**Santiago de Cali, 01 de diciembre del 2025**

Doctor

**Diego Luis Linares O.**

Director Maestría en Ciencia de Datos

Facultad de Ingeniería y Ciencias

Pontificia Universidad Javeriana de Cali

**Asunto:** Presentación para evaluación del proyecto aplicado

Cordial Saludo,

Con el fin de cumplir con los requisitos exigidos por la Universidad para optar por el título de Magíster en Ciencia de Datos, nos permitimos presentar a su consideración el proyecto denominado “Modelo predictivo de resistencia antibiótica en bacterias bucales mediante análisis de marcadores fenotípicos de patogenicidad.”, el cual fue realizado por los estudiantes Jorge Ivan Barrera Salgado y Ana Luisa Sotelo Ariza con códigos 8993445 y 8993444 respectivamente, pertenecientes a la Maestría en Ciencia de Datos, bajo la dirección de Fabian Tobar Tosse. El suscrito director del Proyecto Aplicado autoriza para que se proceda a hacer la evaluación de este proyecto, toda vez que ha revisado cuidadosamente el documento y avala que ya se encuentra listo para ser presentado y sustentado oficialmente.

Atentamente,

Forma

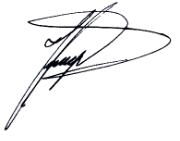
El contenido generado por IA puede ser incorrecto.Forma

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

**Firma Estudiante:** \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ **Firma Estudiante:** \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Ana Luisa Sotelo Ariza.** **Jorge Ivan Barrera Salgado.**

**C.C. 1000773821 de Bogotá. C.C. 1014305420 de Bogotá.**



**Firma:** \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Tobar Tosse Fabian.**

**C.C. 10298955 de Popayán.**

**Documentación anexa:**

Resumen del Proyecto Aplicado en formato digital.

Una copia digital (PDF) del documento del proyecto aplicado.

**FICHA RESUMEN**

**PROYECTO APLICADO – MAESTRÍA EN CIENCIA DE DATOS**

**TÍTULO: Modelo predictivo de resistencia antibiótica en bacterias bucales mediante análisis de marcadores fenotípicos de patogenicidad.**

1. **ÁREA DE TRABAJO:** Investigación biomédica.
2. **TIPO DE PROYECTO:** Aplicado.
3. **ESTUDIANTE(S):** Barrera Salgado Jorge Iván y Sotelo Ariza Ana Luisa.
4. **CORREO ELECTRÓNICO:** jbarreras@javerianacali.edu.co y anasoteloariza@javerianacali.edu.co
5. **DIRECCIÓN Y TELEFONO:** 3213842203 y 3227880972.
6. **DIRECTOR:** Tobar Tosse Fabian.
7. **VINCULACIÓN DEL DIRECTOR:** Docente del departamento ciencias básicas de la salud universidad javeriana de Cali.
8. **CORREO ELECTRÓNICO DEL DIRECTOR**: ftobar@javerianacali.edu.co
9. **PALABRAS CLAVE:**

**MACHINE LEARNING**: Se refiere al proceso mediante el cual las computadoras aprenden de los datos y pueden mejorar su rendimiento en una tarea específica sin ser programadas explícitamente para esa tarea. Es una subdisciplina de la inteligencia artificial que se basa en algoritmos y modelos matemáticos para permitir que los sistemas informáticos aprendan patrones y tomen decisiones con mínima intervención humana.

**MARCADORES**: En el contexto del análisis de datos y estadísticas, los marcadores son variables o indicadores utilizados para medir o representar ciertas características o comportamientos en un conjunto de datos. Los marcadores pueden ser biológicos, como los biomarcadores en medicina, o analíticos, como los indicadores de rendimiento en sistemas computacionales.

**METAGENOMA**: El conjunto de material genético obtenido directamente de muestras ambientales con una mezcla de microorganismos, como bacterias, virus y hongos, que permite estudiar la diversidad y función de los microorganismos en su entorno natural, sin necesidad de aislar y cultivar los organismos individualmente.

**PATOGENICIDAD**: La patogenicidad es un concepto crucial en la microbiología y la medicina, ya que, determina la habilidad de un patógeno para invadir un huésped y causar una enfermedad.

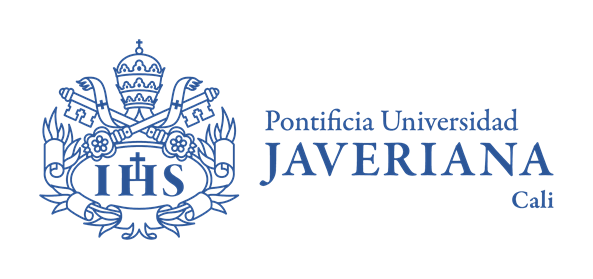
**VIRULENCIA**: En el contexto de la microbiología y la medicina, la virulencia se refiere a la capacidad que tiene un agente patógeno, como un virus, una bacteria o un parásito, para producir enfermedad en un organismo infectado. Es decir, la virulencia es la capacidad de un microorganismo de causar enfermedad en el huésped infectado, que facilitan la infección y el daño a los tejidos del huésped.

1. **FECHA DE INICIO:** 29 de abril de 2024
2. **FECHA DE FINALIZACIÓN:** 18 meses
3. **RESUMEN:**

El presente proyecto desarrolló un modelo de aprendizaje supervisado para analizar la relación entre características fenotípicas y perfiles de resistencia antibiótica, con el propósito de evaluar su utilidad como marcadores predictivos. Se integró un conjunto de datos proveniente de BV-BRC que incluyó variables taxonómicas, antibióticos asociados y niveles de resistencia estandarizados, permitiendo la construcción de un *dataset* consolidado para análisis estadístico y modelado.

Mediante técnicas de minería de datos y una regresión logística basada en una variable binaria de resistencia, se evaluó el desempeño predictivo del modelo aplicando codificación categórica, validación con división *train*/test y métricas de desempeño. El modelo obtuvo un *accuracy* del 67 % y un F1-score de 0.38, reflejando la complejidad del fenómeno y el desbalance entre clases.

A pesar de las limitaciones, los coeficientes del modelo permitieron identificar patrones fenotípicos asociados a niveles diferenciados de resistencia. Estos resultados demuestran la viabilidad del enfoque computacional para caracterizar tendencias de resistencia antibiótica y respaldan el desarrollo de modelos más avanzados para aplicaciones en análisis predictivo y vigilancia epidemiológica.

****

**Modelo predictivo de resistencia antibiótica en bacterias bucales mediante análisis de marcadores fenotípicos de patogenicidad.**

Ana Luisa Sotelo Ariza 8993444.

Jorge Ivan Barrera Salgado 8993445.

**Proyecto Aplicado para optar al título de**

Magister en Ciencia de Datos.

**Dirigido por**

Fabian Tobar Tosse.

**Pontificia Universidad Javeriana Cali**

**Facultad de Ingeniería y Ciencias.**

**Maestría en Ciencia de datos.**

**Santiago de Cali**

**OCTUBRE 31 DE 2025.**

**TABLA DE CONTENIDO**

[1 INTRODUCCIÓN 1](#_Toc214406075)

[2 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA 2](#_Toc214406076)

[2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 2](#_Toc214406077)

[2.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA 3](#_Toc214406078)

[2.2.1 PREGUNTAS DE SISTEMATIZACIÓN 3](#_Toc214406079)

[3 OBJETIVOS DEL PROYECTO 3](#_Toc214406080)

[3.1 OBJETIVO GENERAL 4](#_Toc214406081)

[3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 4](#_Toc214406082)

[4 MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES 5](#_Toc214406083)

[4.1 MARCO TEÓRICO 5](#_Toc214406084)

[4.2 ANTECEDENTES 7](#_Toc214406085)

[5 DISEÑO Y ARQUITECTURA DEL PROYECTO 8](#_Toc214406086)

[5.1 DISEÑO DE LA ARQUITECTURA 8](#_Toc214406087)

[5.1.1 ENTRADAS (FUENTES DE DATOS) 8](#_Toc214406088)

[5.1.2 CAPA DE PROCESAMIENTO 8](#_Toc214406089)

[5.1.3 CAPA DE MODELADO Y EVALUACIÓN 9](#_Toc214406090)

[5.1.4 SALIDAS 9](#_Toc214406091)

[5.2 CONFIGURACIÓN DEL ENTORNO 9](#_Toc214406092)

[5.2.1 HERRAMIENTAS UTILIZADAS 9](#_Toc214406093)

[5.2.2 LIBRERÍAS DE PYTHON 13](#_Toc214406094)

