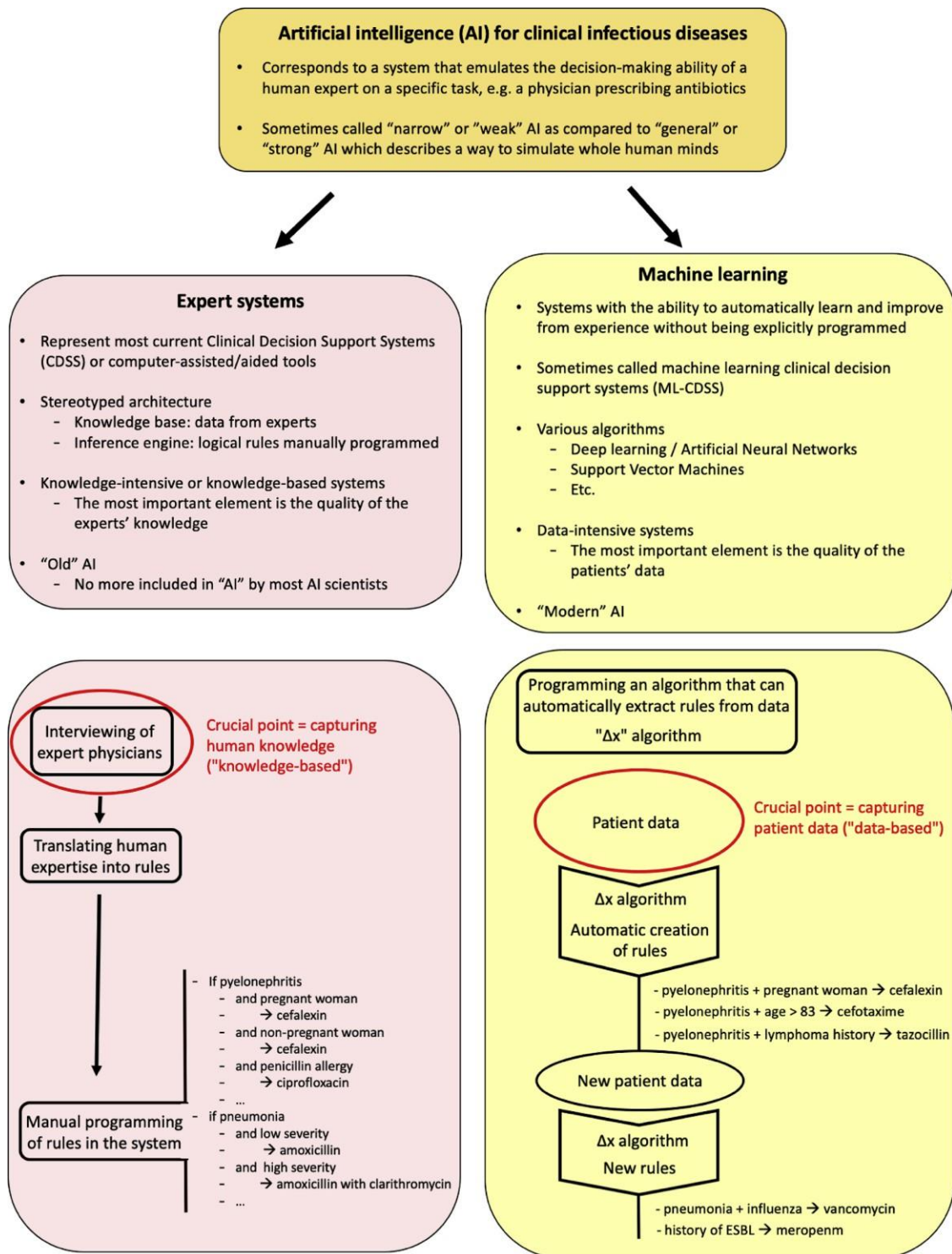
## **APRENDIZAJE AUTOMÁTICO PARA LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS.**

El advenimiento de la inteligencia artificial (IA) y los algoritmos de aprendizaje automático (Machine Learning) son muy prometedores para integrar el enfoque de Medicina de Precisión con los objetivos PROA (Peiffer *et al.*, 2020). En términos generales, Machine Learning (ML) hace referencia a una técnica de IA que enseña a las computadoras a aprender de la experiencia. Utilizan métodos computacionales para "aprender" información directamente de los datos sin depender de una ecuación predeterminada como modelo.

Su aplicación al problema de la RAM ha despertado interés en los últimos 5 años debido al crecimiento exponencial de datos experimentales y clínicos, la inversión en capacidad computacional y la urgencia de enfoques innovadores para reducir la carga de la enfermedad (Greener *et al.*, 2022).

El rendimiento y la capacidad de aprendizaje de la máquina dependen del volumen y la calidad de los datos proporcionados, por lo que los sistemas de ML a veces se denominan sistemas intensivos en datos (**Figura 8**).

**Figura 8.** Inteligencia artificial para enfermedades infecciosas clínicas.



Fuente: Machine learning for clinical decision support in infectious diseases: a narrative review of current applications. Peiffer *et al.*, 2020.

Las herramientas ML actuales cubren una serie de resultados clínicos como la predicción de sepsis en UCI, el diagnóstico de TB, infección de sitio quirúrgico o la selección de un régimen antibiótico. Sin embargo, faltan pruebas sobre su uso e impacto en el entorno clínico. Además, suelen utilizar datos de pacientes procedentes de países de altos ingresos, obtenidos de conjuntos de datos de libre acceso y, por lo general, analizan un número limitado de variables (Peiffer *et al.*, 2020).

Los futuros algoritmos de ML para enfermedades infecciosas deben desarrollarse en diversos entornos sanitarios, incluida la atención primaria e incluir datos de pacientes de países de ingresos bajos y medios que actualmente están infrarrepresentados.

### **IMPACTO DE LA HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA EN EL DIAGNÓSTICO.**

Hace una década habría sido difícil prever el uso actual de los registros electrónicos de salud [electronic health record (EHR)] y como estos constituyen una rica fuente de datos para modelos de ML (Watkins, 2022). La tecnología EHR actual ha ayudado a proporcionar estándares internacionales para comunicar e interpretar de manera inteligente información compleja derivada de la atención médica (Evans, 2016).

Según un estudio realizado en 2022 por Giardina y colaboradores para evaluar el impacto del informe *Mejora del Diagnóstico en la Atención Sanitaria* elaborado por NASEM en 2015; los errores de diagnóstico son los principales contribuyentes al daño al paciente y aunque se desconocen los números exactos, se estima que anualmente alrededor del 5% de los estadounidenses experimentan un error de diagnóstico en el entorno ambulatorio, y aproximadamente la mitad es potencialmente dañino (NASEM, 2015), (Giardina *et al.*, 2022).

Estos errores a menudo son el resultado de fallas en la recopilación o interpretación de información, o en el seguimiento de resultados anormales de las pruebas diagnósticas (Medford *et al.*, 2016). Mejorar la seguridad del diagnóstico requerirá la identificación y optimización de los beneficios del EHR, así como el abordaje de sus deficiencias (Graber *et al.*, 2017).

En nuestro país, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) es la principal institución de prestación de servicios de salud, esta cuenta desde el 2013 con un aplicativo que le

permite tanto al personal de salud como a los usuarios tener acceso a información relevante de su Expediente Digital Único en Salud (EDUS). Sin embargo, esta herramienta aún no ha sido aprovechada desde la óptica de la Medicina de Precisión.

Dado que generalmente luego de la recolección de la muestra se requieren más de 24 horas para realizar las pruebas de rutina de resistencia a los antibióticos, Feretzakis y colaboradores sugieren la selección de la terapia empírica mediante algoritmos de ML que permiten pronosticar la resistencia utilizando datos de laboratorio disponibles en los EHR como el tipo de muestra, tinción de Gram y datos básicos del paciente (Feretzakis *et al.*, 2020).

Por su parte Kanjilal y colaboradores utilizaron datos de los EHR para el desarrollo de un algoritmo para optimizar las tasas de prescripción de agentes de amplio espectro. Se logró predecir la susceptibilidad y recomendar el antibiótico más estrecho posible al que era susceptible una muestra. Cuando se aplicó a una cohorte de 3629 pacientes el algoritmo logró una reducción del 67% en el uso de antibióticos de segunda línea y redujo la terapia inadecuada en un 18% en relación con los médicos (Kanjilal *et al.*, 2020).

### **TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO CON UN ENFOQUE DE MEDICINA DE PRECISIÓN.**

Al decidir sobre un régimen antibiótico, el médico debe considerar una serie de factores; por ejemplo, la fuente de infección, los patógenos más probables, las comorbilidades del paciente y el uso de medicamentos concurrentes (para considerar posibles interacciones), la presencia/ausencia de un historial de alergias, el uso reciente de otros antibióticos, la función orgánica (por ejemplo, renal y hepática) y la epidemiología local (Pouwels *et al.*, 2019), (Watkins *et al.*, 2022).

El estado socioeconómico y la demografía del paciente también pueden afectar la prescripción de antibióticos. Así lo demostraron Minejima y colaboradores en un estudio donde determinaron que cuanto más lejos esté la residencia del paciente del centro de salud, mayor será el efecto negativo sobre la supervivencia en una población de bajo nivel socioeconómico. Estos hallazgos subrayan la necesidad de redoblar esfuerzos en salud pública para las poblaciones que tienen barreras de transporte para la atención médica (Minejima *et al.*, 2022).

En este sentido, la monitorización terapéutica de fármacos (TDM) ofrece una alternativa para alcanzar los objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos (Rawson *et al.*, 2021).

La TDM es la práctica clínica de medición por parte del laboratorio clínico de la concentración de un fármaco en sangre, plasma u otro fluido biológico que pueden estar relacionada con la concentración sanguínea del medicamento (Ates *et al.*, 2020) siendo su principal objetivo individualizar los regímenes terapéuticos dirigiéndose a una concentración predefinida o intervalo de exposición, llamado rango terapéutico (Abdul *et al.*, 2022).

Para la mayoría de los medicamentos no es necesario emplear TDM, y se utiliza principalmente para monitorear medicamentos con marcada variabilidad farmacocinética para los cuales las concentraciones objetivo son difíciles de monitorear, medicamentos con rangos terapéuticos estrechos y/o con el potencial de causar efectos terapéuticos adversos (Telles *et al.*, 2023).

Por ejemplo, la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos es difícil de distinguir clínicamente de la causada por una infección generalizada grave (Jospe *et al.*, 2020). Por lo tanto, la medición de su concentración plasmática puede ayudar a distinguir entre toxicidad e infección (Abdul *et al.*, 2022).

Reconociendo en qué etapa de la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, excreción) el paciente tiene alteraciones (modificaciones en la cantidad de fármaco disponible para unirse y persistir en los sitios receptores) y cuáles son los parámetros farmacocinéticos individuales (volumen de distribución, depuración, vida media, área bajo la curva, etc.) es posible interpretar las concentraciones plasmáticas medidas para conseguir la respuesta terapéutica esperada con una dosis específica (Escobar, 2016).

Se ha demostrado que la TDM con el apoyo de softwares de dosificación reduce la nefrotoxicidad, reduce el muestreo de sangre por paciente y acorta la duración del tratamiento sin comprometer la eficacia; lo que se traduce en una reducción de los costos asociados a la atención en salud (Neely *et al.*, 2018). Esto es importante porque se ha demostrado que las infecciones suelen tratarse durante más tiempo de lo que recomiendan las pautas y que cada día adicional de antibióticos aumenta el riesgo de daño al paciente (Magréault *et al.*, 2022).

Particularmente, los antibióticos de amplio espectro tienen un papel importante al inicio del curso de la infección cuando aún no se conoce el agente causal (Singh *et al.*, 2017). Sin embargo, poseen efectos perjudiciales sobre el microbioma del huésped y conducen a una presión de selección para el desarrollo de bacterias resistentes (Weber *et al.*, 2019).

Una alternativa son los antimicrobianos de precisión; que funcionan inhibiendo específicamente un paso en la patogénesis interrumpiendo selectivamente la persistencia del patógeno o matando específicamente al agente causal con efectos adversos mínimos. De esta forma se evita el daño a las comunidades microbianas beneficiosas que habitan en los seres humanos (Paharik *et al.*, 2017).

Los recientes avances tecnológicos han permitido el desarrollo de antimicrobianos que pueden dirigirse selectivamente a un gen, un proceso celular o un microbio de elección. Hay al menos 17 antibióticos de precisión o de espectro estrecho ya aprobados para su uso o en diversas etapas de desarrollo clínico (de la Fuente *et al.*, 2017).

### **DOSIFICACIÓN DE PRECISIÓN INFORMADA POR MODELOS (MIPD).**

MIPD es un término emergente e integrador que resume el uso de modelos matemáticos para predecir la dosificación personalizada más allá de un enfoque o técnica específicos. En la MIPD, se utiliza un modelo matemático para interpretar la concentración de fármaco medida. Estos modelos, denominados modelos poblacionales, integran componentes de la farmacocinética (perfil de concentración-tiempo del antibiótico en una población) con variables específicas del paciente, como el peso corporal, edad, marcadores de función orgánica o la medicación conjunta.