[5.3 GESTIÓN DEL CONTROL DE VERSIONES 14](#_Toc214406095)

[5.3.1 ORGANIZACIÓN 14](#_Toc214406096)

[6 OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE LOS DATOS 16](#_Toc214406097)

[6.1 OBJETIVO DEL CAPITULO 16](#_Toc214406098)

[6.1.1 DESCRIPCIÓN 16](#_Toc214406099)

[6.2 OBTENCIÓN DE DATOS 17](#_Toc214406100)

[6.2.1 ARCHIVO: 001\_DATOS\_MUESTRAS\_BACTERIANAS.xlsx 17](#_Toc214406101)

[6.2.1.1 DESCRIPCIÓN 17](#_Toc214406102)

[6.2.1.2 ORIGEN 17](#_Toc214406103)

[6.2.1.3 COLUMNAS 18](#_Toc214406104)

[6.2.1.4 PROPÓSITO 18](#_Toc214406105)

[6.2.2 ARCHIVO: 002\_DATOS\_ID\_BACTERIANOS.tsv 18](#_Toc214406106)

[6.2.2.1 DESCRIPCIÓN 18](#_Toc214406107)

[6.2.2.2 ORIGEN 18](#_Toc214406108)

[6.2.2.3 COLUMNAS 19](#_Toc214406109)

[6.2.2.4 PROPÓSITO 19](#_Toc214406110)

[6.2.3 ARCHIVO: 003\_DATOS\_FAMILIAS.tsv 19](#_Toc214406111)

[6.2.3.1 DESCRIPCIÓN 19](#_Toc214406112)

[6.2.3.2 ORIGEN 19](#_Toc214406113)

[6.2.3.3 COLUMNAS 20](#_Toc214406114)

[6.2.3.4 PROPÓSITO 20](#_Toc214406115)

[6.2.4 ARCHIVO: 004\_DATOS\_MEDICAMENTO\_ID.tsv 20](#_Toc214406116)

[6.2.4.1 DESCRIPCION 20](#_Toc214406117)

[6.2.4.2 ORIGEN 20](#_Toc214406118)

[6.2.4.3 COLUMNAS 21](#_Toc214406119)

[6.2.4.4 PROPÓSITO 21](#_Toc214406120)

[6.3 PREPARACIÓN Y LIMPIEZA DE DATOS 22](#_Toc214406121)

[6.3.1 NORMALIZACIÓN DE COLUMNAS 22](#_Toc214406122)

[6.3.2 ESTANDARIZACIÓN DE NOMBRES CIENTÍFICOS 25](#_Toc214406123)

[6.3.2.1 EJEMPLOS DEL PROCESO DE ESTANDARIZACIÓN 27](#_Toc214406124)

[6.4 INTEGRACIÓN DE DATOS 28](#_Toc214406125)

[6.4.1 CONVERSIÓN DE TIPO DE DATOS 28](#_Toc214406126)

[6.4.2 GRÁFICOS DE COINCIDENCIAS 29](#_Toc214406127)

[6.4.1.1 EXPORTACIÓN DE REPORTES DE UNIÓN 30](#_Toc214406128)

[6.4.1.2 INTEGRACIONES PROGRESIVAS 31](#_Toc214406129)

[6.4.1.3 RESUMEN GENERAL DE INTEGRACIONES 32](#_Toc214406130)

[6.4.1.4 RESUMEN IMPRESO DE RESULTADOS 32](#_Toc214406131)

[6.4.1.5 RESULTADOS DE LA INTEGRACIÓN 33](#_Toc214406132)

[7 ANÁLISIS EXPLORATORIO DE MUESTRAS CLÍNICAS. 36](#_Toc214406133)

[7.1 OBJETIVO DEL CAPITULO 36](#_Toc214406134)

[7.1.1 DESCRIPCIÓN 36](#_Toc214406135)

[7.1.2 AGRUPACIÓN DE MUESTRAS. 36](#_Toc214406136)

[7.1.3 ABUNDANCIA POR GRUPO. 37](#_Toc214406137)

[7.1.4 GRÁFICOS DE BARRAS DE ABUNDANCIA 39](#_Toc214406138)

[7.1.5 COMPARACIÓN DE MUESTRAS 41](#_Toc214406139)

[8 ANÁLISIS EXPLORATORIO TAXONÓMICO Y DE RESISTENCIA 44](#_Toc214406140)

[8.1 OBJETIVO DEL CAPÍTULO 44](#_Toc214406141)

[8.1.1 DESCRIPCIÓN 44](#_Toc214406142)

[8.1.2 ANÁLISIS BIVARIADO 45](#_Toc214406143)

[8.1.2.1 FAMILIA VS RESISTENCIAS: 45](#_Toc214406144)

[8.1.2.2 GENERO VS RESISTENCIAS: 46](#_Toc214406145)

[8.1.2.3 ESPECIE VS RESISTENCIAS: 47](#_Toc214406146)

[8.1.3 VALIDACIÓN ESTADÍSTICA: 48](#_Toc214406147)

[9 CONSTRUCCIÓN DEL MODELO 48](#_Toc214406148)

[9.1 OBJETIVO DEL CAPÍTULO 48](#_Toc214406149)

[9.1.1 DESCRIPCIÓN 49](#_Toc214406150)

[9.1.2 MÉTRICAS GENERALES DE DESEMPEÑO 49](#_Toc214406151)

[9.1.3 MATRIZ DE CONFUSIÓN 50](#_Toc214406152)

[9.1.4 IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES 50](#_Toc214406153)

[10 CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS 52](#_Toc214406154)

[10.1 CONCLUSIONES 52](#_Toc214406155)

[10.2 TRABAJOS FUTUROS 52](#_Toc214406156)

[11 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 54](#_Toc214406157)

**LISTA DE FIGURAS**

[Figura 1: Diagrama de Arquitectura. 8](#_Toc214406036)

[Figura 2: Modelo base BV-BRC. 10](#_Toc214406037)

[Figura 3: Creación repositorio. 14](#_Toc214406038)

[Figura 4: Archivo 001\_DATOS\_MUESTRAS\_BACTERIANAS. 17](#_Toc214406039)

[Figura 5: Comando 002\_DATOS\_ID\_BACTERIANOS. 18](#_Toc214406040)

[Figura 6: Datos 002\_DATOS\_ID\_BACTERIANOS. 18](#_Toc214406041)

[Figura 7: Comando 003\_DATOS\_GENOMICOS\_ID. 19](#_Toc214406042)

[Figura 8: Datos 003\_DATOS\_GENOMICOS\_ID. 19](#_Toc214406043)

[Figura 9: Comando 004\_DATOS\_MEDICAMENTO\_ID 20](#_Toc214406044)

[Figura 10: Datos 004\_DATOS\_MEDICAMENTO\_ID. 20](#_Toc214406045)

[Figura 11: Código normalización columnas. 22](#_Toc214406046)

[Figura 12: Código normalización celdas. 23](#_Toc214406047)

[Figura 13: Resultado estabilización columnas y celdas. 24](#_Toc214406048)

[Figura 14: Log eliminar duplicados. 24](#_Toc214406049)

[Figura 15: Código limpiar nombre científico. 26](#_Toc214406050)

[Figura 16: Resultado estandarizar nombre científico. 27](#_Toc214406051)

[Figura 17: Comando conversión de tipo de datos 28](#_Toc214406052)

[Figura 18:Comando gráficos de coincidencias 29](#_Toc214406053)

[Figura 19: Comando exportación de reportes de unión 30](#_Toc214406054)

[Figura 20:Comando integraciones progresivas. 31](#_Toc214406055)

[Figura 21:Comando resumen general de integraciones. 32](#_Toc214406056)

[Figura 22:Comando resumen impreso de resultados. 32](#_Toc214406057)

[Figura 23:Graficos pie\_001\_vs\_002\_vs\_003\_vs\_004. 33](#_Toc214406058)

[Figura 24:Diagrama relación de resultados 34](#_Toc214406059)

[Figura 25:Comando Identificar Grupos. 37](#_Toc214406060)

[Figura 26:Resultado Identificar Grupos 37](#_Toc214406061)

[Figura 27:Comando Abundancia por Grupos. 37](#_Toc214406062)

[Figura 28:Grafico Abundancia 30 bacterias. 38](#_Toc214406063)

[Figura 29:Código de gráficos de barras. 39](#_Toc214406064)

[Figura 30:Grafica bacterias más abundantes (MT). 39](#_Toc214406065)

[Figura 31:Grafica bacterias más abundantes (MS). 40](#_Toc214406066)

[Figura 32:Código comparación con tumores. 42](#_Toc214406067)

[Figura 33:Grafico distribución general por tipo. 43](#_Toc214406068)