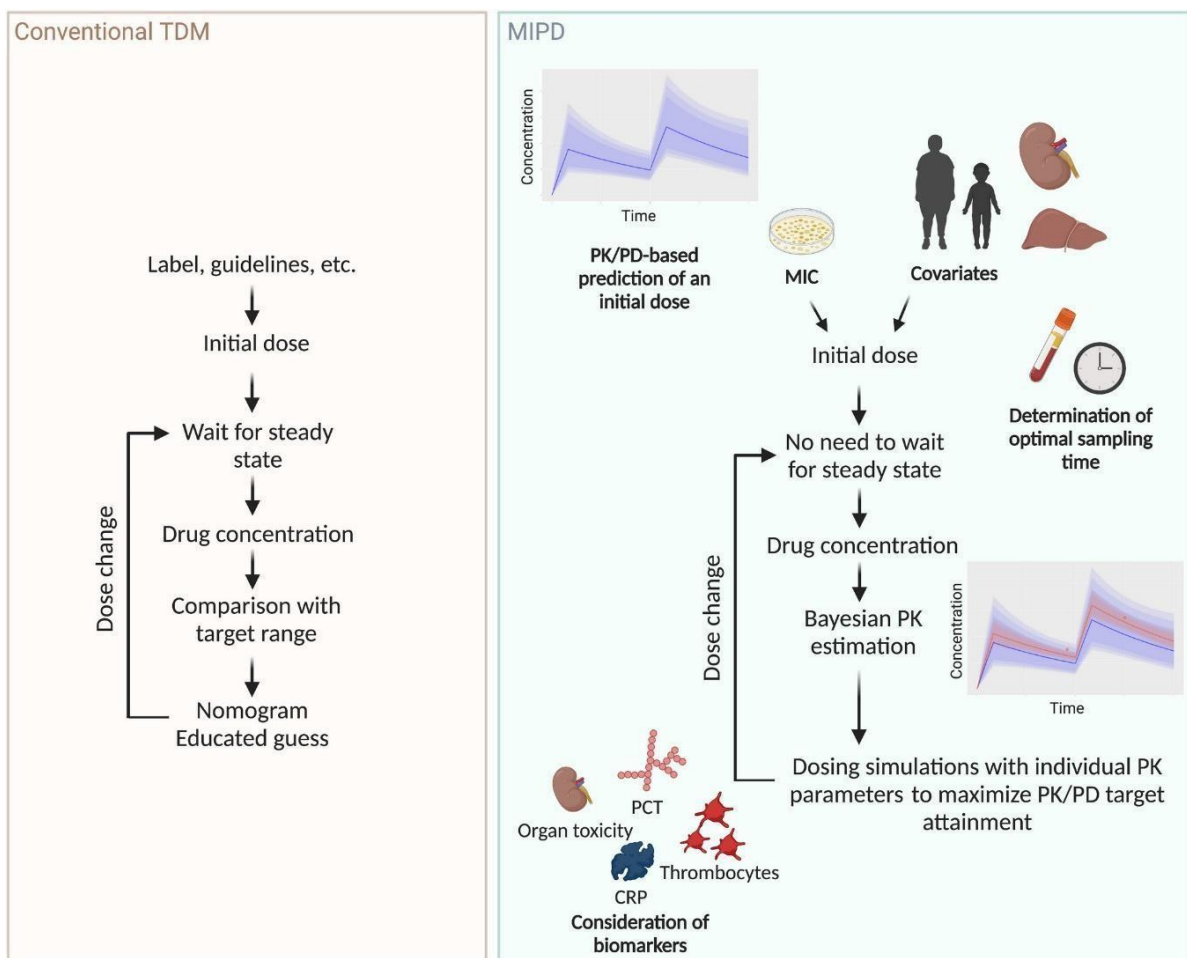
En la **Figura 9** se presenta un flujo de trabajo en el que se describen los pasos de la TDM y el modo en que la MIPD puede mejorar este proceso. Por último, cabe anticipar que el desarrollo de EHR en los que se implementan directamente herramientas MIPD eliminan la necesidad de introducir manualmente los datos (lo que lleva mucho tiempo y es propenso a errores) e incentivaría la adopción clínica de los enfoques MIPD.

El reto para la implementación, más allá de la interpretación de los datos radica por el momento en el acceso a técnicas bioanalíticas rápidas, pero técnicas de muestreo novedosas como el muestreo mínimamente invasivas y no invasivo (que permiten el análisis

de muestras, incluidas lágrimas, saliva, sudor o líquido intersticial en lugar de sangre) o incluso la monitorización en tiempo real de las concentraciones de fármacos mediante sensores portátiles podrían ayudar a superar estas limitaciones (Kiang *et al.*, 2017), (Khosravi *et al.*, 2023).

En el futuro, se espera que los modelos PK/PD se vuelvan más mecanicistas e incluyan biomarcadores de toxicidad y respuesta al tratamiento, lo que permitiría avanzar aún más el papel de la MIPD en el apoyo a la toma de decisiones clínicas.

**Figura 9.** Comparación entre el flujo de trabajo TDM convencional y el flujo de trabajo MIPD.



**Fuente:** From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. Wicha *et al.*, 2021.

Este trabajo permitió observar que la resistencia a los antibióticos constituye una amenaza global para la salud pública, la salud animal y el medio ambiente. El aprendizaje que debe quedar para el futuro es que para abordar esta problemática es necesario entender cuáles factores inciden directamente en su propagación e informar y sensibilizar a la población sobre el riesgo que esto representa y la necesidad de tomar medidas oportunas.

De tal manera, se debe contar con planes de acción efectivos a nivel local, regional y global que incluyan a la sociedad en general. Igualmente, se debe invertir para mejorar las condiciones de acceso al agua, al saneamiento y a la higiene, con el fin de prevenir las enfermedades infecciosas.

Tal como indica la OMS en su plan de acción contra la resistencia a los antimicrobianos, sin medidas armonizadas e inmediatas en este tema, el mundo avanza hacia una era postantibiótica en la que infecciones comunes podrían volver a ser mortales.

## CONCLUSIONES

Se ha demostrado que el tiempo que transcurre entre la recolección de las muestras y los resultados de los cultivos microbiológicos hace que en determinadas circunstancias estos resulten de poca ayuda para los médicos. Por ello, los avances en los métodos y/o procedimientos de diagnóstico pretenden satisfacer la necesidad de rapidez, especialmente cuando los clínicos se enfrentan a pacientes de poblaciones vulnerables, infecciones sistémicas o ante una epidemia emergente.

De esta forma surgieron las Ciencias Ómicas, que a través de equipos multidisciplinarios han permitido el análisis de un gran número de moléculas. Si bien cada una de estas ciencias se ha desarrollado por separado ninguna de ellas por si sola permite explicar la complejidad biológica de los organismos, poniendo de manifiesto la necesidad de disponer de información sobre los otros niveles moleculares y las interacciones entre ellos por lo que el verdadero reto será interrelacionar todas estas disciplinas.

Cuando esto suceda, los sistemas de salud podrán utilizar la información obtenida para el diagnóstico oportuno, la generación de medicamentos más específicos y la aproximación de la Medicina de Precisión a la práctica clínica habitual, sin dejar de lado que los datos generados deberán respetar los aspectos éticos y legales establecidos por la legislación, con el fin de proteger la privacidad de los individuos.

Si bien los análisis integrativos multiómicos brindan perspectivas esperanzadoras aún están en una etapa incipiente. Existen desafíos notables y es fundamental abordar los retos que subyacen a la innovación. Al igual que ocurre con otros tipos de pruebas, la aplicación de estos métodos deberá acompañarse de rigurosos estudios que demuestren su utilidad clínica, orienten su uso y descubran posibles errores de interpretación.

Este trabajo permitió observar que la investigación en Medicina de Precisión es fácil de decir, pero difícil de concretar. Lograr una simbiosis entre la Medicina de Precisión y las Ciencias Ómicas requiere examinar las relaciones entre distintas variables de los individuos (edad, sexo, comorbilidades, antecedentes genéticos, exposición ambiental, alimentación, etc.) para diseñar estrategias para la predicción, prevención y tratamiento de las enfermedades.

A medida que estas prácticas se vuelvan más comunes en los Laboratorios Clínicos y exista una mayor disponibilidad de ensayos estandarizados, infraestructura computacional de vanguardia y modelos pronósticos y diagnósticos más sólidos; se favorecerá su implementación en los sistemas de salud, por lo que es necesario promover la financiación de proyectos enfocados en el tema.

Aun cuando existe una alta heterogeneidad en las definiciones de Medicina de Precisión reportadas en la literatura, este trabajo abordó conceptos básicos asociados y da una pincelada sobre las diferentes áreas de aplicación en Bacteriología clínica y las proyecciones que se plantean para su desarrollo en los próximos años.

Respecto a la resistencia antimicrobiana, numerosos estudios han demostrado que se trata de un problema de salud a nivel mundial y que el aumento de los niveles de resistencia bacteriana a los antibióticos pondría en peligro el progreso en los sectores clínico, agrícola y veterinario. La resistencia a los antibióticos aumentaría los niveles de pobreza de los países de ingresos medianos-bajos, principalmente debido a las estancias hospitalarias prolongadas, el mayor costo del tratamiento y las muertes prematuras.

Dadas las crecientes tasas de resistencia a los antibióticos, se necesita de manera crítica la introducción de los Programas de Administración de Antibióticos (PROA). Aunque la literatura se ha centrado en el entorno hospitalario, se reconoce cada vez más la importancia del PROA en la atención primaria y los servicios de urgencias. Lo importante es crear estrategias clave para mejorar la prescripción y el uso de antibióticos incluyendo guías de profilaxis con base en la epidemiología local, auditoría, presentación de informes y retroalimentación, la educación continua y concientización del personal sanitario y de los pacientes.

Es importante enfatizar que, aunque se desarrollen nuevos medicamentos, si no se modifican los comportamientos actuales, la resistencia a los antibióticos seguirá representando una grave amenaza. Los cambios de comportamiento también deben incluir medidas destinadas a reducir la propagación de las infecciones, a través de la vacunación, el lavado de las manos, la seguridad de las relaciones sexuales y una buena higiene alimentaria.

Finalmente, se hace hincapié en el papel principal de un Laboratorio de Microbiología Clínica, que es ayudar a los médicos en el diagnóstico y tratamiento oportuno de

enfermedades infecciosas y apoyar a los especialistas en prevención y control de infecciones en sus tareas.

## REFERENCIAS

- Abaoud, A., & Taylor, J. M. (2022). Missing Data. *The Journal of nursing education*, 61(2), 65–66. <https://doi.org/10.3928/01484834-20220112-02>
- Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, Neely MN, Paiva JA, Pea F, Sjovald F, Timsit JF, Udy AA, Wicha SG, Zeitlinger M, De Waele JJ, Roberts JA; Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT); Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1127-1153. doi: 10.1007/s00134-020-06050-1. Epub 2020 May 7. PMID: 32383061; PMCID: PMC7223855.
- Abdul-Aziz, M. H., Brady, K., Cotta, M. O., & Roberts, J. A. (2022). Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics: Defining the Therapeutic Range. *Therapeutic drug monitoring*, 44(1), 19–31. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000940>
- Acosta-Pérez, G., Rodríguez-Abrego, G. y Castro-Mussot, M. E. (2018). Evaluación de cuatro métodos para la detección de enterobacterias productoras de BLEE. *Salud pública de México*, 60(1), 106–107. <https://doi.org/10.21149/8748>
- Agudelo-Pérez, S. I., Molina-Castaño, C., & Quintero, L. (2021). Medicina de precisión para el diagnóstico de sepsis neonatal: Revisión sistemática y metaanálisis. *Revista chilena de infectología*, 38(5), 678-687.
- Aitolo, G. L., Adeyemi, O. S., Afolabi, B. L., & Owolabi, A. O. (2021). *Neisseria gonorrhoeae* Antimicrobial Resistance: Past to Present to Future. *Current microbiology*, 78(3), 867–878. <https://doi.org/10.1007/s00284-021-02353-8>
- Alanjary, M., & Medema, M. H. (2018). Mining bacterial genomes to reveal secret synergy. *The Journal of biological chemistry*, 293(52), 19996–19997. <https://doi.org/10.1074/jbc.H118.006669>
- Albarano, L., Esposito, R., Ruocco, N., & Costantini, M. (2020). Genome Mining as New Challenge in Natural Products Discovery. *Marine drugs*, 18(4), 199. <https://doi.org/10.3390/md18040199>
- Alcalde Herrero, A., Bernal Ruiz, M. (2015). *La era de las ciencias ómicas*. España: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.
- Al-Eitan, L. N., & Alahmad, S. Z. (2021). Pharmacogenomics of genetic polymorphism within the genes responsible for SARS-CoV-2 susceptibility and the drug-metabolising genes used in treatment. *Reviews in medical virology*, 31(4), e2194. <https://doi.org/10.1002/rmv.2194>

Almeida Calpe, A., Medrano Engay, M. B., & Ribate, M. (2021). Estudio farmacogenético de los citocromos CYP2D6 y CYP3A4\* 1B y\* 22 y el transportador ABCB 1 en pacientes españoles afectados de la Enfermedad de Gaucher.

Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637.

Aslam, B., Basit, M., Nisar, M. A., Khurshid, M., & Rasool, M. H. (2017). Proteomics: Technologies and Their Applications. *Journal of chromatographic science*, 55(2), 182–196. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmw167>

Asokan GV, Ramadhan T, Ahmed E, Sanad H. WHO Global Priority Pathogens List: A Bibliometric Analysis of Medline-PubMed for Knowledge Mobilization to Infection Prevention and Control Practices in Bahrain. *Oman Med J*. 2019 May;34(3):184-193. doi: 10.5001/omj.2019.37. PMID: 31110624; PMCID: PMC6505350.

Ates, H. C., Roberts, J. A., Lipman, J., Cass, A. E. G., Urban, G. A., & Dincer, C. (2020). On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends in biotechnology*, 38(11), 1262–1277. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.03.001>

Attar N. (2016). Bacterial genetics: SMRT-seq reveals an epigenetic switch. *Nature reviews. Microbiology*, 14(9), 546. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.122>

Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin. *Adv Clin Chem*. 2018;87:161-190. doi: 10.1016/bs.acc.2018.07.005. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30342711.

Azad, R. K., & Shulaev, V. (2019). Metabolomics technology and bioinformatics for precision medicine. *Briefings in bioinformatics*, 20(6), 1957–1971. <https://doi.org/10.1093/bib/bbx170>

Baddal B. (2019). Next-generation technologies for studying host-pathogen interactions: a focus on dual transcriptomics, CRISPR/Cas9 screening and organs-on-chips. *Pathogens and disease*, 77(6), ftz060. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftz060>

Bader, M. D., Mooney, S. J., & Rundle, A. G. (2016). Protecting Personally Identifiable Information When Using Online Geographic Tools for Public Health Research. *American journal of public health*, 106(2), 206–208. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2015.302951>

Balloux F, Brønstad Brynildsrud O, van Dorp L, Shaw LP, Chen H, Harris KA, Wang H, Eldholm V. From Theory to Practice: Translating Whole-Genome Sequencing (WGS) into the Clinic. *Trends Microbiol*. 2018 Dec;26(12):1035-1048. doi: 10.1016/j.tim.2018.08.004. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30193960; PMCID: PMC6249990.

Barbero AM, Hernández Del Pino RE, Fuentes F, Barrionuevo P, Pasquinelli V. Platelets promote human macrophages-mediated macropinocytosis of *Clostridioides difficile*. *Front*

Cell Infect Microbiol. 2024 Jan 5;13:1252509. doi: 10.3389/fcimb.2023.1252509. PMID: 38249298; PMCID: PMC10796631.

Bartelli, N. L., Passanisi, V. J., Michalska, K., Song, K., Nhan, D. Q., Zhou, H., Cuthbert, B. J., Stols, L. M., Eschenfeldt, W. H., Wilson, N. G., Basra, J. S., Cortes, R., Noorsher, Z., Gabrael, Y., Poonen-Honig, I., Seacord, E. C., Goulding, C. W., Low, D. A., Joachimiak, A., Dahlquist, F. W., ... Hayes, C. S. (2022). Proteolytic processing induces a conformational switch required for antibacterial toxin delivery. *Nature communications*, 13(1), 5078. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32795-y>

Bauer, K. A., Kullar, R., Gilchrist, M., & File, T. M., Jr (2019). Antibiotics and adverse events: the role of antimicrobial stewardship programs in 'doing no harm'. *Current opinion in infectious diseases*, 32(6), 553–558. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000604>

Bavlovic, J., Pavkova, I., Balonova, L., Benada, O., Stulik, J., & Klimentova, J. (2023). Intact O-antigen is critical structure for the exceptional tubular shape of outer membrane vesicles in *Francisella tularensis*. *Microbiological research*, 269, 127300. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2023.127300>

Beloborodova, N. V., Olenin, A. Y., & Pautova, A. K. (2018). Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration. *Journal of critical care*, 43, 246–255. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.09.014>

Bennett, R. L., Waggoner, D., & Blitzer, M. G. (2017). Medical genetics and genomics education: how do we define success? Where do we focus our resources? *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 19(7), 751–753. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.77>

Bhar, S., Edelmann, M. J., & Jones, M. K. (2021). Characterization and proteomic analysis of outer membrane vesicles from a commensal microbe, *Enterobacter cloacae*. *Journal of proteomics*, 231, 103994. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103994>

Binuya, M. A. E., Engelhardt, E. G., Schats, W., Schmidt, M. K., & Steyerberg, E. W. (2022). Methodological guidance for the evaluation and updating of clinical prediction models: a systematic review. *BMC medical research methodology*, 22(1), 316. <https://doi.org/10.1186/s12874-022-01801-8>

Bisht, D., Sharma, D., Sharma, D., Singh, R., & Gupta, V. K. (2019). Recent insights into *Mycobacterium tuberculosis* through proteomics and implications for the clinic. *Expert review of proteomics*, 16(5), 443–456. <https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1608185>

Blot, S., Ruppé, E., Harbarth, S., Asehounne, K., Poulakou, G., Luyt, C. E., Rello, J., Klompas, M., Depuydt, P., Eckmann, C., Martin-Loeches, I., Pova, P., Bouadma, L., Timsit, J. F., & Zahar, J. R. (2022). Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new

technologies. *Intensive & critical care nursing*, 70, 103227. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2022.103227>

Borges, I., Carneiro, R., Bergo, R., Martins, L., Colosimo, E., Oliveira, C., Saturnino, S., Andrade, M. V., Ravetti, C., Nobre, V., & NIIMI – Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva (2020). Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Critical care (London, England)*, 24(1), 281. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02946-y>

Bouzig, D., Zanella, M. C., Kerneis, S., Visseaux, B., May, L., Schrenzel, J., & Cattoir, V. (2021). Rapid diagnostic tests for infectious diseases in the emergency department. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(2), 182–191. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.02.024>

Brown, M., Hahn, W., Bailey, B., Hall, A., Rodriguez, G., Zahn, H., Eisenberg, M., & Erickson, S. (2020). Development and Evaluation of a Sensitive Bacteriophage-Based MRSA Diagnostic Screen. *Viruses*, 12(6), 631. <https://doi.org/10.3390/v12060631>

Browning, D. F., Hobman, J. L., & Busby, S. J. W. (2023). Laboratory strains of *Escherichia coli* K-12: things are seldom what they seem. *Microbial genomics*, 9(2), mgen000922. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000922>

Brunetti, J., Falciani, C., Bracci, L., & Pini, A. (2017). Models of In-Vivo Bacterial Infections for the Development of Antimicrobial Peptide-based Drugs. *Current topics in medicinal chemistry*, 17(5), 613–619. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160713143017>

Burdisso, P., Rasia, R. M. y Vila, A. J. (2016). Metabolómica y medicina de precisión. *Revista médica de Rosario*, 82, 5. <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/53893>

Cammarota, G., Ianiro, G., Kelly, C. R., Mullish, B. H., Allegretti, J. R., Kassam, Z., Putignani, L., Fischer, M., Keller, J. J., Costello, S. P., Sokol, H., Kump, P., Satokari, R., Kahn, S. A., Kao, D., Arkkila, P., Kuijper, E. J., Vehreschild, M. J. G., Pintus, C., Lopetuso, L., ... Gasbarrini, A. (2019). International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, 68(12), 2111–2121. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319548>

Cao, P., & Wall, D. (2020). The Fluidity of the Bacterial Outer Membrane Is Species Specific: Bacterial Lifestyles and the Emergence of a Fluid Outer Membrane. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 42(8), e1900246. <https://doi.org/10.1002/bies.201900246>

Capone, V. P., Morello, W., Taroni, F., & Montini, G. (2017). Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 796. <https://doi.org/10.3390/ijms18040796>

Castañeda Gullot, C., & Ramos Serpa, G. (2020). Principales pandemias en la historia de la humanidad. *Revista cubana de Pediatría*, 92.

Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018 Jul 7;392(10141):75-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29937192.

Celik, I. H., Hanna, M., Canpolat, F. E., & Mohan Pammi (2022). Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatric research*, 91(2), 337–350. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01696-z>

Centers for Disease Control and Prevention (2019). Core elements of hospital antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf>

Centers for Disease Control and Prevention (2022). U.S. national Action Plan. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/drugresistance/us-activities/national-action-plan.html>

Centers for Disease Control and Prevention. Advanced molecular detection (AMD) and response to infectious disease outbreaks. (2023). Cdc.gov. <https://www.cdc.gov/amd/>

Centers for Disease Control and Prevention. The Shift From Personalized Medicine to Precision Medicine and Precision Public Health: Words Matter! (2016). Cdc.gov. Recuperado de <https://blogs.cdc.gov/genomics/2016/04/21/shift/>

Chauvel, C., Novoloaca, A., Veyre, P., Reynier, F., & Becker, J. (2020). Evaluation of integrative clustering methods for the analysis of multi-omics data. *Briefings in bioinformatics*, 21(2), 541–552. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz015>

Chen M, Lu X, Hu L, Liu P, Zhao W, Yan H, Tang L, Zhu Y, Xiao Z, Chen L, Tan H. Development and validation of a mortality risk model for pediatric sepsis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(20):e6923. doi: 10.1097/MD.0000000000006923. PMID: 28514310; PMCID: PMC5440147.

Choi SJ, Ha EJ, Jhang WK, Park SJ. Elevated central venous pressure is associated with increased mortality in pediatric septic shock patients. *BMC Pediatr*. 2018 Feb 13;18(1):58. doi: 10.1186/s12887-018-1059-1. PMID: 29439683; PMCID: PMC5811958.

Chu, J., Koirala, B., Forelli, N., Vila-Farres, X., Ternei, M. A., Ali, T., Colosimo, D. A., & Brady, S. F. (2020). Synthetic-Bioinformatic Natural Product Antibiotics with Diverse Modes of Action. *Journal of the American Chemical Society*, 142(33), 14158–14168. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c04376>

Chung, M., Bruno, V. M., Rasko, D. A., Cuomo, C. A., Muñoz, J. F., Livny, J., Shetty, A. C., Mahurkar, A., & Dunning Hotopp, J. C. (2021). Best practices on the differential expression

analysis of multi-species RNA-seq. *Genome biology*, 22(1), 121. <https://doi.org/10.1186/s13059-021-02337-8>

Chung, R. H., & Kang, C. Y. (2019). A multi-omics data simulator for complex disease studies and its application to evaluate multi-omics data analysis methods for disease classification. *GigaScience*, 8(5), giz045. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giz045>

Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L, Jianbing P, Jin S. The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence. *J Immunol Res*. 2020 Jul 31; 2020:2340670. doi: 10.1155/2020/2340670. PMID: 32802893; PMCID: PMC7415116.

Clark, A., & Mach, N. (2016). Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 13, 43. <https://doi.org/10.1186/s12970-016-0155-6>

Cooper, G. M., & Adams, K. (2023). *The cell: a molecular approach*. Oxford University Press.

Dankar, F. K., Ptitsyn, A., & Dankar, S. K. (2018). The development of large-scale de-identified biomedical databases in the age of genomics-principles and challenges. *Human genomics*, 12(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0147-5>

De Angelis, M., Calasso, M., Cavallo, N., Di Cagno, R., & Gobbetti, M. (2016). Functional proteomics within the genus *Lactobacillus*. *Proteomics*, 16(6), 946–962. <https://doi.org/10.1002/pmic.201500117>

De la Fuente-Núñez C, Torres MD, Mojica FJ, Lu TK. Next-generation precision antimicrobials: towards personalized treatment of infectious diseases. *Curr Opin Microbiol*. 2017 Jun; 37:95-102. doi: 10.1016/j.mib.2017.05.014. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28623720; PMCID: PMC5669808.

De Maria Marchiano R, Di Sante G, Piro G, Carbone C, Tortora G, Boldrini L, Pietragalla A, Daniele G, Tredicine M, Cesario A, Valentini V, Gallo D, Babini G, D'Oria M, Scambia G. Translational Research in the Era of Precision Medicine: Where We Are and Where We Will Go. *J Pers Med*. 2021 Mar 18;11(3):216. doi: 10.3390/jpm11030216. PMID: 33803592; PMCID: PMC8002976.

De Mendonça EB, Schmaltz CA, Sant'Anna FM, Vizzoni AG, Mendes-de-Almeida DP, de Oliveira RVC, Rolla VC. Anemia in tuberculosis cases: A biomarker of severity? *PLoS One*. 2021 Feb 2;16(2): e0245458. doi: 10.1371/journal.pone.0245458. Erratum in: *PLoS One*. 2021 Mar 29;16(3): e0249545. PMID: 33529195; PMCID: PMC7853529.

De Welzen L, Eldholm V, Maharaj K, Manson AL, Earl AM, Pym AS. Whole-Transcriptome and -Genome Analysis of Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates Identifies Downregulation of ethA as a Mechanism of Ethionamide Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Nov 22;61(12): e01461-17. doi: 10.1128/AAC.01461-17. PMID: 28993337; PMCID: PMC5700317.

Debray, D., Corvol, H., & Housset, C. (2019). Modifier genes in cystic fibrosis-related liver disease. *Current opinion in gastroenterology*, 35(2), 88–92. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000508>

Decreto Ejecutivo 42048: Declaratoria de interés público y nacional de la "Campaña de Divulgación del Plan de Acción Nacional de Lucha contra la Resistencia a los Antimicrobianos Costa Rica 2018-2025", 2019.

Dehghan A. (2018). Genome-Wide Association Studies. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1793, 37–49. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7868-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7868-7_4)

Dilnessa, T., Getaneh, A., Hailu, W., Moges, F., & Gelaw, B. (2022). Prevalence and antimicrobial resistance pattern of *Clostridium difficile* among hospitalized diarrheal patients: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 17(1), e0262597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262597>

Dobrut, A., & Brzywczy-Włoch, M. (2021). Immunogenic Proteins of Group B Streptococcus-Potential Antigens in Immunodiagnostic Assay for GBS Detection. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 11(1), 43. <https://doi.org/10.3390/pathogens11010043>

Dong, Y., Li, C., Kim, K., Cui, L., & Liu, X. (2021). Genome annotation of disease-causing microorganisms. *Briefings in bioinformatics*, 22(2), 845–854. <https://doi.org/10.1093/bib/bbab004>

Elango, D., & Schulz, B. L. (2020). Phase-Variable Glycosylation in Nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Journal of proteome research*, 19(1), 464–476. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00657>

EI-Zayat RS, Shalaby AG. Mitral Annular Plane Systolic Excursion as a Predictor of Mortality in Children With Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Sep;19(9):e486-e494. doi: 10.1097/PCC 0000000000001661. PMID: 30024571.

Escobar, Q. L. (2016). Monitorización terapéutica de fármacos y aspectos prácticos de farmacocinética. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(5), 605-614.

Esparza, G. (2020). Bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos en Colombia: un desafío continuo al sistema de salud. *Infectio*, 24(2), 55-56.

Evans R. S. (2016). Electronic Health Records: Then, Now, and in the Future. *Yearbook of medical informatics*, Suppl 1(Suppl 1), S48–S61. <https://doi.org/10.15265/IYS 2016-s006>

Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., Mcintyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., Belley-Cote, E., Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for

- management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine*, 47(11), 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- Fagundes, N. J. R., Bisso-Machado, R., Figueiredo, P. I. C. C., Varal, M., & Zani, A. L. S. (2022). What We Talk About When We Talk About "Junk DNA". *Genome biology and evolution*, 14(5), evac055. <https://doi.org/10.1093/gbe/evac055>
- Farace, P., Cravero, S., Taibo, C., Diodati, J., Morsella, C., Paolicchi, F., Sabio Y García, J., & Gioffré, A. (2022). *Campylobacter fetus* releases S-layered and immunoreactive outer membrane vesicles. *Revista Argentina de Microbiología*, 54(2), 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2021.06.001>
- Feretzakis, G., Loupelis, E., Sakagianni, A., Kalles, D., Lada, M., Christopoulos, C., Dimitrellos, E., Martsoukou, M., Skarmoutsou, N., Petropoulou, S., Alexiou, K., Velentza, A., Michelidou, S., & Valakis, K. (2020). Using Machine Learning Algorithms to Predict Antimicrobial Resistance and Assist Empirical Treatment. *Studies in health technology and informatics*, 272, 75–78. <https://doi.org/10.3233/SHTI200497>
- Ferguson, P. M., Clarke, M., Manzo, G., Hind, C. K., Clifford, M., Sutton, J. M., Lorenz, C. D., Phoenix, D. A., & Mason, A. J. (2022). Temporin B Forms Hetero-Oligomers with Temporin L, Modifies Its Membrane Activity, and Increases the Cooperativity of Its Antibacterial Pharmacodynamic Profile. *Biochemistry*, 61(11), 1029–1040. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00762>
- Finucane T. E. (2017). 'Urinary Tract Infection' and the Microbiome. *The American journal of medicine*, 130(3), e97–e98. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.018>
- Font, M. D., Thyagarajan, B., & Khanna, A. K. (2020). Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *The Medical clinics of North America*, 104(4), 573–585. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.02.011>
- Food and Drug Administration (FDA). Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling. (2023). <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>
- Forouzesh, M., Irani, S., Soleimani, A., & Monabati, S. J. (2022). Application of Y-STR, DIP-STR and SNP-STR Markers in Interpretation of Forensic Genetic Profiling: A Narrative Review. *Iranian journal of public health*, 51(7), 1538–1545. <https://doi.org/10.18502/ijph.v51i7.10087>
- Forrest, M. E., & Khalil, A. M. (2017). Review: Regulation of the cancer epigenome by long non-coding RNAs. *Cancer letters*, 407, 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.03.040>
- Fragoulakis, V., Mitropoulou, C., van Schaik, R. H., Maniadakis, N., & Patrinos, G. P. (2016). An Alternative Methodological Approach for Cost-Effectiveness Analysis and Decision

Making in Genomic Medicine. *Omics: a journal of integrative biology*, 20(5), 274–282. <https://doi.org/10.1089/omi.2016.0018>

Franz, A., Rabien, A., Stephan, C., Ralla, B., Fuchs, S., Jung, K., & Fendler, A. (2018). Circular RNAs: a new class of biomarkers as a rising interest in laboratory medicine. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 56(12), 1992–2003. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0231>

Frigolet, M. E., & Gutiérrez-Aguilar, R. (2017). Ciencias “ómicas” ¿cómo ayudan a las ciencias de la salud. *Revista Digital Universitaria*, 18(7), 1-7. Recuperado de Ciencias “ómicas”, ¿cómo ayudan a las ciencias de la salud? (unam.mx)

Galeano Niño JL, Wu H, LaCourse KD, Kempchinsky AG, Baryames A, Barber B, Futran N, Houlton J, Sather C, Sicinska E, Taylor A, Minot SS, Johnston CD, Bullman S. Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer. *Nature*. 2022 Nov;611(7937):810-817. doi: 10.1038/s41586-022-05435-0. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36385528; PMCID: PMC9684076.