[Figura 34:Grafica Familia Vs Resistencias. 45](#_Toc214406069)

[Figura 35:Mapa calor Familia Vs Resistencias. 45](#_Toc214406070)

[Figura 36:Grafica Genero Vs Resistencias. 46](#_Toc214406071)

[Figura 37:Mapa Calor Genero Vs Resistencias. 46](#_Toc214406072)

[Figura 38:Grafica Especie Vs Resistencias. 47](#_Toc214406073)

[Figura 39: Mapa de calor Especie Vs Resistencias. 47](#_Toc214406074)

**LISTA DE TABLAS**

[Tabla 1: Descripción librerías Python. 13](#_Toc214405966)

[Tabla 2: Variables archivo 001\_DATOS\_MUESTRAS\_BACTERIANAS. 18](#_Toc214405967)

[Tabla 3: Variables archivo 002\_DATOS\_ID\_BACTERIANOS. 19](#_Toc214405968)

[Tabla 4: Variables archivo 003\_DATOS\_GENOMICOS\_ID. 20](#_Toc214405969)

[Tabla 5: Variables archivo 004\_DATOS\_MEDICAMENTO\_ID. 21](#_Toc214405970)

[Tabla 6: Ejemplos del proceso de estandarización. 27](#_Toc214405971)

[Tabla 7: Resultado integración Objetivo 1. 33](#_Toc214405972)

[Tabla 8:Tabla métricas por clase. 49](#_Toc214405973)

[Tabla 9: Matriz de confusión. 50](#_Toc214405974)

**LISTA DE ANEXOS**

No se encuentran elementos de tabla de ilustraciones.

# **INTRODUCCIÓN**

La resistencia antibiótica continúa consolidándose como una de las principales amenazas para la salud pública global, al favorecer la aparición de infecciones difíciles de tratar, prolongar tiempos de hospitalización y aumentar los índices de morbilidad y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte que la expansión de bacterias multirresistentes compromete la eficacia de los tratamientos disponibles y exige el desarrollo de nuevas estrategias analíticas que permitan anticipar comportamientos clínicos y guiar la selección terapéutica. En este contexto, la identificación temprana de patrones de resistencia en microbiomas complejos constituye un componente crítico para la vigilancia epidemiológica y la toma de decisiones informadas.

Tradicionalmente, la detección de resistencia se ha basado en cultivos microbiológicos y pruebas fenotípicas, métodos que, aunque precisos, son limitados frente a la enorme diversidad bacteriana y requieren tiempos prolongados de procesamiento. Las tecnologías bioinformáticas y, especialmente, los enfoques de aprendizaje supervisado han permitido analizar volúmenes masivos de datos genómicos y metagenómicos, facilitando la caracterización de perfiles de resistencia mediante patrones taxonómicos y la relación entre agentes antimicrobianos y respuestas fenotípicas.

En este proyecto se integró un conjunto de datos derivado de BV-BRC, compuesto por información taxonómica (familia, género, especie), metadatos genómicos y perfiles de resistencia antibiótica normalizados. Con esta base, se implementó un modelo de regresión logística destinado a predecir un indicador binario de resistencia a partir de variables categóricas codificadas mediante *One-Hot Encoding*. El objetivo fue evaluar hasta qué punto las características fenotípicas permiten discriminar entre aislamientos resistentes y no resistentes, así como identificar los factores taxonómicos o antimicrobianos con mayor influencia en dicha predicción.

Los resultados del modelo muestran un desempeño moderado, con un *accuracy* del 67 % y un *F1-score* de 0.38 para la clase resistente, lo cual refleja la complejidad inherente al desbalance de clases y a la diversidad taxonómica del *dataset*. Asimismo, el análisis de coeficientes permitió identificar especies fuertemente asociadas con la resistencia, como *Citrobacter sp.*, *Corynebacterium striatum*, *Streptococcus agalactiae* y *Proteus mirabilis*, mientras que ciertos antibióticos, como fosfomicina y tigeciclina, se asociaron con menores probabilidades de resistencia. Estas evidencias respaldan la utilidad del modelado estadístico como herramienta para comprender patrones subyacentes en microbiomas bacterianos y apoyar la identificación de marcadores predictivos dentro de estudios de resistencia antimicrobiana.

# **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La identificación y tratamiento de infecciones bacterianas representaron un desafío crítico en la medicina moderna, especialmente debido al aumento de bacterias con alta virulencia y resistencia a los antibióticos convencionales. La OMS declaró que la resistencia a los antibióticos es una de las mayores amenazas para la salud mundial, la seguridad alimentaria y el desarrollo económico [6]. Las infecciones bacterianas resistentes no solo prolongaron las estancias hospitalarias y aumentaron los costos de atención médica, sino que también elevaron la mortalidad. En este contexto, la precisión en la identificación de marcadores de patogenicidad en muestras de metagenoma resultó crucial para desarrollar tratamientos personalizados que pudieran abordar estas infecciones de manera eficaz.

En el momento de ejecución del proyecto, la falta de métodos precisos y rápidos para identificar patógenos y sus factores de virulencia en muestras de metagenoma limitaba significativamente la capacidad de los profesionales de la salud para ofrecer tratamientos adecuados. Los métodos tradicionales, como los cultivos bacterianos, resultaban lentos y, a menudo, incapaces de detectar todas las bacterias presentes en una muestra. Además, las técnicas de secuenciación de próxima generación (*NGS*) generaban grandes cantidades de datos cuya interpretación resultaba compleja y requería herramientas avanzadas [7]. Sin una identificación precisa y rápida de los patógenos y sus características de resistencia, los tratamientos a menudo se administraban de manera empírica, lo que podía ser ineficaz y contribuir al aumento de la resistencia a los antibióticos [8].

Uno de los principales desafíos en este campo fue la capacidad de procesar y analizar grandes volúmenes de datos genómicos junto con la implementación efectiva de algoritmos de aprendizaje automático. La ciencia de datos ofreció soluciones prometedoras mediante técnicas avanzadas de análisis de datos y aprendizaje automático. Estas técnicas permitieron el procesamiento eficiente y análisis detallado de los datos genómicos, facilitando la identificación precisa y rápida de patógenos, sus factores de virulencia y los tratamientos antibióticos asociados a bacterias. A través de algoritmos de aprendizaje automático como *Random Forest*, Regresión Lineal, Regresión Logística o *Gradient Boosting*, fue posible entrenar modelos que reconocieran patrones específicos en los datos genómicos, permitiendo detectar bacterias patógenas y sus resistencias a antibióticos de manera más efectiva.

Para la fase de segmentación del estudio, se utilizó un conjunto de datos clínicos compuesto por muestras biológicas de pacientes humanos, que incluyen placa dental, mucosa bucal, saliva y tejido tumoral oral. Estas muestras se toman de microbiota oral y resistencia antimicrobiana, y proporcionan un enfoque aplicado para evaluar el modelo propuesto en contextos clínicos reales. Este enfoque permite estudiar la interacción entre comunidades bacterianas presentes en la cavidad bucal y su relación con procesos infecciosos o patológicos, fortaleciendo la relevancia biomédica del modelo planteado.

El proyecto "Modelo predictivo de resistencia antibiótica en bacterias bucales mediante análisis de marcadores fenotípicos de patogenicidad." abordó esta problemática mediante el uso de técnicas avanzadas de análisis de datos, enfocándose en mejorar la precisión y rapidez en la identificación de bacterias patógenas y sus factores de virulencia a partir de metagenomas. La aplicación de algoritmos de aprendizaje automático a los datos masivos no solo facilitó la identificación efectiva de patógenos, sino que también permitió predecir su comportamiento y resistencia a antibióticos, proporcionando así una herramienta valiosa para la toma de decisiones clínicas y epidemiológicas.

## **FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cómo pueden las técnicas de aprendizaje automático y el análisis de grandes volúmenes de datos genómicos mejorar la precisión en la identificación de factores de virulencia bacteriana en muestras de metagenoma y predecir la resistencia a los antibióticos?

### PREGUNTAS DE SISTEMATIZACIÓN

* ¿Qué métodos de minería de datos fueron más adecuados para clasificar las diferentes comunidades bacterianas en muestras de metagenomas y cómo fueron implementados para identificar y caracterizar la diversidad microbiana?
* ¿Cómo se identificaron y analizaron marcadores específicos de patogenicidad y resistencia a antibióticos en las bacterias obtenidas de los metagenomas utilizando algoritmos de *machine learning*?
* ¿Qué pasos se requirieron para desarrollar un conjunto de datos de entrenamiento que incluyera bacterias y sus respectivos marcadores de patogenicidad y tratamientos antibióticos?
* ¿Qué algoritmos de *machine learning* fueron más efectivos para la clasificación de bacterias y la recomendación de tratamientos antibióticos basados en el perfil metagenómico?
* ¿Cómo se implementó y evaluó un modelo de *machine learning* para predecir la resistencia antibiótica y el perfil metagenómico, optimizando la precisión y rapidez en la identificación de antibióticos?

# **OBJETIVOS DEL PROYECTO**

## **OBJETIVO GENERAL**

Implementar un modelo de aprendizaje automático para la predicción de resistencia antibiótica en bacterias del microbioma bucal, basado en la identificación y clasificación de marcadores genómicos de patogenicidad presentes en muestras metagenómicas.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

* Desarrollar un conjunto de datos de entrenamiento compuesto por bacterias bucales y sus respectivos marcadores genómicos de patogenicidad y resistencia, integrando información proveniente de bases bioinformáticas y de muestras clínicas humanas.
* Aplicar técnicas de minería de datos y análisis exploratorio para identificar patrones de diversidad microbiana en las comunidades bacterianas bucales y su relación con los perfiles genómicos.
* Analizar los marcadores genéticos asociados a la patogenicidad y la resistencia antibiótica, determinando su relevancia e interacciones mediante métodos de minería de datos.
* Implementar un modelo predictivo supervisado capaz de estimar la probabilidad de resistencia antibiótica en bacterias bucales, contribuyendo a la comprensión de los mecanismos de resistencia y a la optimización de futuras estrategias terapéuticas.

# **MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES**

## **MARCO TEÓRICO**

En los últimos años, el estudio de los microorganismos y su impacto en la salud humana avanzó significativamente gracias a técnicas innovadoras como la metagenómica y la inteligencia artificial.

La metagenómica permitió analizar el material genético de comunidades microbianas directamente desde muestras ambientales, eludiendo la necesidad de cultivar los microorganismos en el laboratorio. Esto revolucionó la comprensión de la diversidad y funciones microbianas en distintos entornos. Paralelamente, los algoritmos de *machine learning* se consolidaron como herramientas poderosas para manejar y analizar grandes volúmenes de datos genéticos, mejorando la identificación de patógenos y la predicción de sus funciones.

Este marco teórico presenta la integración de estas tecnologías, resaltando su relevancia en la identificación de factores de virulencia bacteriana y la personalización de tratamientos clínicos. Se desarrollaron y aplicaron conceptos clave de la metagenómica, los factores de virulencia bacteriana y el *machine learning*, como eje central del análisis y validación de los resultados en este trabajo.

**Metagenómica**

La metagenómica fue la técnica empleada para estudiar el material genético recuperado directamente de muestras ambientales, lo que permitió el análisis de comunidades microbianas sin necesidad de cultivar los microorganismos [10]. El proyecto utilizó este enfoque basado en la extracción de ADN de muestras orales humanas, seguido de la secuenciación y análisis del material genético para caracterizar las bacterias presentes. La posibilidad de analizar grandes volúmenes de datos genómicos facilitó la comprensión de la diversidad y función de los microbiomas humanos [12].

Este método resultó esencial para identificar patógenos no cultivables, lo cual contribuyó a una visión más completa de las enfermedades infecciosas. Se respaldó en estudios que evidenciaron su eficacia en la detección de nuevas especies microbianas y en la caracterización genética en distintos entornos [11][12][13].

**Factores de Virulencia Bacteriana**

Los factores de virulencia bacteriana fueron claves en este proyecto, ya que permitieron detectar cómo las bacterias lograban evadir el sistema inmunológico, colonizar tejidos y causar enfermedad. Estos factores incluyeron toxinas, adhesinas y enzimas que degradan tejidos [13]. Su identificación facilitó la clasificación de bacterias patógenas y respaldó el desarrollo del modelo predictivo de resistencia y tratamiento personalizado.

Las investigaciones consultadas aportaron una base sólida sobre los mecanismos de infección y estrategias terapéuticas. Los autores [13] resaltaron temas comunes en patogenicidad, mientras que [14] los autores explicaron procesos de adhesión bacteriana, y [15] los autores propusieron modelos de vacunación basados en estos factores.

**Algoritmos de Machine Learning en Metagenómica**

En el desarrollo del proyecto se implementaron algoritmos de *machine learning* para analizar datos metagenómicos. Estos modelos como *Random Forest*, Regresión Logística y *XGBoost* permitieron clasificar datos, predecir resistencia antibiótica y descubrir patrones complejos invisibles para métodos tradicionales [2][3].

La inclusión de estos algoritmos favoreció la predicción de genes de resistencia antimicrobiana y la identificación de nuevos factores de virulencia [2]. El proyecto se sustentó en investigaciones como las de los autores [16], [17], y [18], quienes validaron el uso del *machine learning* para extraer conocimiento desde datos genéticos complejos.

**Integración de Machine Learning y Metagenómica**

La integración entre metagenómica y *machine learning* fue el eje del modelo predictivo desarrollado. Esta combinación permitió aumentar la precisión diagnóstica, anticipar resistencias y proponer tratamientos personalizados, apoyándose en el perfil genético de las bacterias detectadas [22].

Los análisis desarrollados en el proyecto confirmaron que el uso conjunto de estas técnicas mejoró la efectividad terapéutica. Referencias como [22], [20] y [21], respaldaron metodológicamente esta integración.

**Impacto de la Metagenómica y Machine Learning en la Medicina Personalizada**

Durante el proyecto, se demostró que la medicina personalizada se vio fortalecida por la sinergia entre la metagenómica y el *machine learning*. Estas herramientas permitieron diseñar terapias basadas en la composición del microbioma y en la resistencia específica del patógeno, reduciendo efectos adversos y tiempos de recuperación [19].

Los autores [23] abordaron los desafíos clínicos de aplicar estos métodos, mientras que Los autores [24] y [16] reforzaron la importancia de la vigilancia genómica en tiempo real para enfrentar las infecciones resistentes.

**Posibles Modelos en Base al Marco Teórico y Referencias Aplicadas en el Proyecto**

1. **Modelo de clasificación**: Se implementó un modelo supervisado de clasificación para identificar patógenos y categorizar muestras de metagenomas según su resistencia antibiótica*. Random Forest* y *XGBoost* demostraron ser los más eficaces.
2. **Modelo de regresión**: Se utilizó un enfoque de regresión logística para evaluar relaciones entre características fenotípicas y respuesta a antibióticos, facilitando predicciones sobre efectividad terapéutica.
3. **Modelo de agrupamiento**: A través del algoritmo K-Means, se realizó segmentación no supervisada de los datos, identificando grupos bacterianos con perfiles de resistencia y patogenicidad similares.
4. **Modelo de detección de anomalías**: Aunque no fue el enfoque central, se valoró la utilidad de modelos como **Isolation Forest** para detectar patrones genómicos inusuales que podrían estar vinculados a nuevas formas de resistencia.

## **ANTECEDENTES**

En el estudio [7] se realizó una revisión exhaustiva de las etapas que componen la metagenómica, desde el muestreo y la secuenciación hasta el análisis de datos genómicos. Dicha investigación sirvió como guía metodológica para estructurar el flujo de trabajo de obtención, limpieza y análisis de los datos en el presente proyecto. Sin embargo, el estudio [7] no abordó estrategias de minería de datos ni el uso de modelos de aprendizaje automático, lo que marcó una diferencia clave con nuestra propuesta.

El trabajo [8] exploró el potencial diagnóstico de la metagenómica en contextos clínicos, demostrando su relevancia para identificar infecciones complejas directamente desde muestras humanas. Aunque reforzó el fundamento clínico de nuestro enfoque, no incluyó modelos predictivos ni algoritmos de clasificación, por lo que el presente proyecto complementa dicho vacío mediante el uso de aprendizaje automático.

Por su parte, la revisión sistemática [24] recopiló diversas investigaciones que combinaban metagenómica con técnicas de aprendizaje automático, contextualizando el uso de modelos supervisados como Random Forest y XGBoost. Sin embargo, ningún estudio analizado en [24] abordó específicamente la clasificación de factores de virulencia ni su relación con tratamientos antibióticos personalizados, lo que justificó la construcción de un modelo propio en esta investigación.

Finalmente, el estudio [25] destacó cómo el aprendizaje automático ha mejorado significativamente el análisis de datos metagenómicos y la predicción de resistencia antibiótica. Aunque [25] se centró en aplicaciones generales, sin un enfoque clínico, sus aportes metodológicos sirvieron de base para seleccionar los algoritmos más robustos implementados en el presente trabajo.