Gao, W., Li, B., Ling, L., Zhang, L., & Yu, S. (2022). MALDI-TOF MS method for differentiation of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using (E)-Propyl  $\alpha$ -cyano-4-Hydroxyl cinnamylate. *Talanta*, 244, 123405. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123405>

Gelali, E., Custodio, J., Girelli, G., Wernersson, E., Crosetto, N., & Bienko, M. (2018). Correction to: An Application-Directed, Versatile DNA FISH Platform for Research and Diagnostics. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1766, E1. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7768-0\\_18](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7768-0_18)

Giardina TD, Hunte H, Hill MA, Heimlich SL, Singh H, Smith KM. Defining Diagnostic Error: A Scoping Review to Assess the Impact of the National Academies' Report Improving Diagnosis in Health Care. *J Patient Saf*. 2022 Dec 1;18(8):770-778. doi: 10.1097/PTS.0000000000000999. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35405723; PMCID: PMC9698189.

Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018 Jun;109(6):952-963. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006. PMID: 29935653; PMCID: PMC6366451.

Goh, H. H., Ng, C. L., & Loke, K. K. (2018). Functional Genomics. *Advances in experimental medicine and biology*, 1102, 11–30. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-98758-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-98758-3_2)

González, O., García, L., Villanueva, B., & Ugarte, E. (2017). La heredabilidad faltante y el epigenoma: retos en la era post-genómica. *Upv.es*. Recuperado de [http://acteon.webs.upv.es/CONGRESOS/XVI%20Reunion%20MG%20MENORCA%202012/Comunicaciones%202012/Gonzalez\\_1.pdf](http://acteon.webs.upv.es/CONGRESOS/XVI%20Reunion%20MG%20MENORCA%202012/Comunicaciones%202012/Gonzalez_1.pdf)

- Graber, M. L., Byrne, C., & Johnston, D. (2017). The impact of electronic health records on diagnosis. *Diagnosis (Berlin, Germany)*, 4(4), 211–223. <https://doi.org/10.1515/dx-2017-0012>
- Greener, J. G., Kandathil, S. M., Moffat, L., & Jones, D. T. (2022). A guide to machine learning for biologists. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 23(1), 40–55. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00407-0>
- Gupta, K., Grigoryan, L., & Trautner, B. (2017). Urinary Tract Infection. *Annals of internal medicine*, 167(7), ITC49–ITC64. <https://doi.org/10.7326/AITC201710030>
- Hagemann, J. B., Simnacher, U., Marschall, M. T., Maile, J., Soutschek, E., Wellinghausen, N., & Essig, A. (2020). Analysis of humoral immune responses to recombinant *Chlamydia pneumoniae* antigens. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 91, 232–239. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.12.007>
- Hameed, F., Khan, M. A., Muhammad, H., Sarwar, T., Bilal, H., & Rehman, T. U. (2019). Plasmid-mediated *mcr-1* gene in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: first report from Pakistan. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 52, e20190237. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0237-2019>
- Han D, Li Z, Li R, Tan P, Zhang R, Li J. mNGS in clinical microbiology laboratories: on the road to maturity. *Crit Rev Microbiol*. 2019 Sep-Nov;45(5-6):668-685. doi: 10.1080/1040841X.2019.1681933. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31691607.
- Han, S., Van Treuren, W., Fischer, C. R., Merrill, B. D., DeFelice, B. C., Sanchez, J. M., Higginbottom, S. K., Guthrie, L., Fall, L. A., Dodd, D., Fischbach, M. A., & Sonnenburg, J. L. (2021). A metabolomics pipeline for the mechanistic interrogation of the gut microbiome. *Nature*, 595(7867), 415–420. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03707-9>
- Hargreaves, S., Lönnroth, K., Nellums, L. B., Olaru, I. D., Nathavitharana, R. R., Norredam, M., & Friedland, J. S. (2017). Multidrug-resistant tuberculosis and migration to Europe. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(3), 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.09.009>
- Hartl, D., de Luca, V., Kostikova, A., Laramie, J., Kennedy, S., Ferrero, E., Siegel, R., Fink, M., Ahmed, S., Millholland, J., Schuhmacher, A., Hinder, M., Piali, L., & Roth, A. (2021). Translational precision medicine: an industry perspective. *Journal of translational medicine*, 19(1), 245. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02910-6>
- Hasin, Y., Seldin, M., & Lusic, A. (2017). Multi-omics approaches to disease. *Genome biology*, 18(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1215-1>
- Hella J, Cercamondi CI, Mhimbira F, Sasamalo M, Stoffel N, Zwahlen M, Bodmer T, Gagneux S, Reither K, Zimmermann MB, Risch L, Fenner L. Anemia in tuberculosis cases

and household controls from Tanzania: Contribution of disease, coinfections, and the role of hepcidin. *PLoS One*. 2018 Apr 20;13(4):e0195985. doi: 10.1371/journal.pone.0195985. PMID: 29677205; PMCID: PMC5909902.

Hellyer, T. P., McAuley, D. F., Walsh, T. S., Anderson, N., Conway Morris, A., Singh, S., Dark, P., Roy, A. I., Perkins, G. D., McMullan, R., Emerson, L. M., Blackwood, B., Wright, S. E., Kefala, K., O'Kane, C. M., Baudouin, S. V., Paterson, R. L., Rostron, A. J., Agus, A., Bannard-Smith, J., Simpson, A. J. (2020). Biomarker-guided antibiotic stewardship in suspected ventilator-associated pneumonia (VAPrapid2): a randomised controlled trial and process evaluation. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(2), 182–191. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30367-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30367-4)

Hilt EE, Ferrieri P. Next Generation and Other Sequencing Technologies in Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases. *Genes (Basel)*. 2022 Aug 31;13(9):1566. doi: 10.3390/genes13091566. PMID: 36140733; PMCID: PMC9498426.

Holden IK, Lillebaek T, Seersholm N, Andersen PH, Wejse C, Johansen IS. Predictors for Pulmonary Tuberculosis Treatment Outcome in Denmark 2009-2014. *Sci Rep*. 2019 Sep 10;9(1):12995. doi: 10.1038/s41598-019-49439-9. PMID: 31506499; PMCID: PMC6736960.

Hosainzadegan H, Parvan R, Hosainzadegan M. A retrospective study comparing oral health in cancer patients and healthy people. *Eur J Transl Myol*. 2022 Aug 29;32(4):10672. doi: 10.4081/ejtm.2022.10672. PMID: 36039833; PMCID: PMC9830400.

Hrdlickova, R., Toloue, M., & Tian, B. (2017). RNA-Seq methods for transcriptome analysis. *Wiley interdisciplinary reviews. RNA*, 8(1), 10.1002/wrna.1364. <https://doi.org/10.1002/wrna.1364>

Hudson, K., Lifton, R., Patrick-Lake, B., Burchard, E. G., Coles, T., Collins, R., & Conrad, A. (2015). The precision medicine initiative cohort program—Building a Research Foundation for 21st Century Medicine. Precision Medicine Initiative (PMI) Working Group Report to the Advisory Committee to the Director, ed.

Hung, J. H., & Weng, Z. (2017). Analysis of Microarray and RNA-seq Expression Profiling Data. *Cold Spring Harbor protocols*, 2017(3), 10.1101/pdb.top093104. <https://doi.org/10.1101/pdb.top093104>

Hurtado, C. (2022). Medicina de precisión: conceptos, aplicaciones y proyecciones. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 33(1), 7-16.

Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol*. 2021 Nov;82(11):801-811. doi: 10.1016/j.humimm.2021.02.012. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33745759.

Infectious Diseases Society of America. Antimicrobial Stewardship podcast. (2018). Recuperado de Antimicrobial Stewardship Podcast ([idsociety.org](https://idsociety.org))

Irimie AI, Braicu C, Pasca S, Magdo L, Gulei D, Cojocneanu R, Ciocan C, Olariu A, Coza O, Berindan-Neagoe I. Role of Key Micronutrients from Nutrigenetic and Nutrigenomic Perspectives in Cancer Prevention. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jun 18;55(6):283. doi: 10.3390/medicina55060283. PMID: 31216637; PMCID: PMC6630934.

Jaiswal P, Dewan P, Gomber S, Banerjee BD, Kotru M, Malhotra RK, Tyagi V. Early lactate measurements for predicting in-hospital mortality in paediatric sepsis. *J Paediatr Child Health*. 2020 Oct;56(10):1570-1576. doi: 10.1111/jpc.15028. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32861227.

Jávega, B., Herrera, G., & O'Connor, J. E. (2022). Flow Cytometric Analysis of Oxidative Stress in *Escherichia coli* B Strains Deficient in Genes of the Antioxidant Defence. *International journal of molecular sciences*, 23(12), 6537. <https://doi.org/10.3390/ijms23126537>

Jeske, R., Reininger, D., Turgu, B., Brauer, A., Harmel, C., Fernández de Larrea-Baz, N., Martín, V., Moreno, V., Kogevinas, M., Pollán, M., Hoheisel, J. D., Waterboer, T., Butt, J., Aragonés, N., & Hufnagel, K. (2020). Development of *Helicobacter pylori* Whole-Proteome Arrays and Identification of Serologic Biomarkers for Noncardia Gastric Cancer in the MCC-Spain Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 29(11), 2235–2242. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0348>

Jiang, X., Huang, C. M., Feng, C. M., Xu, Z., Fu, L., & Wang, X. M. (2021). Associations of Serum S100A12 With Severity and Prognosis in Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Prospective Cohort Study. *Frontiers in immunology*, 12, 714026. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.714026>

Jospe-Kaufman, M., Siomin, L., & Fridman, M. (2020). The relationship between the structure and toxicity of aminoglycoside antibiotics. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 30(13), 127218. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127218>

Kalita-de Croft, P., Al-Ejeh, F., McCart Reed, A. E., Saunus, J. M., & Lakhani, S. R. (2016). 'Omics Approaches in Breast Cancer Research and Clinical Practice. *Advances in anatomic pathology*, 23(6), 356–367. <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000128>

Kanjilal, S., Oberst, M., Boominathan, S., Zhou, H., Hooper, D. C., & Sontag, D. (2020). A decision algorithm to promote outpatient antimicrobial stewardship for uncomplicated urinary tract infection. *Science translational medicine*, 12(568), eaay5067. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay5067>

Kasempimolporn, S., Premchaiporn, P., Thaveekarn, W., Boonchang, S., & Sitprija, V. (2018). Comparative Proteomic Profiling of *Mycobacterium tuberculosis* and the Thai Vaccine Strain *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guerin Tokyo172: Diverse Biomarker Candidates for Species Differentiation. *Journal of global infectious diseases*, 10(4), 196–200. [https://doi.org/10.4103/jgid.jgid\\_149\\_17](https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_149_17)

- Kawanabe-Matsuda, H., Takeda, K., Nakamura, M., Makino, S., Karasaki, T., Kakimi, K., Nishimukai, M., Ohno, T., Omi, J., Kano, K., Uwamizu, A., Yagita, H., Boneca, I. G., Eberl, G., Aoki, J., Smyth, M. J., & Okumura, K. (2022). Dietary Lactobacillus-Derived Exopolysaccharide Enhances Immune-Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer discovery*, 12(5), 1336–1355. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0929>
- Khamis, F., Al-Zakwani, I., Molai, M., Mohsin, J., Al Dowaiki, S., Al Bahrani, M., & Petersen, E. (2022). Demographic, clinical, and outcome characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae over a 10-year period (2010-2020) in Oman. *IJID regions*, 4, 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2022.08.001>
- Khan, M., Adil, S. F., Alkhatlan, H. Z., Tahir, M. N., Saif, S., Khan, M., & Khan, S. T. (2020). COVID-19: A Global Challenge with Old History, *Epidemiology and Progress So Far*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(1), 39. <https://doi.org/10.3390/molecules26010039>
- Khosravi, S., Soltanian, S., Servati, A., Khademhosseini, A., Zhu, Y., & Servati, P. (2023). Screen-Printed Textile-Based Electrochemical Biosensor for Noninvasive Monitoring of Glucose in Sweat. *Biosensors*, 13(7), 684. <https://doi.org/10.3390/bios13070684>
- Khoury, M. J., Iademarco, M. F., & Riley, W. T. (2016). Precision Public Health for the Era of Precision Medicine. *American journal of preventive medicine*, 50(3), 398–401. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.08.031>
- Kiang, T. K. L., Ranamukhaarachchi, S. A., & Ensom, M. H. H. (2017). Revolutionizing Therapeutic Drug Monitoring with the Use of Interstitial Fluid and Microneedles Technology. *Pharmaceutics*, 9(4), 43. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9040043>
- Kim, J. A., Ceccarelli, R., & Lu, C. Y. (2021). Pharmacogenomic Biomarkers in US FDA-Approved Drug Labels (2000-2020). *Journal of personalized medicine*, 11(3), 179. <https://doi.org/10.3390/jpm11030179>
- Kim, Y., Gu, C., Kim, H. U., & Lee, S. Y. (2020). Current status of pan-genome analysis for pathogenic bacteria. *Current opinion in biotechnology*, 63, 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.12.001>
- Kitada, T., DiAndreth, B., Teague, B., & Weiss, R. (2018). Programming gene and engineered-cell therapies with synthetic biology. *Science (New York, N.Y.)*, 359(6376), eaad1067. <https://doi.org/10.1126/science.aad1067>
- Kleyman, R., Cupril-Nilson, S., Robinson, K., Thakore, S., Haq, F., Chen, L., Oyesanmi, O., Browning, K., Pino, J., & Mhaskar, R. (2021). Does the removal of contact precautions for MRSA and VRE infected patients change health care-associated infection rate?: A systematic review and meta-analysis. *American journal of infection control*, 49(6), 784–791. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.11.020>

Knafelz D, Vossen MG, Gerges C, Lobmeyr E, Karolyi M, Wagner L, Thalhammer F. Hypoalbuminemia as predictor of recurrence of *Clostridium difficile* infection. *Wien Klin Wochenschr*. 2019 Feb;131(3-4):68-74. doi: 10.1007/s00508-018-1432-y. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30617709; PMCID: PMC6394683.