# **DISEÑO Y ARQUITECTURA DEL PROYECTO**

## **DISEÑO DE LA ARQUITECTURA**

El presente proyecto se estructuró bajo un enfoque de Ciencia de Datos aplicada a la bioinformática, con el objetivo de desarrollar un modelo de aprendizaje automático capaz de predecir la resistencia antibiótica en bacterias del microbioma bucal, a partir del análisis de marcadores genómicos de patogenicidad obtenidos de muestras bacterianas humanas.

Para alcanzar este propósito, se diseñó una arquitectura modular e integrada, que garantiza la trazabilidad completa desde la adquisición y procesamiento de los datos genómicos hasta la generación de modelos predictivos e interpretables, orientados a apoyar la comprensión de los mecanismos de resistencia presentes en las comunidades microbianas orales.

El sistema se concibió como un flujo *end-to-end*, compuesto por las siguientes fases principales:

Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

Figura 1: Diagrama de Arquitectura.

### ENTRADAS (FUENTES DE DATOS)

Incluye la recopilación de muestras clínicas (placa dental, saliva y tejido tumoral) y la descarga de datos genómicos desde la base *BV-BRC*, empleando su interfaz de línea de comandos (p3-scripts).

En esta etapa se generaron los archivos 002 a 005, que contienen información biológica, genómica y fenotípica de las bacterias analizadas.

### CAPA DE PROCESAMIENTO

A través de *scripts* en Python, se normalizan y unifican los archivos obtenidos, cruzando identificadores únicos de genomas (*genome\_id*) y eliminando duplicados.

Esta integración produce un conjunto consolidado de datos que servirá de base para la generación del *dataset* de entrenamiento.

Además, se realiza el análisis exploratorio de datos en donde se aplican técnicas de minería de datos y análisis estadístico para identificar patrones de resistencia, distribuciones por país y año, y relaciones entre marcadores de virulencia y antibióticos.

### CAPA DE MODELADO Y EVALUACIÓN

Se implementan algoritmos como *XGBoost*, *Random Forest* y *K-Means* para predecir resistencias, clasificar bacterias y agrupar comunidades microbianas con comportamientos similares.

### SALIDAS

Finalmente, los resultados se almacenan en carpetas estructuradas dentro del repositorio *GitHub*, incluyendo modelos entrenados, métricas de validación, figuras y reportes técnicos.

## **CONFIGURACIÓN DEL ENTORNO**

### HERRAMIENTAS UTILIZADAS

Para la implementación del proyecto se emplearon herramientas de código abierto que permiten garantizar la **reproducibilidad**, **eficiencia** y **trazabilidad** de todo el proyecto. A continuación, se describen las principales:

* **Anaconda:** Utilizada para la gestión del entorno de desarrollo, instalación de dependencias y control de versiones de librerías. Su uso permitió mantener un entorno aislado y reproducible durante todo el ciclo del proyecto.
* **Python 3.10:** Lenguaje base para la ejecución de los procesos de limpieza, análisis exploratorio y modelado de datos, gracias a su versatilidad y amplia disponibilidad de librerías científicas.
* **Git y GitHub:** utilizados para el control de versiones del código, documentación y datos. Se trabajó mediante ramas (main, dev, experiment) y commits descriptivos que aseguran la
* **Mermaid:** Herramienta de diagramación empleada para la representación visual de la arquitectura del sistema, flujos de datos y relaciones entre procesos. Su integración en el repositorio facilita la documentación estructurada y la comprensión de la arquitectura del proyecto.
* **BV-BRC Command Line Interface (p3-scripts):** Herramienta empleada para la extracción de datos genómicos y fenotípicos desde la base ***Bacterial and Viral Bioinformatics Resource Center (BV-BRC)****,* permitiendo filtrar resultados por especie (*Homo sapiens*) y generar archivos en formato. tsv.

Entre sus principales ventajas se destacan:

* **Extensa cobertura de datos:** alberga millones de genomas bacterianos y virales completamente curados, con anotaciones verificadas y actualizadas de forma continua por organismos especializados.
* **Infraestructura bioinformática integrada:** ofrece tanto una interfaz web como una línea de comandos (CLI) que facilitan la automatización de procesos de consulta, descarga y análisis de datos.
* **Diversidad de información biológica: i**ncluye datos sobre genes, familias de proteínas, fármacos, mecanismos de resistencia antimicrobiana, funciones biológicas y anotaciones moleculares, lo que permite abordar estudios desde distintas perspectivas.
* **Automatización del análisis:** permite ejecutar consultas y generar salidas reproducibles mediante comandos especializados como p3-get-genome-features, p3-get-genome-drugs o p3-get-family-data, optimizando la extracción y estructuración de grandes volúmenes de datos genómicos.

Para realizar la extracción de los datos se debe usar el siguiente modelo [26]:

![Diagrama

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.](data:image/jpeg;base64,/9j/4AAQSkZJRgABAQEAYABgAAD/4RCgRXhpZgAATU0AKgAAAAgABAE7AAIAAAAPAAAISodpAAQAAAABAAAIWpydAAEAAAAeAAAQeuocAAcAAAgMAAAAPgAAAAAc6gAAAAgAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAEJydWNlIFBhcnJlbGxvAAAAAeocAAcAAAgMAAAIbAAAAAAc6gAAAAgAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAQgByAHUAYwBlACAAUABhAHIAcgBlAGwAbABvAAAA/+EKZ2h0dHA6Ly9ucy5hZG9iZS5jb20veGFwLzEuMC8APD94cGFja2V0IGJlZ2luPSfvu78nIGlkPSdXNU0wTXBDZWhpSHpyZVN6TlRjemtjOWQnPz4NCjx4OnhtcG1ldGEgeG1sbnM6eD0iYWRvYmU6bnM6bWV0YS8iPjxyZGY6UkRGIHhtbG5zOnJkZj0iaHR0cDovL3d3dy53My5vcmcvMTk5OS8wMi8yMi1yZGYtc3ludGF4LW5zIyI+PHJkZjpEZXNjcmlwdGlvbiByZGY6YWJvdXQ9InV1aWQ6ZmFmNWJkZDUtYmEzZC0xMWRhLWFkMzEtZDMzZDc1MTgyZjFiIiB4bWxuczpkYz0iaHR0cDovL3B1cmwub3JnL2RjL2VsZW1lbnRzLzEuMS8iLz48cmRmOkRlc2NyaXB0aW9uIHJkZjphYm91dD0idXVpZDpmYWY1YmRkNS1iYTNkLTExZGEtYWQzMS1kMzNkNzUxODJmMWIiIHhtbG5zOmRjPSJodHRwOi8vcHVybC5vcmcvZGMvZWxlbWVudHMvMS4xLyI+PGRjOmNyZWF0b3I+PHJkZjpTZXEgeG1sbnM6cmRmPSJodHRwOi8vd3d3LnczLm9yZy8xOTk5LzAyLzIyLXJkZi1zeW50YXgtbnMjIj48cmRmOmxpPkJydWNlIFBhcnJlbGxvPC9yZGY6bGk+PC9yZGY6U2VxPg0KCQkJPC9kYzpjcmVhdG9yPjwvcmRmOkRlc2NyaXB0aW9uPjwvcmRmOlJERj48L3g6eG1wbWV0YT4NCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgPD94cGFja2V0IGVuZD0ndyc/Pv/bAEMABwUFBgUEBwYFBggHBwgKEQsKCQkKFQ8QDBEYFRoZGBUYFxseJyEbHSUdFxgiLiIlKCkrLCsaIC8zLyoyJyorKv/bAEMBBwgICgkKFAsLFCocGBwqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKv/AABEIAa4CPwMBIgACEQEDEQH/xAAfAAABBQEBAQEBAQAAAAAAAAAAAQIDBAUGBwgJCgv/xAC1EAACAQMDAgQDBQUEBAAAAX0BAgMABBEFEiExQQYTUWEHInEUMoGRoQgjQrHBFVLR8CQzYnKCCQoWFxgZGiUmJygpKjQ1Njc4OTpDREVGR0hJSlNUVVZXWFlaY2RlZmdoaWpzdHV2d3h5eoOEhYaHiImKkpOUlZaXmJmaoqOkpaanqKmqsrO0tba3uLm6wsPExcbHyMnK0tPU1dbX2Nna4eLj5OXm5+jp6vHy8/T19vf4+fr/xAAfAQADAQEBAQEBAQEBAAAAAAAAAQIDBAUGBwgJCgv/xAC1EQACAQIEBAMEBwUEBAABAncAAQIDEQQFITEGEkFRB2FxEyIygQgUQpGhscEJIzNS8BVictEKFiQ04SXxFxgZGiYnKCkqNTY3ODk6Q0RFRkdISUpTVFVWV1hZWmNkZWZnaGlqc3R1dnd4eXqCg4SFhoeIiYqSk5SVlpeYmZqio6Slpqeoqaqys7S1tre4ubrCw8TFxsfIycrS09TV1tfY2dri4+Tl5ufo6ery8/T19vf4+fr/2gAMAwEAAhEDEQA/APeKilgWX71S0hYDqaAIBaqOlIbNC2asbx60m9fWgCD7Gm7NH2NN2asBge9G9fWgCNbdVHAqP7Gm7NWMik3r60AMigWPoKdJGJFwacCD0pScdaAK62iL0oa0RutTb19aN6+tAEBs0OKGs0bGasbge9BYDqaAIltkXtTXtEdsmpwwPQ0FgOpoAhS1RGzip6QMD0NLQA113rg1ALNAcirOcU3evrQBC1orDBpPsabcYqxvHrRvHrQBXNmhXFOW1Re1TFgOpoDA96AIZLVJDzSLaIGzipywHU0bge9ABj5cVA1ohfd3qxSbx60AQ/ZVxTRZoAeKsbh60m9fWgCAWaAYoWzRe1WNw9aN49aAInt1ZduOKYLJB2qwWA6mk3r60ACIEXAp1FFAED2qu249aPsy1MWA6mjcPWgCuLNAScUCzQZxU+9fWl3D1oArrZoO1SG3UptxT96+tLkUAVxZIKmjjEa4Wl3r604HPSgCKWBZfvUwWqjpU5YDqaN49aAK5s0LZo+xpuzU+9fWlDA96AK/2NN2akW3VRwKk3r60ZFAFf7Gm7NSRQLH0FP3r60oIPSgBajliEowakpCQOtAEC2iqMCkazRjk1Y3r60m9fWgCA2aEg0GzQnJqxuB70bgO9AES26L0FMazRmyasAg0m9fWgCOO2SNsgVI6h1waUMD0NLnFAFYWaA5FK1orDBqbevrS7x60AV/sabcYoNmhXFWN49aCwHU0AQraovaiS1SQ81MGB70FgOpoAgW0QNnFTgYGBRuB70tACMNwxVf7Gm7NWabvX1oAdVDUJGQDBq/WdqKlgMCgBsDs6jmoZZnWfGaltwUQcc1BNGzXGcUATQzuZCM8VG87icjNEauk3TimOjG4JxQBPDdMWKk1Cbh/NIzT4bdt5YiojE3nHigC7ZSu7HPSrF2xWEkVUsUdZDkcVbvATCQKAKFvMz5yaW5keMDBplshXJIpbsM+MCgAW4fcuDTrmZ1YYNQ+WylSBTrhWcrxQA9bplcAnrSXFwwkGDTRAzuvHSkuIm80cUASwTuZgM8Vqj7orHgjcTjArYX7ooAjnOIiRWZDMzSEE1p3HMRrKgjIkJIoAmuHeOPINQrcPheakugzxAAVB5bBFIFAFi4mdY1OajW6dNpJonDPEvFMEDPtGKAJbm4b5SDSRzv5i4NNuYWAUAUiRuJFwKANgEmPmsqWdhc7c8VqLnyufSsmWNjdZxxQBZZmEZYGqqXDlTzVls+SVAqmkTbW4oAtiZzbEk1XS4cKTmnru+zlSKiSJjGRigCw9yzW+QeahW4faOae0DJb4xzUKxNsGBzQBsWzFogWqY9Kr2gYQjdVg9KAMm6mZLjAPFSqzFMg9qgvI2a5BA4qZciMgDtQBWW4fcwzViKZ2ibJqqkTF24qWHcEZSKAGJcPzz0qZbpngPPIqukTfNxUqW7JA2RQBGtw5U81pWbs8eWrLWJgp4rTsQwj+agCPUJGQDBqOB2dRzTtRUsBgUy3BRBxzQBFLM6z4zUkM7mQjPFQzRs1xnFOjV0m6cUADzuJyM1JDdMWKk1A6MbgnFSQ27byxFADDcP5pGat2Uruxz0qkYm848VasUdZDkcUAadVL5ykeQat1T1BS0WBQBVt5GkXrzTbiV0kAzS2ylF5HNMulZ5QQKAHxzv5oGaSeZ1mAzTFR0lBAomRmmBxQBLHdMJNpNRyXDibGaWO3Zpd2KZLE3n9KALNpM7TYJ4q9OSISR6VnWiOJ+nFaM/MJ+lAGZDMzSEE1JcO8ceQahgjIkJIqS6DPEABQBGtw+F5qW4mdY1Oar+WwRSBUk4Z4l4oAFunTaSadc3DfKQaiEDPtGKdcwsAoAoAdHO/mLg1rIcoM1jJG4kXArZjzsGaACThDWR57eeQTxWtJ/qz9KxxGftDEigDbprIrdRTqY8qx/eoAPKX0o8pM5xTRcIe9IblAcZoAf5SZ6UeUmelIsyN0NNNwgOM0ASBAOgpPJT0oEqkcGmfaUzjNAEioF6ClZQw5pqSq/Q0ruEGTQAnlIO1BiQ9RTBcIehpTcIOpoAd5SelHlIe1NFwhPWhp0U8mgB4RR0FIYlJyRSLMjdDSNcIpwTQA8RqOgp1RrOjHANSUAIRkc03yk9KczBRk1ELlD3oAeYlPajykxjFNNwgGSaBcIe9ADvKT0pRGo6CmtOi9TSLOjdDQA4xq3UUCJR0FNedE6mgXCE