Knoll, M., Lodish, H. F., & Sun, L. (2015). Long non-coding RNAs as regulators of the endocrine system. *Nature reviews. Endocrinology*, 11(3), 151–160. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.229>

Ko, E. R., Henao, R., Frankey, K., Petzold, E. A., Isner, P. D., Jaehne, A. K., Allen, N., Gardner-Gray, J., Hurst, G., Pflaum-Carlson, J., Jayaprakash, N., Rivers, E. P., Wang, H., Ugalde, I., Amanullah, S., Mercurio, L., Chun, T. H., May, L., Hickey, R. W., Lazarus, J. E., ... Antibacterial Resistance Leadership Group (2022). Prospective Validation of a Rapid Host Gene Expression Test to Discriminate Bacterial from Viral Respiratory Infection. *JAMA network open*, 5(4), e227299. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.7299>

König, I. R., Fuchs, O., Hansen, G., von Mutius, E., & Kopp, M. V. (2017). What is precision medicine?. *The European respiratory journal*, 50(4), 1700391. <https://doi.org/10.1183/13993003.00391-2017>

Kopp, F., & Mendell, J. T. (2018). Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell*, 172(3), 393–407. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011>

Kopsidas, I., Kokkinidou, L., Petsiou, D. P., Kourkouni, E., Triantafyllou, C., Tsopele, G. C., & Zaoutis, T. (2023). Dispensing of antibiotics without prescription in the metropolitan area of Athens, Greece, in 2021-Can new legislation change old habits?. *Antimicrobial stewardship & healthcare epidemiology : ASHE*, 3(1), e40. <https://doi.org/10.1017/ash.2022.357>

Korang, S. K., Safi, S., Nava, C., Gordon, A., Gupta, M., Greisen, G., Lausten-Thomsen, U., & Jakobsen, J. C. (2021). Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD013837. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013837.pub2>

Kostrzewa M. (2018). Application of the MALDI Biotyper to clinical microbiology: progress and potential. *Expert review of proteomics*, 15(3), 193–202. <https://doi.org/10.1080/14789450.2018.1438193>

Kotenkova, E., Bataeva, D., Minaev, M., & Zaiko, E. (2019). Application of EvaGreen for the assessment of *Listeria monocytogenes* ATCC 13932 cell viability using flow cytometry. *AIMS microbiology*, 5(1), 39–47. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2019.1.39>

Krähenbühl S. (2015). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen - Definitionen, Einteilung, Risikofaktoren und Pharmakovigilance [Adverse drug reaction - Definitions, risk factors and pharmacovigilance]. *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*, 72(11-12), 669–671. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000735>

Krasna, H., & Fried, L. (2021). Generation Public Health: Fixing the Broken Bridge Between Public Health Education and the Governmental Workforce. *American journal of public health*, 111(8), 1413–1417. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2021.306317>

Krishna, R., & Elisseev, V. (2021). User-centric genomics infrastructure: trends and technologies. *Genome*, 64(4), 467–475. <https://doi.org/10.1139/gen-2020-0096>

Krishnan K, Chen T, Paster BJ. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Dis.* 2017 Apr;23(3):276-286. doi: 10.1111/odi.12509. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27219464; PMCID: PMC5122475.

Kumar NP, Moideen K, Banurekha VV, Nair D, Babu S. Plasma Proinflammatory Cytokines Are Markers of Disease Severity and Bacterial Burden in Pulmonary Tuberculosis. *Open Forum Infect Dis.* 2019 May 31;6(7): ofz257. doi: 10.1093/ofid/ofz257. PMID: 31281858; PMCID: PMC6602384.

Kupczyk, W., Maślak, E., Railean-Plugaru, V., Pomastowski, P., Jackowski, M., & Buszewski, B. (2022). Capillary Zone Electrophoresis in Tandem with Flow Cytometry in Viability Study of Various ATCC Bacterial Strains under Antibiotic Treatment. *International journal of environmental research and public health*, 19(3), 1833. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031833>

Lam, K. C., Araya, R. E., Huang, A., Chen, Q., Di Modica, M., Rodríguez, R. R., Lopès, A., Johnson, S. B., Schwarz, B., Bohrsen, E., Cogdill, A. P., Bosio, C. M., Wargo, J. A., Lee, M. P., & Goldszmid, R. S. (2021). Microbiota triggers STING-type I IFN-dependent monocyte reprogramming of the tumor microenvironment. *Cell*, 184(21), 5338–5356.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.019>

Lam, M. P., Ping, P., & Murphy, E. (2016). Proteomics Research in Cardiovascular Medicine and Biomarker Discovery. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(25), 2819–2830. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.031>

Lange, C., Alghamdi, W. A., Al-Shaer, M. H., Brighenti, S., Diacon, A. H., DiNardo, A. R., Grobbel, H. P., Gröschel, M. I., von Groote-Bidlingmaier, F., Hauptmann, M., Heyckendorf, J., Köhler, N., Kohl, T. A., Merker, M., Niemann, S., Peloquin, C. A., Reimann, M., Schaible, U. E., Schaub, D., Schleusener, V., ... Schön, T. (2018). Perspectives for personalized therapy for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Journal of internal medicine*, 10.1111/joim.12780. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/joim.12780>

Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Soucy, J. R., Westwood, D., Daneman, N., & MacFadden, D. R. (2021). Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(4), 520–531. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>

Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*, 81(2), 266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>

Lappalainen, T., Scott, A. J., Brandt, M., & Hall, I. M. (2019). Genomic Analysis in the Age of Human Genome Sequencing. *Cell*, 177 (1), 70–84. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.032>

Leber, A. L., Everhart, K., Balada-Llasat, J. M., Cullison, J., Daly, J., Holt, S., Lephart, P., Salimnia, H., Schreckenberger, P. C., DesJarlais, S., Reed, S. L., Chapin, K. C., LeBlanc, L., Johnson, J. K., Soliven, N. L., Carroll, K. C., Miller, J. A., Dien Bard, J., Mestas, J., Bankowski, M., ... Bourzac, K. M. (2016). Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *Journal of clinical microbiology*, 54(9), 2251–2261. <https://doi.org/10.1128/JCM.00730-16>

Lee, J. A., Cho, A., Huang, E. N., Xu, Y., Quach, H., Hu, J., & Wong, A. P. (2021). Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine. *Journal of translational medicine*, 19(1), 452. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03099-4>

Lee, J. M., Lee, J. H., & Kim, Y. K. (2018). Laboratory Impact of Rapid Molecular Tests used for the Detection of Respiratory Pathogens. *Clinical laboratory*, 64(9), 1545–1551. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2018.180411>

Lee-Sarwar, K. A., Lasky-Su, J., Kelly, R. S., Litonjua, A. A., & Weiss, S. T. (2020). Metabolome-Microbiome Crosstalk and Human Disease. *Metabolites*, 10(5), 181. <https://doi.org/10.3390/metabo10050181>

Lemiech-Mirowska, E., Kiersnowska, Z. M., Michałkiewicz, M., Depta, A., & Marczak, M. (2021). Nosocomial infections as one of the most important problems of healthcare system. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*, 28(3), 361–366. <https://doi.org/10.26444/aaem/122629>

Lesniak NA, Schubert AM, Flynn KJ, Leslie JL, Sinani H, Bergin IL, Young VB, Schloss PD. The Gut Bacterial Community Potentiates *Clostridioides difficile* Infection Severity. *mBio*. 2022 Aug 30;13(4):e0118322. doi: 10.1128/mbio.01183-22. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35856563; PMCID: PMC9426473.

Leppin, A., & Nielsen, J. B. (2022). Readiness to Accept Genetic Testing for Personalized Medicine: Survey Findings on the Role of Socio-Demographic Characteristics, Health Vulnerabilities, Perceived Genetic Risk and Personality Factors. *Journal of personalized medicine*, 12(11), 1836. <https://doi.org/10.3390/jpm12111836>

Leung, A. K. C., Wong, A. H. C., & Hon, K. L. (2018). Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 12(2), 136–144. <https://doi.org/10.2174/1872213X12666180621163821>

- Levy, S. E., & Boone, B. E. (2019). Next-Generation Sequencing Strategies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 9(7), a025791. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025791>
- Li P, Xia C, Liu P, Peng Z, Huang H, Wu J, He Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in non-dialysis patients with end-stage renal disease (ESRD). *BMC Nephrol*. 2020 Nov 25;21(1):511. doi: 10.1186/s12882-020-02174-0. PMID: 33238906; PMCID: PMC7690201.
- Li Y. Modern epigenetics methods in biological research. *Methods*. 2021 Mar; 187:104-113. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.06.022. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32645449; PMCID: PMC7785612.
- Lindell, R. B., & Meyer, N. J. (2023). Interrogating the sepsis host immune response using cytomics. *Critical care (London, England)*, 27(1), 93. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04366-0>
- Liu, C., Cui, Y., Li, X., & Yao, M. (2021). microeco: an R package for data mining in microbial community ecology. *FEMS microbiology ecology*, 97(2), fiae255. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiae255>
- Llor, C., Moragas, A., Bayona, C., Cots, J. M., Hernández, S., Calviño, O., Rodríguez, M., & Miravittles, M. (2022). Efficacy and safety of discontinuing antibiotic treatment for uncomplicated respiratory tract infections when deemed unnecessary. A multicentre, randomized clinical trial in primary care. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 28(2), 241–247. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.07.035>
- Luzum, J. A., Petry, N., Taylor, A. K., Van Driest, S. L., Dunnenberger, H. M., & Cavallari, L. H. (2021). Moving Pharmacogenetics into Practice: It's All About the Evidence! *Clinical pharmacology and therapeutics*, 110(3), 649–661. <https://doi.org/10.1002/cpt.2327>
- Ma, R., He, X., Zhu, X., Pang, S., & Yan, B. (2020). Promoter polymorphisms in the lncRNA-MIAT gene associated with acute myocardial infarction in Chinese Han population: a case-control study. *Bioscience reports*, 40(2), BSR20191203. <https://doi.org/10.1042/BSR20191203>
- Maffei, B., Francetic, O., & Subtil, A. (2017). Tracking Proteins Secreted by Bacteria: What's in the Toolbox? *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 221. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00221>
- Magréault, S., Jauréguy, F., Carbonnelle, E., & Zahar, J. R. (2022). When and How to Use MIC in Clinical Practice? *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(12), 1748. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121748>
- Mai, J. E. (2016). Big data privacy: The datafication of personal information. *The Information Society*, 32(3), 192-199.

Maljkovic Berry, I., Melendrez, M. C., Bishop-Lilly, K. A., Rutvisuttinunt, W., Pollett, S., Talundzic, E., Morton, L. y Jarman, R. G. (2020). Next Generation Sequencing and Bioinformatics Methodologies for Infectious Disease Research and Public Health: Approaches, Applications, and Considerations for Development of Laboratory Capacity. *The Journal of infectious diseases*, 221(Suppl 3), S292–S307. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz286>

Manyi-Loh, C., Mamphweli, S., Meyer, E., & Okoh, A. (2018). Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(4), 795. <https://doi.org/10.3390/molecules23040795>

Marcum JA. Nutrigenetics/Nutrigenomics, Personalized Nutrition, and Precision Healthcare. *Curr Nutr Rep.* 2020 Dec;9(4):338-345. doi: 10.1007/s13668-020-00327-z. PMID: 32578026.

Marques da Silva, W., Seyffert, N., Silva, A., & Azevedo, V. (2021). A journey through the *Corynebacterium pseudotuberculosis* proteome promotes insights into its functional genome. *PeerJ*, 9, e12456. <https://doi.org/10.7717/peerj.12456>

Martyniak A, Medyńska-Przęczek A, Wędrychowicz A, Skoczeń S, Tomasiak PJ. Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, Paraprobiotics and Postbiotic Compounds in IBD. *Biomolecules*. 2021 Dec 18;11(12):1903. doi: 10.3390/biom11121903. PMID: 34944546; PMCID: PMC8699341.

Mattei, A. L., Bailly, N., & Meissner, A. (2022). DNA methylation: a historical perspective. *Trends in genetics: TIG*, 38(7), 676–707. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.03.010>

McAdam, A. J. (2021). Biographical feature: Andrew B. Onderdonk, ph.D. *Journal of Clinical Microbiology*, 59(11). <https://doi.org/10.1128/jcm.01505-21>

Medford-Davis, L., Park, E., Shlamovitz, G., Suliburk, J., Meyer, A. N., & Singh, H. (2016). Diagnostic errors related to acute abdominal pain in the emergency department. *Emergency medicine journal: EMJ*, 33(4), 253–259. <https://doi.org/10.1136/emered-2015-204754>

Mehta, N., & Pandit, A. (2018). Concurrence of big data analytics and healthcare: A systematic review. *International journal of medical informatics*, 114, 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2018.03.013>

Meile, S., Kilcher, S., Loessner, M. J. y Dunne, M. (2020). Reporter Phage-Based Detection of Bacterial Pathogens: Design Guidelines and Recent Developments. *Virus*, 12(9), 944. <https://doi.org/10.3390/v12090944>

Melzer S, Winter G, Jäger K, Hübschmann T, Hause G, Syrowatka F, Harms H, Tárnok A, Müller S. Cytometric patterns reveal growth states of *Shewanella putrefaciens*. *Microb*

Biotechnol. 2015 May;8(3):379-91. doi: 10.1111/1751-7915.12154. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25185955; PMCID: PMC4408172.

Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, Argent A, Biban P, Carrol ED, Chiotos K, Jobayer Chisti M, Evans IVR, Inwald DP, Ishimine P, Kissoon N, Lodha R, Nadel S, Oliveira CF, Peters M, Sadeghirad B, Scott HF, de Souza DC, Tissieres P, Watson RS, Wiens MO, Wynn JL, Zimmerman JJ, Sorce LR; Pediatric Sepsis Definition Taskforce of the Society of Critical Care Medicine. Criteria for Pediatric Sepsis-A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. Crit Care Med. 2022 Jan 1;50(1):21-36. doi: 10.1097/CCM.0000000000005294. PMID: 34612847; PMCID: PMC8670345.

Meslier, V., Laiola, M., Roager, H. M., De Filippis, F., Roume, H., Quinquis, B., Giacco, R., Mennella, I., Ferracane, R., Pons, N., Pasolli, E., Rivellese, A., Dragsted, L. O., Vitaglione, P., Ehrlich, S. D., & Ercolini, D. (2020). Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. Gut, 69(7), 1258–1268. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320438>

Messacar, K., Parker, S. K., Todd, J. K., & Domínguez, S. R. (2017). Implementation of Rapid Molecular Infectious Disease Diagnostics: The Role of Diagnostic and Antimicrobial Stewardship. Journal of clinical microbiology, 55(3), 715–723. <https://doi.org/10.1128/JCM.02264-16>

Mezerova, K., Raclavsky, V., & Stary, L. (2022). Which bacterial toxins are worthy of validation as markers in colorectal cancer screening? A critical review. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia, 166(1), 1–11. <https://doi.org/10.5507/bp.2021.054>

Michalska, K., & Joachimiak, A. (2021). Structural genomics and the Protein Data Bank. The Journal of biological chemistry, 296, 100747. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100747>

Miller, M. M., Van Schooneveld, T. C., Stohs, E. J., Marcelin, J. R., Alexander, B. T., Watkins, A. B., Creager, H. M., & Bergman, S. J. (2023). Implementation of a Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction Pneumonia Panel and Subsequent Antibiotic De-escalation. Open forum infectious diseases, 10(8), ofad382. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad382>

Minejima, E., Wang, J., Boettcher, S., Liu, L., Lou, M., She, R. C., Wenzel, S. L., Spellberg, B., & Wong-Beringer, A. (2022). Distance between home and the admitting hospital and its effect on survival of low socioeconomic status population with *Staphylococcus aureus* bacteremia. Public Health reports (Washington, D.C.: 1974), 137(1), 110–119. <https://doi.org/10.1177/0033354921994897>

Ministerio de Salud Costa Rica. (2023). Casos de tuberculosis aumentan un 5% durante el 2022. Recuperado el 7 de febrero de 2023, de

<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/60-noticias-2023/1540-casos-de-tuberculosis-aumentan-un-5-durante-el-2022>

Miyashita N. (2022). Atypical pneumonia: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Respiratory investigation*, 60 (1), 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.09.009>

Mokrani, D., Chommeloux, J., Pineton de Chambrun, M., Hékimian, G., & Luyt, C. E. (2023). Antibiotic stewardship in the ICU: time to shift into overdrive. *Annals of intensive care*, 13(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01134-9>

Montané, E., & Santemas, J. (2020). Adverse drug reactions. *Reacciones adversas a medicamentos. Medicina clínica*, 154(5), 178–184. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>

Morley, C., Unwin, M., Peterson, G. M., Stankovich, J., & Kinsman, L. (2018). Emergency department crowding: A systematic review of causes, consequences and solutions. *PloS one*, 13(8), e0203316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203316>

Moser C, Lerche CJ, Thomsen K, Hartvig T, Schierbeck J, Jensen PØ, Ciofu O, Høiby N. Antibiotic therapy as personalized medicine - general considerations and complicating factors. *APMIS*. 2019 May;127(5):361-371. doi: 10.1111/apm.12951. PMID: 30983040.

Mrak, P., Krastel, P., Pivk Lukančič, P., Tao, J., Pistorius, D., & Moore, C. M. (2018). Discovery of the actinoplancic acid pathway in *Streptomyces rapamycinicus* reveals a genetically conserved synergism with rapamycin. *The Journal of biological chemistry*, 293(52), 19982–19995. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.005314>

Nakanishi M. Precision medicine. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018 May-Jun;84(3):263-264. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.02.002. Epub 2018 Feb 24. PMID: 29673781; PMCID: PMC9449242.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine., Balogh, E. P., Miller, B. T., Ball, J. R., Committee on Diagnostic Error in Health Care, Board on Health Care Services & Institute of Medicine, (Eds.). (2015). *Improving Diagnosis in Health Care*. National Academies Press (US).

National Human Genome Research Institute: Polymorphism (2023). *Genome.gov*. Recuperado el 29 de julio de 2023, de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismo>

National Institutes of Health. (2023). *All of Us Research Program*. Retrieved from <https://www.joinallofus.org/>

Nazir M, Wani W, Dar SA, Mir IH, Charoo BA, Ahmad QI, Wajid S. Lactate clearance prognosticates outcome in pediatric septic shock during first 24 h of intensive care unit

admission. *J Intensive Care Soc.* 2019 Nov;20(4):290-298. doi: 10.1177/1751143719855202. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31695733; PMCID: PMC6820231.

Neely, M. N., Kato, L., Youn, G., Kraler, L., Bayard, D., van Guilder, M., Schumitzky, A., Yamada, W., Jones, B., & Minejima, E. (2018). Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve to Determine Therapeutic Vancomycin Dosing. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(2), e02042-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02042-17>

Nevado J, Bel-Fenellós C, Sandoval-Talamantes AK, Hernández A, Biencinto-López C, Martínez-Fernández ML, Barrúz P, Santos-Simarro F, Mori-Álvarez MÁ, Mansilla E, García-Santiago FA, Valcorba I, Sáenz-Rico B, Martínez-Frías ML, Lapunzina P. Deep Phenotyping and Genetic Characterization of a Cohort of 70 Individuals With 5p Minus Syndrome. *Front Genet.* 2021 Jul 30; 12:645595. doi: 10.3389/fgene.2021.645595. PMID: 34394178; PMCID: PMC8362798.

Ng, S., Gisonni-Lex, L., & Azizi, A. (2017). New approaches for characterization of the genetic stability of vaccine cell lines. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 13(7), 1669–1672. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1295191>

Niederwanger C, Hell T, Hofer S, Salvador C, Michel M, Schenk B, Tremel B, Bachler M. Antithrombin deficiency is associated with mortality and impaired organ function in septic pediatric patients: a retrospective study. *PeerJ.* 2018 Sep 5;6:e5538. doi: 10.7717/peerj.5538. PMID: 30202654; PMCID: PMC6129139.

Nseir W, Khamisy-Farah R, Amara A, Farah R. The Prognostic Value of Inflammatory Markers in Clostridium difficile-associated Diarrhea. *Isr Med Assoc J.* 2019 Oct;21(10):658-661. PMID: 31599506.

Oksanen J et al. *Vegan: Community Ecology Package.* 2019;<https://CRAN.R-project.org/package=vegan>

Oliveira PH, Fang G. Conserved DNA Methyltransferases: A Window into Fundamental Mechanisms of Epigenetic Regulation in Bacteria. *Trends Microbiol.* 2021 Jan;29(1):28-40. doi: 10.1016/j.tim.2020.04.007. Epub 2020 May 13. PMID: 32417228; PMCID: PMC7666040.

Oliveira, P. H., Ribis, J. W., Garrett, E. M., Trzilova, D., Kim, A., Sekulovic, O., Mead, E. A., Pak, T., Zhu, S., Deikus, G., Touchon, M., Lewis-Sandari, M., Beckford, C., Zeitouni, N. E., Altman, D. R., Webster, E., Oussenko, I., Bunyavanich, S., Aggarwal, A. K., Bashir, A., ... Fang, G. (2020). Epigenomic characterization of *Clostridioides difficile* finds a conserved DNA methyltransferase that mediates sporulation and pathogenesis. *Nature microbiology*, 5(1), 166–180. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0613-4>

O'Moráin N, Stack R, Doherty J, Tosetto M, Garcia Leon A, Mallon P, Doherty G; All Ireland Infectious Diseases (AIID) Study Group. Faecal calprotectin as a potential biomarker of

disease severity in SARS-CoV-2 infection. *J Infect.* 2022 Oct;85(4):436-480. doi: 10.1016/j.jinf.2022.06.016. Epub 2022 Jun 26. PMID: 35768051; PMCID: PMC9233623.

Onderdonk A. B. (2015). Biographical feature: Raymond C. Bartlett, M.D. *Journal of clinical microbiology*, 53(5), 1464–1466. <https://doi.org/10.1128/JCM.00167-15>

Onwuneme C, Carroll A, Doherty D, Bruell H, Segurado R, Kilbane M, Murphy N, McKenna MJ, Molloy EJ. Inadequate vitamin D levels are associated with culture positive sepsis and poor outcomes in paediatric intensive care. *Acta Paediatr.* 2015 Oct;104(10):e433-8. doi: 10.1111/apa.13090. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26096884.

Organización de las Naciones Unidas. Asamblea General de las Naciones Unidas. (2023). Recuperado el 7 de febrero de 2023, de <https://www.un.org/es/ga/78/meetings/>

Organización Mundial de la Salud (2020). Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Resistencia a los antibióticos. (2020). Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>

Organización Mundial de la Salud (OMS). Tackling Antimicrobial Resistance. 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

Organización Mundial de la Salud. *La OMS publica una lista de bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos.* (2017). Who.int. Recuperado el 17 de febrero de 2023, de <https://www.who.int/en/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

Organización Mundial de la Salud. New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis. (2019). Who.int. Recuperado de <https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>

Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. (2023). Who.int. Recuperado el 17 de febrero de 2023, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

Organización Panamericana de la Salud (2021). La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial. Paho.org. Recuperado de <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistencia-antimicrobiana-pone-riesgo-salud-mundial>

Organización Panamericana de la Salud. Sepsis. (2023). Paho.org. Recuperado el 11 de setiembre de 2023, de <https://www.paho.org/es/temas/sepsis>

Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis. (2023). Paho.org. Recuperado el 7 de febrero de 2023, de <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>

- Oviaño, M., & Rodríguez-Sánchez, B. (2021). MALDI-TOF mass spectrometry in the 21st century clinical microbiology laboratory. *Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica* (English ed.), 39(4), 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.027>
- Paharik, A. E., Schreiber, H. L., 4th, Spaulding, C. N., Dodson, K. W., & Hultgren, S. J. (2017). Narrowing the spectrum: the new frontier of precision antimicrobials. *Genome medicine*, 9(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0504-3>
- Panaïotov, S., Hodzhev, Y., Tsafarova, B., Tolchkov, V., & Kalfin, R. (2021). Culturable and Non-Culturable Blood Microbiota of Healthy Individuals. *Microorganisms*, 9(7), 1464. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071464>
- Park, S., Sadanala, K. C., & Kim, E. K. (2015). A Metabolomic Approach to Understanding the Metabolic Link between Obesity and Diabetes. *Molecules and cells*, 38(7), 587–596. <https://doi.org/10.14348/molcells.2015.0126>
- Patel A. (2021). Tackling Antimicrobial Resistance in the Shadow of COVID-19. *mBio*, 12(4), e0047321. <https://doi.org/10.1128/mBio.00473-21>
- Peiffer-Smadja, N., Rawson, T. M., Ahmad, R., Buchard, A., Georgiou, P., Lescure, F. X., Birgand, G., & Holmes, A. H. (2020). Machine learning for clinical decision support in infectious diseases: a narrative review of current applications. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(5), 584–595. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.009>
- Penninger JM, Grant MB, Sung JJY. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):39-46. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.067. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33130103; PMCID: PMC7836226.
- Piddock, L. J. (2019). La asociación mundial de investigación y desarrollo de antibióticos (GARDP): investigación y desarrollo de nuevos antibióticos para satisfacer las necesidades mundiales de salud pública. *MedChemComm*, 10(8), 1227-1230.
- Pierre-Jean, M., Deleuze, J. F., Le Floch, E., & Mauger, F. (2020). Clustering and variable selection evaluation of 13 unsupervised methods for multi-omics data integration. *Briefings in bioinformatics*, 21(6), 2011–2030. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz138>
- Pilo, P., & Frey, J. (2018). Pathogenicity, population genetics and dissemination of *Bacillus anthracis*. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 64, 115–125. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.06.024>
- Pisu D, Huang L, Grenier JK, Russell DG. Dual RNA-Seq of Mtb-Infected Macrophages In Vivo Reveals Ontologically Distinct Host-Pathogen Interactions. *Cell Rep*. 2020 Jan 14;30(2):335-350.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.12.033. PMID: 31940480; PMCID: PMC7032562.