4zQBLTDEpOcU/PGaiNwgbBPNADvKX0oESDtTfPT1pBcoe9AD/KT0oESjoKQzLtznikFwh6GgB5RSMEUnkp6UjTKq5J4pouUPegCUDHSlpFYMMiloAYYlJyRR5S+lNadFbBNHnr60AOESDtR5SelM+0oe9OEylcg0AKIkHalKAjGKjFyh708yqFznigA8lPSnAAdKi+0oe9SK4cZFAAyK3UUnlL6UPKsf3qaLhD3oAd5SZzijykz0phuUBxmnLMjdDQAvlJnpShAOgqM3CA4zTxKpHBoAPJT0pVQL0FR/aUzjNPSVX6GgB9IyhutLTHkCD5qADylHagxIeopouEPQ0huUHU0AP8pPSjyk9KQToxwDSNcIpwTQA8Io6CkMSE5xSLMrdDTTcIGwTQBIqKvQUpGRzTEmVzgGnswUZNADfKT0oMSntTBcoe9KbhAMk0AO8pMYxR5SelNFwh70rTovU0AOEajoKQxq3UU1Z0boaHnROpoAcIlHQU+ohcITjNS9aAAjNM8pPSnE4GTUX2hM4zQBNWdqRwBitGqN9C0oG2gDxT47nMfh/P8A08/+0q8mW2kZQRjBGa9c+PcZjTw8GH/Pz/7Srzu3t91rEcdUB/SuGtLlkff5LDnwcPn+bMf7LJ7UfZZPatz7N7UfZvasPaHs+wMP7LJ7UfZZPatz7N7UfZvaj2gewMP7LJ7UfZZPatz7N7UfZvaj2gewMP7LJ7UfZZPatz7N7UfZvaj2gewMP7LJ7V1HwvBT4maWO4Mw/wDIL1T+ze1aXwyjLfFbTox13z/+ipK0pS5pI4cwp8mFqej/ACPogSski4NFw5MgqwlkzMC3akntHaQYHAr0T81I7diZxzWwv3RWZDauJgTxWhLNFa27zXEqRRRrueSRgqqB3JPQUAJcf6k/SuA8U/EHS/CCOtw32m+YZjtI2+Y+hY/wj/IBrmfHXxmadpNJ8FAuxyr35X8/LB/9CP4Doa8rXT5JZmuL2Rp53O5mYk5PqSeprnqV1HRH0mX5JUrWnW0Xbr/wPzNHVPHvifWNZTVPt0tu0JJgigJWOMegXv75zmvS/BfxYtNZ8qw14pY3+Qqy5xFMf/ZT7Hj37V5X9l9qhn01Zh/db+8K5o4hpn0WJyejWpqCVrbWPqS6JES81F5jIFINeEeFfiPq3hby9P1sSX2mDAQ5y8Q/2Seo/wBk/hivb9Ev7DxFp0d7pN1HcwN3U8qfRh1B9jXdCamtD4jGYCtg5WmtO5auZCQppI2JkXmrFxaMcBR0pqWj+Yp9Ks4DTX/VfhXhXx8OZ9E/7eP/AGnXuqriPFeG/H+MpLoRP8X2j/2lWdT4WenlP++w+f5M8iW2kZQRjBGaPssntWxb2+61iOOqA/pUn2b2rzvaH6IqN0Yf2WT2o+yye1bn2b2o+ze1HtB+wMP7LJ7UfZZPatz7N7UfZvaj2gewMP7LJ7UfZZPatz7N7UfZvaj2gewMP7LJ7UfZZPatz7N7UfZvaj2gewL3wsBT4naWD1HnD/yC9fSUJJhbmvnL4YRlvixpyD+/cD/yDJX0dHbyKrCu+j8J8LnumKXp+rKyMfm5qWOZmgYGlS0fnjrUwsykJA6mtjwSirnaea1bHJi5Oaz2g8mF3mZY0UZZmOAB6k1xWt/ECQBrDw1lnPDXRHT/AHB/U/8A160hTlN2RE6kYK7Ol8XeKbHQl8uR/NuiMrAh5+p9BXmN14m1u9v0vRcyRGI5iSM4Vfw7/j1qFLB5JGmu3aWZzuYsc5PqT3qx9m9q9CnShBd2cE6kpvsdboHjqHUZEt9U221z0D9EkP8AQ/59q7KBiZTzXjU2nrMP7reoFa2heLL/AMPSpb6irXNn0Bz8yD2Pf6GsamHT1h9xtTrtaTPS5GP2g806GZhIVzVfT7m31eFbvT5lmibup5B9COx9q0IrMgljXE007M7E77FIufONXLAkucmojaP5hOKs2ds0bkmkBwfxf/5g/wD23/8Aadeci3dlBGMEZr0b4v8A/MH/AO2//tOuPggzbRnHVB/KvVoO1JHmVleozK+zSe1H2aT2rZ+ze1H2b2rbmMuUxvs0ntR9mk9q2fs3tR9m9qOYOUxvs0ntR9mk9q2fs3tR9m9qOYOUxvs0ntR9mk9q2fs3tR9m9qOYOUxvs0ntWx4NynjCzHceZ/6Lal+ze1SeD4y/jq2jHXfKP/HGqKjvCXoXBWmvU9VVztXmprokRLzR9kfyxgc06W3keMDHSvHPVIPMZApBp1zISFNTLZM2MjpS3FoxwFHSgCvGxMi81tR/cFZaWj+Yp9K1EG1AKAEl/wBWfpWMHP2hq2pBlDissWriYtigDWoxRUE9wIetAHjX7RIx/wAI7/28/wDtKuFsbfdp9ucdYlP6Cu0/aBm84eHiO32n/wBpVy+nOg0u1yP+WKf+givLxjsz9J4dSeEjfz/NkX2b2o+ze1XvMT0o8xPSuDmZ9LyRKP2b2o+ze1ei6nJa6JqWn6Ra6Lb6hby2aM6+QrTXLOCSyyYLKQem3pii18IaXPb29u73iX9zYPfKdy+WgB+4RtznHfI57VtySvZHm/XaSipzVk9uumu/bb+nc86+ze1H2b2r1qy8JeH7bXysSXc/2G/ht5UuXRkl3rnps7H65x2qtqPhvSDprapMs6WlvFLIYIPKRyfO2qN4QZH1B9BVeyna5iszw7kopPW347L5/qeXfZvaj7N7V0/irTLPRNeezsmleERo6mYgt8yg84AHesbzE9Kwk5RdmepScKsFUjs9Sj9m9qk+Fgx8Z9PHpLcj/wAgyVa8xPSud8Pa5c+HPiEurWGn/wBpTwTTbLXzhF5m5XU/OQQMBienbFdOGl712ebm1Nyw0owV20/yPrPFGBXjI+N/iP8A6J9/5Wo//jdZ8/x81u+imtLDwxDY3p+VJGvhcBPfAQD9cV6ntadrpo/N45ZjZSUXSkr901+Z6v4r8ZaN4OsPtGrXAEjAmK2j5klPsPT3PFeEeJvFviD4gzf6Ux0/SA2Y7WM8N7t/ePueB2FU1s5b7UH1LxBdPqF9Kcs0jZA//V6dB6Vo+YnpXn1sW3pA+5yzIKWGtUq6yLvg7wzpph1K9vbcz2+nWxmNuGK+exOFDMOQM8nGKuWWiaV4ouYUsYTpEkMEkt9sDSxBF5DIGYtu5wQTj3qrpOty6PdPLbLHIksZimhmXckqHqrDP8q0IfGl1bTW/wBktbO3toI3jFoiMYnD/e3ZYsSeOd3biueNSLS5j0q2HrqcnS+Wui07bN38vnpYsD4c2a2P9oTa262DpC8Mi2eXfzCVwV38EEc8nj8q1Y/h5pUFpFauyzXyXVxE80kT7JFSPcOFlXHY59euQOcS68bXt1Zm0NvaxW/7oRxRowEQjOVC5Y9yc5yTVj/hYeoGR5GtbJnaZ5QSr/KXXawHz9Meua0VSkuhxTw+YyXx9+3bTp3vf8CnqPw9trbSL5ptS8y8sreKa4tfsvyjzMYUPu5x9K47TJdZ8JakNS8MXTxsP9ZAeVkHoR0YfqOxzXot/wCMrGfw7dWio099dQxQyXDWoiJVD/ERI249hgL6nNcd5ielRKpySTgdeHw88RSlHFK+vVeSv02ve1z1bwN8UtK8WhbO8C6dq44NtIflkP8AsE9f908/XrXd4FfL+oaZa3/z8wzrysqdQff1rrvCfxb1Hw9JHpvjTfeWf3Y9QQbpFH+1/eH/AI99a9Cjioz0lufJZnw/Ojeph9V2Pcq8T/aJ/wCZd/7ef/aVdW/x1+HUbFX8QlWHUGxuOP8AyHXmHxc8e+HvG50n/hGtQ+2iz87zv3Eke3fs2/fUZztPT0roqfAzx8qTWNgn5/kzJsbfdp9ucdYlP6Cp/s3tUunOg0u1yP8Alin/AKCKs+YnpXgyk7n6xGEeVFH7N7UfZvau6sUtdO8F22oRRWf2m9vGge5vIBMluqjOApVuT1ztJxWtceFtPvJJtUu1toLYw27pHZXawRv5mcuGmRQowM7MdeK1UJNaHnzxtKEnzLS7V/NNL8/PzdkeX/Zvaj7N7V6fF4M8PedaQ/bLm7+23ktvDPbTR7AqruDfdO7sDgjv9KrW/g7S5IYLV57o389i96silREAp+6VwT07569qPZVCf7Rwvn93rr+DPOfs3tR9m9q9Rm8H+G4bqeEtqbeTfw2RImj+ZpACG+5xjPvn2qBvBWk2tqov9QEMkwuDHNJdwxqmxiqAxthnzg5KkYp+yqCWZYV9/u8r/l/VzzX7N7UfZvar3mJ6UeYnpWHMz1eSJV+Fgx8aNPHpLcj/AMgyV9NYHpXyj4X1a80