- Pornsukarom, S., van Vliet, A. H. M., & Thakur, S. (2018). Whole genome sequencing analysis of multiple *Salmonella* serovars provides insights into phylogenetic relatedness, antimicrobial resistance, and virulence markers across humans, food animals and agriculture environmental sources. *BMC genomics*, 19(1), 801. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-5137-4>
- Posey, J. E., & Lupski, J. R. (2023). Genomics in Clinical Practice. *The New England journal of medicine*, 388(17), 1619–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2302643>
- Pouwels, K. B., Yin, M., Butler, C. C., Cooper, B. S., Wordsworth, S., Walker, A. S., & Robotham, J. V. (2019). Optimising trial designs to identify appropriate antibiotic treatment durations. *BMC medicine*, 17(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1348-z>
- Price, T. K., Hilt, E. E., Thomas-White, K., Mueller, E. R., Wolfe, A. J., & Brubaker, L. (2020). The urobiome of continent adult women: a cross-sectional study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 127(2), 193–201. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15920>
- Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Objetivos de Desarrollo Sostenible. Recuperado el 29 de junio de 2023, de [https://www.undp.org/sustainable-development-goals?gclid=Cj0KCQjwl8anBhCFARIsAKbbpySe8MKIm80HTNId6mnlQ-nXwV\\_opaoWlz\\_L61ecoU0zQUZD1p8bxYsaAooqEALw\\_wcB](https://www.undp.org/sustainable-development-goals?gclid=Cj0KCQjwl8anBhCFARIsAKbbpySe8MKIm80HTNId6mnlQ-nXwV_opaoWlz_L61ecoU0zQUZD1p8bxYsaAooqEALw_wcB)
- Puopolo, K. M., Benitz, W. E., Zaoutis, T. E., COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, & COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES (2018). Management of neonates born at  $\geq 35$  0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 142(6), e20182894. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2894>
- Quero, S., Párraga-Niño, N., García-Núñez, M., & Sabrià, M. (2016). Proteómica en enfermedades infecciosas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 34(4), 253-260.
- Quiñones, L., Roco, Á., Cayún, J. P., Escalante, P., Miranda, C., Varela, N., ... & Lares-Asseff, I. (2017). Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica. *Revista médica de Chile*, 145(4), 483-500.
- Quintar A. A. (2022). La vigencia de la hipótesis en la era de las ómicas [Validity of the hypothesis in the Omics Era]. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Córdoba, Argentina)*, 79(4), 307–309. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n4.39641>
- Ramaswami, R., Bayer, R., & Galea, S. (2018). Precision Medicine from a Public Health Perspective. *Annual review of public health*, 39, 153–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-014158>

Ramírez, A. H., Sulieman, L., Schlueter, D. J., Halvorson, A., Qian, J., Ratsimbazafy, F., Loperena, R., Mayo, K., Basford, M., Deflaux, N., Muthuraman, K. N., Natarajan, K., Kho, A., Xu, H., Wilkins, C., Anton-Culver, H., Boerwinkle, E., Cicek, M., Clark, C. R., Cohn, E., ... All of Us Research Program (2022). The All of Us Research Program: Data quality, utility, and diversity. *Patterns* (New York, N.Y.), 3(8), 100570. <https://doi.org/10.1016/j.patter.2022.100570>

Rao, A., Barkley, D., França, G. S., & Yanai, I. (2021). Exploring tissue architecture using spatial transcriptomics. *Nature*, 596(7871), 211–220. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03634-9>

Rasmussen, H. B., Bjerre, D., Linnet, K., Jürgens, G., Dalhoff, K., Stefansson, H., Hankemeier, T., Kaddurah-Daouk, R., Taboureau, O., Brunak, S., Houmann, T., Jeppesen, P., Pagsberg, A. K., Plessen, K., Dyrborg, J., Hansen, P. R., Hansen, P. E., Hughes, T., Werge, T., & INDICES Consortium (2015). Individualización de tratamientos con fármacos metabolizados por CES1: combinando genética y metabolómica. *Farmacogenómica*, 16(6), 649–665. <https://doi.org/10.2217/pgs.15.7>

Ratageri, V. H., Panigatti, P., Mukherjee, A., Das, R. R., Goyal, J. P., Bhat, J. I., Vyas, B., Lodha, R., Singhal, D., Kumar, P., Singh, K., Mahapatro, S., Charoo, B. A., Kabra, S. K., & Jat, K. R. (2022). Role of procalcitonin in diagnosis of community acquired pneumonia in Children. *BMC pediatrics*, 22(1), 217. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03286-2>

Rawson, T. M., Moore, L. S. P., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(9), 2459–2468. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>

Rawson, T. M., Wilson, R. C., O'Hare, D., Herrero, P., Kambugu, A., Lamorde, M., Ellington, M., Georgiou, P., Cass, A., Hope, W. W., & Holmes, A. H. (2021). Optimizing antimicrobial use: challenges, advances and opportunities. *Nature reviews. Microbiology*, 19(12), 747–758. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00578-9>

Reel, P. S., Reel, S., Pearson, E., Trucco, E., & Jefferson, E. (2021). Using machine learning approaches for multi-omics data analysis: A review. *Biotechnology advances*, 49, 107739. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107739>

Reid G. (2016). Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 30(1), 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.12.001>

Rello, J., van Engelen, T. S. R., Alp, E., Calandra, T., Cattoir, V., Kern, W. V., Netea, M. G., Nseir, S., Opal, S. M., van de Veerdonk, F. L., Wilcox, M. H., & Wiersinga, W. J. (2018). Towards precision medicine in sepsis: a position paper from the European Society of Clinical

Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 24(12), 1264–1272. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.011>

Restrepo-Arbeláez, N., García-Betancur, J. C., Pallares, C. J., & Villegas, M. V. (2023). Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: A Story of Perseverance, Challenges, and Goals. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(8), 1342. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081342>

Rinschen, M. M., Ivanisevic, J., Giera, M., & Siuzdak, G. (2019). Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 20(6), 353–367. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0108-4>

Robinson J. P. (2018). Overview of Flow Cytometry and Microbiology. *Current protocols in cytometry*, 84(1), e37. <https://doi.org/10.1002/cpcy.37>

Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, Van Driest SL. Pharmacogenomics. *Lancet*. 2019 Aug 10;394(10197):521-532. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31276-0. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31395440; PMCID: PMC6707519.

Rodríguez Duque, R., & Miguel-Soca, P. (2020). Farmacogenómica: principios y aplicaciones en la práctica médica. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(6), e3128. Recuperado de <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3128/2736>

Roncarati, G., Foschi, C., Ambretti, S., & Re, M. C. (2021). Rapid identification and detection of  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae from positive blood cultures by MALDI-TOF/MS. *Journal of global antimicrobial resistance*, 24, 270–274. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.12.015>

Rossen JWA, Friedrich AW, Moran-Gilad J; ESCMID Study Group for Genomic and Molecular Diagnostics (ESGMD). Practical issues in implementing whole-genome-sequencing in routine diagnostic microbiology. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Apr;24(4):355-360. doi: 10.1016/j.cmi.2017.11.001. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29117578.

Ruan, Y., Lin, N., Ma, Q., Chen, R., Zhang, Z., Wen, W., Chen, H., & Sun, J. (2018). Circulating lncRNAs Analysis in Patients with Type 2 Diabetes Reveals Novel Genes Influencing Glucose Metabolism and Islet  $\beta$ -Cell Function. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 46(1), 335–350. <https://doi.org/10.1159/000488434>

Rykov M. Y. (2022). Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniia i istorii meditsiny, 30(6), 1211–1219. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-6-1211-1219>

Saeed K, Wilson DC, Bloos F, Schuetz P, van der Does Y, Melander O, Hausfater P, Legramante JM, Claessens YE, Amin D, Rosenqvist M, White G, Mueller B, Limper M, Callejo CC, Brandi A, Macchi MA, Cortes N, Kutz A, Patka P, Yañez MC, Bernardini S, Beau

N, Dryden M, van Gorp ECM, Minieri M, Chan L, Rood PPM, Del Castillo JG. Correction to: The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study. *Crit Care*. 2019 Jul 15;23(1):255. doi: 10.1186/s13054-019-2536-0. Erratum for: *Crit Care*. 2019 Feb 8;23(1):40. PMID: 31307526; PMCID: PMC6628495.

Salabura A, Łuniewski A, Kucharska M, Myszak D, Dołęgowska B, Ciechanowski K, Kędzierska-Kapuza K, Wojciuk B. Urinary Tract Virome as an Urgent Target for Metagenomics. *Life (Basel)*. 2021 Nov 19;11(11):1264. doi: 10.3390/life11111264. PMID: 34833140; PMCID: PMC8618529.

Saleh NY, Abo El Fotoh WMM. Low serum zinc level: The relationship with severe pneumonia and survival in critically ill children. *Int J Clin Pract*. 2018 Jun;72(6): e13211. doi: 10.1111/ijcp.13211. Epub 2018 May 31. PMID: 29855123.

Saleh, S., Staes, A., Deborggraeve, S., & Gevaert, K. (2019). Targeted Proteomics for Studying Pathogenic Bacteria. *Proteomics*, 19(16), e1800435. <https://doi.org/10.1002/pmic.201800435>

Salimnia, H., Fairfax, M. R., Lephart, P. R., Schreckenberger, P., DesJarlais, S. M., Johnson, J. K., Robinson, G., Carroll, K. C., Greer, A., Morgan, M., Chan, R., Loeffelholz, M., Valencia-Shelton, F., Jenkins, S., Schuetz, A. N., Daly, J. A., Barney, T., Hemmert, A., & Kanack, K. J. (2016). Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification Panel: Results of a Multicenter Controlled Trial. *Journal of clinical microbiology*, 54(3), 687–698. <https://doi.org/10.1128/JCM.01679-15>

Samuel L. (2020). Point-of-Care Testing in Microbiology. *Clinics in laboratory medicine*, 40(4), 483–494. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2020.08.006>

Sánchez, I., Hernández-Guerrero, R., Méndez-Monroy, P. E., Martínez-Núñez, M. A., Ibarra, J. A., & Pérez-Rueda, E. (2020). Evaluation of the Abundance of DNA-Binding Transcription Factors in Prokaryotes. *Genes*, 11(1), 52. <https://doi.org/10.3390/genes11010052>

Sánchez-Romero, M. A., & Casadesús, J. (2020). The bacterial epigenome. *Nature reviews. Microbiology*, 18(1), 7–20. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0286-2>

Sangama Fuchs, J. L., & Pereyra Reaño, R. (2018). Prevalencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas en el Servicio de Microbiología del Hospital Regional de Loreto desde enero a junio del 2017. Universidad Científica del Perú.

Santos-Cortez, R., Bhutta, M. F., Earl, J. P., Hafrén, L., Jennings, M., Mell, J. C., Pichichero, M. E., Ryan, A. F., Tateossian, H., & Ehrlich, G. D. (2020). Panel 3: Genomics, precision medicine and targeted therapies. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 130 Suppl 1(Suppl 1), 109835. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109835>

Sattarifard, H., Safaei, A., Khazeeva, E., Rastegar, M., & Davie, J. R. (2023). Mitogen- and stress-activated protein kinase (MSK1/2) regulated gene expression in normal and disease

states. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*, 101(3), 204–219. <https://doi.org/10.1139/bcb-2022-0371>

Schoeny, R., Cross, K. P., DeMarini, D. M., Elespuru, R., Hakura, A., Levy, D. D., Williams, R. V., Zeiger, E., Escobar, P. A., Howe, J. R., Kato, M., Lott, J., Moore, M. M., Simon, S., Stankowski, L. F., Jr, Sugiyama, K. I., & van der Leede, B. M. (2020). Revisiting the bacterial mutagenicity assays: Report by a workgroup of the International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT). *Mutation research. Genetic toxicology and environmental mutagenesis*, 849, 503137. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2020.503137>

Schulz B. L. (2019). Sample Preparation for Proteomic Analysis of *Neisseria meningitidis*. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1969, 105–112. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9202-7\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9202-7_7)

Seetharaman M, Krishnan G, Schneider RH. The Future of Medicine: Frontiers in Integrative Health and Medicine. *Medicina* (Kaunas). 2021 Nov 28;57(12):1303. doi: 10.3390/medicina57121303. PMID: 34946248; PMCID: PMC8707659.

Semprún, B. I., Mera-Salvador, E. J., Espinales-Lamar, M. Y., Izaguirre-Bordelois, M., & Urdaneta-Bracho, J. S. (2022). Relación entre el examen general de orina y urocultivo en pacientes del Hospital General de Portoviejo. *Revista Estudiantil CEUS (Ciencia Estudiantil Unidad de Salud)*, 4(3), 7-12.

Septimus E. J. (2018). Antimicrobial Resistance: An Antimicrobial/Diagnostic Stewardship and Infection Prevention Approach. *The Medical clinics of North America*, 102(5), 819–829. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.04.005>

Serrano, M. C., Franco, H. L., Pulido, A. M., Gómez, E. J., & Saldaña, S. (2022). Anemia hemolítica desencadenada por consumo de habas en un paciente con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa: presentación de caso en pediatría. *Universitas Medica*, 63(4), 1-7.

Serrano-Barrera, O., Feria-Ávila, H., & Marcheco-Teruel, B. (2020). Propuesta de la asignatura Introducción a las Tecnologías Ómicas para los currículos propio u optativo/electivo de la carrera Medicina. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 45(6). <https://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2373>

Serrano-Barrera, Orlando Rafael, Hernández-Betancourt, Jenny de la Caridad, Feria-Ávila, Hernán, & Marcheco-Teruel, Beatriz. (2019). Conocimientos sobre tecnologías ómicas en médicos que inician estudios de especialidad en la atención secundaria. *Educación Médica Superior*, 33(2), e1569. Epub 18 de marzo de 2020. Recuperado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21412019000200008&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412019000200008&lng=es&tlng=es)

Shah S, Deshmukh CT, Tullu MS. The predictors of outcome and progression of pediatric sepsis and septic shock: A prospective observational study from western India. *J Postgrad*

Med. 2020 Apr-Jun;66(2):67-72. doi: 10.4103/jpgm.JPGM\_171\_19. PMID: 31997781; PMCID: PMC7239413.

Shah, N. S., Auld, S. C., Brust, J. C., Mathema, B., Ismail, N., Moodley, P., Mlisana, K., Allana, S., Campbell, A., Mthiyane, T., Morris, N., Mpangase, P., van der Meulen, H., Omar, S. V., Brown, T. S., Narechania, A., Shaskina, E., Kapwata, T., Kreiswirth, B., & Gandhi, N. R. (2017). Transmission of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in South Africa. *The New England journal of medicine*, 376(3), 243–253. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604544>

Shen, H., & Ma, J. (2017). Privacy Challenges of Genomic Big Data. *Advances in experimental medicine and biology*, 1028, 139–148. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-6041-0\\_8](https://doi.org/10.1007/978-981-10-6041-0_8)

Shenoi, S. V., Kyriakides, T. C., Dokubo, E. K., Guddera, V., Vranken, P., Desai, M., Friedland, G., & Moll, A. P. (2022). Community-based referral for tuberculosis preventive therapy is effective for treatment completion. *PLOS global public health*, 2(12), e0001269. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001269>

Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res*. 2017 Apr 27; 4:14. doi: 10.1186/s40779-017-0122-9. PMID: 28465831; PMCID: PMC5408367.

Shoari, N., & Dubé, J. S. (2018). Toward improved analysis of concentration data: Embracing nondetects. *Environmental toxicology and chemistry*, 37(3), 643–656. <https://doi.org/10.1002/etc.4046>

Singh, N., & Bhalla, N. (2020). Moonlighting Proteins. *Annual review of genetics*, 54, 265–285. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-030620-102906>

Singh, S. B., Young, K., & Silver, L. L. (2017). What is an "ideal" antibiotic? Discovery challenges and path forward. *Biochemical pharmacology*, 133, 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.01.003>

Sinha, M., Jupe, J., Mack, H., Coleman, T. P., Lawrence, S. M., & Fraley, S. I. (2018). Emerging Technologies for Molecular Diagnosis of Sepsis. *Clinical microbiology reviews*, 31(2), e00089-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00089-17>

Sirisena, N. D., & Dissanayake, V. H. W. (2019). Strategies for Genomic Medicine Education in Low- and Middle-Income Countries. *Frontiers in genetics*, 10, 944. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00944>

Skjøt-Arkil, H., Heltborg, A., Lorentzen, M. H., Cartuliales, M. B., Hertz, M. A., Graumann, O., Rosenvinge, F. S., Petersen, E. R. B., Østergaard, C., Laursen, C. B., Skovsted, T. A., Posth, S., Chen, M., & Mogensen, C. B. (2021). Improved diagnostics of infectious diseases in emergency departments: a protocol of a multifaceted multicentre diagnostic study. *BMJ open*, 11(9), e049606. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049606>

Smits, W. K., Lyras, D., Lacy, D. B., Wilcox, M. H., & Kuijper, E. J. (2016). Clostridium difficile infection. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16020. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.20>

Solntceva, V., Kostrzewa, M., & Larrouy-Maumus, G. (2021). Detection of Species-Specific Lipids by Routine MALDI TOF Mass Spectrometry to Unlock the Challenges of Microbial Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 621452. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.621452>

Son A, Pankow S, Bamberger TC, Yates JR 3rd. Quantitative structural proteomics in living cells by covalent protein painting. *Methods Enzymol.* 2023;679:33-63. doi: 10.1016/bs.mie.2022.08.046. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36682868; PMCID: PMC10262296.

Stokes, J. M., Yang, K., Swanson, K., Jin, W., Cubillos-Ruiz, A., Donghia, N. M., MacNair, C. R., French, S., Carfrae, L. A., Bloom-Ackermann, Z., Tran, V. M., Chiappino-Pepe, A., Badran, A. H., Andrews, I. W., Chory, E. J., Church, G. M., Brown, E. D., Jaakkola, T. S., Barzilay, R., & Collins, J. J. (2020). A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell*, 180(4), 688–702.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.021>

Stranneheim, H., & Wedell, A. (2016). Exome and genome sequencing: a revolution for the discovery and diagnosis of monogenic disorders. *Journal of internal medicine*, 279(1), 3–15. <https://doi.org/10.1111/joim.12399>

Sudarikov, K., Tyakht, A., & Alexeev, D. (2017). Methods for The Metagenomic Data Visualization and Analysis. *Current issues in molecular biology*, 24, 37–58. <https://doi.org/10.21775/cimb.024.037>

Swen, J. J., van der Wouden, C. H., Manson, L. E., Abdullah-Koolmees, H., Blagec, K., Blagus, T., Böhringer, S., Cambon-Thomsen, A., Cecchin, E., Cheung, K. C., Deneer, V. H., Dupui, M., Ingelman-Sundberg, M., Jonsson, S., Joefield-Roka, C., Just, K. S., Karlsson, M. O., Konta, L., Koopmann, R., Kriek, M., ... Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium (2023). A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet (London, England)*, 401(10374), 347–356. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01841-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01841-4)

Szumanski, T., Neumann, B., Bertram, R., Simbeck, A., Ziegler, R., Monecke, S., Ehricht, R., Schneider-Brachert, W., & Steinmann, J. (2022). Characterization of PVL-Positive MRSA Isolates in Northern Bavaria, Germany over an Eight-Year Period. *Microorganisms*, 11(1), 54. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11010054>

Tam, V., Patel, N., Turcotte, M., Bossé, Y., Paré, G., & Meyre, D. (2019). Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nature reviews. Genetics*, 20(8), 467–484. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0127-1>

Tang X, Shao L, Dou J, Zhou Y, Chen M, Cui Y, Zhang Y, Wang C. Fibrinogen as a Prognostic Predictor in Pediatric Patients with Sepsis: A Database Study. *Mediators*

Inflamm. 2020 Apr 28;2020:9153620. doi: 10.1155/2020/9153620. Erratum in: Mediators Inflamm. 2021 Feb 13;2021:5290296. PMID: 32410872; PMCID: PMC7204196.

Taş N, de Jong AE, Li Y, Trubl G, Xue Y, Dove NC. Metagenomic tools in microbial ecology research. *Curr Opin Biotechnol.* 2021 Feb; 67:184-191. doi: 10.1016/j.copbio.2021.01.019. Epub 2021 Feb 14. PMID: 33592536.

Telles, J. P., Morales, R., Jr, Yamada, C. H., Marins, T. A., D'Amaro Juodinis, V., Sztajnbok, J., Silva, M., Jr, Bassetti, B. R., Albiero, J., & Tuon, F. F. (2023). Optimization of Antimicrobial Stewardship Programs Using Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Protocols: A Cost-Benefit Review. *Therapeutic drug monitoring*, 45(2), 200–208. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001067>

Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 May;51(9):843-851. doi: 10.1111/apt.15731. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32222988; PMCID: PMC7161803.

Tomasek, K., Bergmiller, T., & Guet, C. C. (2018). Lack of cations in flow cytometry buffers affect fluorescence signals by reducing membrane stability and viability of *Escherichia coli* strains. *Journal of biotechnology*, 268, 40–52. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2018.01.008>

Tomm, H. A., Ucciferri, L., & Ross, A. C. (2019). Advances in microbial culturing conditions to activate silent biosynthetic gene clusters for novel metabolite production. *Journal of industrial microbiology & biotechnology*, 46(9-10), 1381–1400. <https://doi.org/10.1007/s10295-019-02198-y>

Tuncil YE, Thakkar RD, Arioglu-Tuncil S, Hamaker BR, Lindemann SR. Subtle Variations in Dietary-Fiber Fine Structure Differentially Influence the Composition and Metabolic Function of Gut Microbiota. *mSphere.* 2020 May 6;5(3): e00180-20. doi: 10.1128/mSphere.00180-20. PMID: 32376698; PMCID: PMC7203452.

Ussher, J. R., Elmariah, S., Gerszten, R. E., & Dyck, J. R. (2016). The Emerging Role of Metabolomics in the Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(25), 2850–2870. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.972>

Van Dort, B. A., Penm, J., Ritchie, A., & Baysari, M. T. (2022). The impact of digital interventions on antimicrobial stewardship in hospitals: a qualitative synthesis of systematic reviews. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 77(7), 1828–1837. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac112>

Van Eyk, J. E., & Snyder, M. P. (2019). Precision Medicine: Role of Proteomics in Changing Clinical Management and Care. *Journal of proteome research*, 18(1), 1–6. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00504>

Vandiver, A. R., Irizarry, R. A., Hansen, K. D., Garza, L. A., Runarsson, A., Li, X., Chien, A. L., Wang, T. S., Leung, S. G., Kang, S., & Feinberg, A. P. (2015). Age and sun exposure-

related widespread genomic blocks of hypomethylation in nonmalignant skin. *Genome biology*, 16(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0644-y>

Velmovitsky, P. E., Bevilacqua, T., Alencar, P., Cowan, D., & Morita, P. P. (2021). Convergence of Precision Medicine and Public Health into Precision Public Health: Toward a Big Data Perspective. *Frontiers in public health*, 9, 561873. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.561873>

Verbelen, M., Weale, M. E., & Lewis, C. M. (2017). Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *The pharmacogenomics journal*, 17(5), 395–402. <https://doi.org/10.1038/tpj.2017.21>

Villasís-Keever, M. Á., Márquez-González, H., Zurita-Cruz, J. N., Miranda-Novales, G., & Escamilla-Núñez, A. (2018). El protocolo de investigación VII. Validez y confiabilidad de las mediciones. *Revista Alergia México*, 65(4), 414-421.

Wallace, E., Uijen, M. J., Clyne, B., Zarabzadeh, A., Keogh, C., Galvin, R., Smith, S. M., & Fahey, T. (2016). Impact analysis studies of clinical prediction rules relevant to primary care: a systematic review. *BMJ open*, 6(3), e009957. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009957>

Wang, K. Y. X., Pupo, G. M., Tembe, V., Patrick, E., Strbenac, D., Schramm, S. J., Thompson, J. F., Scolyer, R. A., Muller, S., Tarr, G., Mann, G. J., & Yang, J. Y. H. (2022). Cross-Platform Omics Prediction procedure: a statistical machine learning framework for wider implementation of precision medicine. *NPJ digital medicine*, 5(1), 85. <https://doi.org/10.1038/s41746-022-00618-5>

Wang, Y., Jiang, N., Wang, B., Tao, H., Zhang, X., Guan, Q., & Liu, C. (2020). Integrated Transcriptomic and Proteomic Analyses Reveal the Role of NprR in *Bacillus anthracis* Extracellular Protease Expression Regulation and Oxidative Stress Responses. *Frontiers in microbiology*, 11, 590851. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.590851>

Wang, Z., Koirala, B., Hernandez, Y., Zimmerman, M., Park, S., Perlin, D. S., & Brady, S. F. (2022). A naturally inspired antibiotic to target multidrug-resistant pathogens. *Nature*, 601(7894), 606–611. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04264-x>

Watkins R. R. (2022). Antibiotic stewardship in the era of precision medicine. *JAC-antimicrobial resistance*, 4(3), dlac066. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac066>

Watkins R. R. (2022). Using Precision Medicine for the Diagnosis and Treatment of Viral Pneumonia. *Advances in therapy*, 39(7), 3061–3071. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02180-8>

Watkins, R. R., Bonomo, R. A., & Rello, J. (2022). Managing sepsis in the era of precision medicine: challenges and opportunities. *Expert review of anti-infective therapy*, 20(6), 871–880. <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2040359>

Weber, D., Hiergeist, A., Weber, M., Dettmer, K., Wolff, D., Hahn, J., Herr, W., Gessner, A., & Holler, E. (2019). Detrimental Effect of Broad-spectrum Antibiotics on Intestinal Microbiome Diversity in Patients After Allogeneic Stem Cell Transplantation: Lack of Commensal Sparing Antibiotics. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(8), 1303–1310. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy711>

Weil A. R. (2018). Precision Medicine. *Health affairs (Project Hope)*, 37(5), 687. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2018.0520>

Wicha, S. G., Mårtson, A. G., Nielsen, E. I., Koch, B. C. P., Friberg, L. E., Alffenaar, J. W., Minichmayr, I. K., & International Society of Anti-Infective Pharmacology (ISAP), the PK/PD study group of the European Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases (EPASG) (2021). From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 109(4), 928–941. <https://doi.org/10.1002/cpt.2202>

Wishart D. S. (2016). Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine. *Nature reviews. Drug discovery*, 15(7), 473–484. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.32>

Wishart, D. S., Guo, A., Oler, E., Wang, F., Anjum, A., Peters, H., Dizon, R., Sayeeda, Z., Tian, S., Lee, B. L., Berjanskii, M., Mah, R., Yamamoto, M., Jovel, J., Torres-Calzada, C., Hiebert-Giesbrecht, M., Lui, V. W., Varshavi, D., Varshavi, D., Allen, D., Gautam, V. (2022). HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022. *Nucleic acids research*, 50(D1), D622–D631. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1062>

Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;35(5):744-748. doi: 10.1111/jgh.15047. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32215956.

Wu, L., Hong, X., Luan, T., Zhang, Y., Li, L., Huang, T., & Yan, X. (2021). Multiplexed detection of bacterial pathogens based on a cocktail of dual-modified phages. *Analytica chimica acta*, 1166, 338596. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338596>

Wu, W. T., Li, Y. J., Feng, A. Z., Li, L., Huang, T., Xu, A. D., & Lyu, J. (2021). Data mining in clinical big data: the frequently used databases, steps, and methodological models. *Military Medical Research*, 8(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00338-z>

Xafis V. (2015). The acceptability of conducting data linkage research without obtaining consent: lay people's views and justifications. *BMC medical ethics*, 16(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s12910-015-0070-4>

Xiao, H., Wang, G., Wang, Y., Tan, Z., Sun, X., Zhou, J., Duan, M., Zhi, D., Tang, Z., Hang, C., Zhang, G., Li, Y., Wu, C., Li, F., Zhang, H., Wang, J., Zhang, Y., Zhang, X., Guo, W., Qi, W., ... Li, C. (2022). Potential Value of Presepsin Guidance in Shortening Antibiotic Therapy in Septic Patients: a Multicenter, Prospective Cohort Trial. *Shock (Augusta, Ga.)*, 57(1), 63–71. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001870>

Xie X, Li M, Xiong TT, Wang R, Xiao L. Nested case-control study of multiple serological indexes and Brighton pediatric early warning score in predicting death of children with sepsis. *World J Clin Cases*. 2019 Feb 26;7(4):431-440. doi: 10.12998/wjcc.v7.i4.431. PMID: 30842954; PMCID: PMC6397812.

Yang, J. S., Kang, C. Y., Su, C. H., Chen, C. J., Chiu, Y. J., & Hsu, Y. M. (2022). Helicobacter pylori Targets in AGS Human Gastric Adenocarcinoma: In Situ Proteomic Profiling and Systematic Analysis. *Anticancer research*, 42(1), 531–546. <https://doi.org/10.21873/anticanres.15511>

Yao, B., Christian, K. M., He, C., Jin, P., Ming, G. L., & Song, H. (2016). Epigenetic mechanisms in neurogenesis. *Nature reviews. Neuroscience*, 17(9), 537–549. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.70>

Yoshinaga, Y., Daum, C., He, G., & O'Malley, R. (2018). Genome Sequencing. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1775, 37–52. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7804-5\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7804-5_4)

Zhang, L., Jacobson, P. A., Johnson, A. N. K., Gregornik, D. B., Johnson, S. G., McCarty, C. A., & Bishop, J. R. (2022). Public Attitudes toward Pharmacogenomic Testing and Establishing a Statewide Pharmacogenomics Database in the State of Minnesota. *Journal of personalized medicine*, 12(10), 1615. <https://doi.org/10.3390/jpm12101615>

Zhang, S., Chen, H. L., & Qu, H. B. (2023). Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica, 48(5), 1264–1272. Recuperado de [Data mining in traditional Chinese medicine product quality review] - PubMed (nih.gov)

Zupanic, A., Bernstein, H. C., & Heiland, I. (2020). Systems biology: current status and challenges. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 77(3), 379–380. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03410-z>