X4kR6jpWm/wBqXUM0/l2nniHzMq6n5yCBgEn3xivV/wDhavjP/om3/ldh/wDiK97Dxbhoj8v4gaWLV+36s9XwKyte8R6d4dtPN1CX52H7uFOXk+g/qeK86t/iz4g1FJrc+GYdNufuo328XOPfCoB/49+FUobBp7tr7WZ2vLtzklzkD/P5V3U6Des9D5mdZbRIfFHiTV/EFhc3k4Ntp0EbSJbKcb8DIye59zx6Csa1gl0e8sorjUJpnuiBKjWn7nJBPyOqcHI4DueK66UQzQvFKitG6lWU9CD2rLg0KGKaAy397cQWzBoLaaRSkZAwOQoZ8An77N+ddOq0jsc6s9ZbmBD4xtp/tBiS2l2W8k8SQ3avIQnUSJj92TkY69+lXTq9zElwlzpyJdI8SwxJcblk8zhcsVG3kHPBxjjNaK6BbiGa3a+vWtpImhjtzIoSFT124XJ9ixbHaprvSLW7M7NJNG8wjw8bAGMxklWXjrk98g+lL3x+6Yx1i6aQW0emxm9UyLJG1wRGpQK3D7MkEMMHb+FRN4gUadLcajYpBCbeO4iDTg7lc7QHOMJz3yRjnPaty10W0tpFlM080w8wvLIV3Sl8AlsADOFAGAAPSk/sKxNukJaYhLZLdTuGVCnKt0+8Dz6e1HvB7pkeGNYvYpZ7/wAP3EIkt5PLmitrkXEMgwCMNgbhg9CAQc49a9Z8MeObHX8W1wBZ6gODC54c/wCyf6dfrXEWFqLKJ1ku7i8kdtzS3DAn0wAoCgewA/Oo7/Tra++b/VTD7sqdfx9aJQVRe9v3CMnB+7sex4FLXkafEPxB4b09obrT01ll/wBS73Pklh6F9rZP1A+tOi+LPjCWNZI/hwHRhkMNeh5/8crjlSnF7HXGrGSL/wAX/wDmD/8Abf8A9p1g2cGbC3OOsS/yql4o8V6z4n+y/wBt+Gv7C+z7/K/09Lnzt23P3QNuNo69d3tWxYOo022yP+WKfyFd1O6pI452dVkf2f2o+z+1XPMT0o8xPSndisU/s/tR9n9qpeIcTSaZb+bNFHNeBJPIneJmXY5xuQg9QO9UZL250ie6sdOlMwEluIjeO8xi81irAsW3MBjIye+OmKXNYfKbf2f2o+z+1UDrc8QcSrCzJfpakqhG5SqkkDJ55NM0vWb66vrT7ULX7NewPPGscbB4wCuFJLENw3JwPpRzByml9n9qPs/tVzzE9KPMT0p3YrFP7P7VX8EjHxLth6Sz/wDot61PMT0rJ8JSiL4kwydhNP8A+gPTb9yXoJfHH1Pa8D0owPSqgvlOPenSXioAfWvKPSLWKMVUS9UkZpZbwRkUAWsCiqi3qlgPWrQORkUALSYFDHapNVPto3laALlZup/dFaVVbq286gDw/wCO2fK8P5/6ef8A2lXG2dxtsYBnpGo/Su5+P8JhXw8D/wBPP/tKvMoLjbbxjPRQP0rz8TG8j9DyKXLhI/P82bf2n3o+0+9Y/wBp96PtPvXJ7M9/2x2Fv411m1s47aC8CpDG0cTmGNpIlbqEkK71H0IpIfGmtQaWNPiviLZUMYBjQsEJyVDkbgue2cVyH2n3o+0+9VaXcw5KD3gu+y37nYr431tbma4W+xLPOlxI3lJ80icKenb06VesPiDfR3Bk1J5rhBG0ax2/kQrhm3MGUxOrAnnpxXAfafej7T701zrqRKlh5KzgvuOr8ReJJPEOuz6jLGIfNwFjDbtqgAAZ7njrWZ9p96x/tPvR9p96lwbd2b05xpwUI6JGx9p96q+DdOttZ+I9vZX6yNbzSzbxHK8bHCORhkIYcgdDVH7T71tfC1PP+LGmr/eec/8AkGStqEbSODMqjeGm09k/yPWT8NPDG9QLa+wf+ordf/HayfEPwh0ea33eHTLp18pLLJJcSTCQ+jF2JH1B/A16mlkA2TTZbHe+a9Hkja1j85p4zEU5KUZu68z5jvW1LQNQOn+IrZreZfuyY+Vx6g9CPcVu+EnsrzxZpkOolDayXCh9x+VvQH2JwK9v1jwnpviGxaz1i2WeI/dJ4ZD6qeoNeHeM/hlrPgsveaaX1LRwclwPnhH+2B/6EOPXFcVTDKL5on2WCzyOKg6NV8smrX/yO2W61LWZPE+napfXEf2aN3ktbm03W9siMNhRvMGxsdPlwQD1rQ/4RPwydb/s77NuNvexQkwi6PmIyZIlcrsVjncNhGRXjEvizVdRsVs7rVr6e2XGLea5dkXHTCk44qVvFWtMlujaxflbUgwKbp8REDAK8/LxxxUXXVXOv6tWt+7qcq7LTotdN9vl3PVbTw/oWpR2t9HpflKq3xa1inkIn8k/ICSSwODzgjpUjaB4ft9Di1WXR1MlzHZt9je4lCwmVyrdG3YIGRk15DH4g1KFoTDqN3Gbd2khKzsPLZvvMvPBPcjrTpvEurXDyNPql5K0rK8he4Yl2X7pOTyR29KXu/ylPD4hv+K7er2ve2/brv02PYk8K+Hb3VjAll9kjtdUltGUTyMbhUg8wA5JIOf7ozj864zxdBpdpDpdzpSCM3UBaYRJOIWYH70ZmUMQc+pxiuNfxLqSt5j6nd7vO+0bjO2fNxjf1+9jjPWtHR9J8VfEvVf3M1zPGmEmv7yVmEa+m45J6/dHr6c0cqmrJBHnwslVrVW4pdW/Pv8A1oUZdUYzLbWUTXN1IdqRxgsSfTjr9K7/AMI/Ct57mLUfGjea/VLAH5V/3yOv0H4k9K7vwr8NdJ8JWw+yL9ovWGJbuUDe3sP7o9h+JNdMthhgT2rqpYeMNXufOZlntXEXp0dI9+plDwD4OZNx8J6GSeSTpsPP/jteOfGnQtI0SbSBo2lWWniXz/M+yW6Rb8eXjO0DOMn8zX0KFwmK8P8A2gofKk0Bv732n/2lW1T4GeblP++w+f5M4WzuNtjAM9I1H6VP9p96xILjbbxjPRQP0p/2n3ryXDU/TI1tEdPp/iW/0y3lt7WZDbzEGSCaFJo2I6HY4Iz74zVtfHGuC9mumvvMknVFcSwxyIQhyoCMpUYPIwBjtXG/afej7T700pLZmUo0ZNuUU2/JHYnxvrjXEM76gzSwTPPG7IhKuwwx5HPHY8DtQnjfW49ONit8fI2lOYkLBSclQ+NwUntnFcd9p96PtPvRaXcXJQ/kX3L+up17+M9Zklkke9y8tyl058pOZU+63Ttjp0p0fjjW4oJIkvsCQyEt5Me9fMOX2tt3ICeSFIrjvtPvR9p96LS7hyULW5F9yNj7T70fafesf7T70fafep9mdHtjR8EWMGq/Eu2tbvzfJlknLeTM8TcRuRh0IYcjsfavb4vAGgNGxb+1CR/1Grz/AOO1418K1874s6YP7zT/APomSvpNLErn3r1aDagfnefWeKXp+rOBuvh/p/2Zjo8k9tcqxYSTXMk24+5difyNc1JdXmmXP2TWIWikH3ZMcMPX3+or2JbDGah1LQLLVbBrW+hWRD0PdT6g9jXfTruOktUfM1KKlrHRnlguQRkHI9RR9o96l1/wbqfhrdcWm6808clgPmjH+0P6jj6Vhx3qyDg4Poa7o2krxON3i7Mxvs1hHo+oakttCmopeTGG6VAJd/mEKA3U54GO4OK0G1S+jnuZnvWEa30VukWxNqqdmecZyckdaFsNNS8+2JYWq3OS3niFQ+T1O7GamkW3mhlilgieOY5kRkBD/Ud+gqPZsrnRXOsXd3evbR3xtoxPPiZEQ8RhcJ8wIxySe/HUVraPqEl1otnPcSCSWSFWdgANxI64FYt7pltd28cCEW0Ub7wkUMRBI6HDI2CPUYNXIXis7WOGP5Y4lCqM54FUou+onJWNr7R71Wm1MiUQWqNPcMcKiDPP4U3R9I1XxPcGLTYzHApxJO/Cr+Pr7CvUPD3g2w8Pw5hXzrlhh53HzH2HoKipUjT33LhCU9tjjdL8EvesZ/ErM5ZcC2Ryu36spyPwP41t2Xw98PP8jDVMDgAazeDH/kWurNh85NTW9p5TZrgnUlN3Z2xpxirI8o+IfhrTfDv9nf2WLoef5u/7RezXH3dmMeY7bep6Yz36CqVpPiygGeka/wAq6P4v/wDMH/7b/wDtOuKhnxBGPRR/KvQo60kcNXSozX+0e9H2j3rL+0e9H2j3rTlM+YtX9tbalGiXQkxG+9GimeJlbBGQykHoT3pkOn2NvB5SRsR5omLSSu7s4OQSzEscYHU9BioPtHvR9o96XIh8zJX02we/N40R84usn+tYLvAwG2525xxnGcVU0zSDY6k95LPG5wyxxxI6qgYgnhnbHQcLtHXjmpvtHvR9o96ORBzs1PtHvR9o96y/tHvR9o96fKLmNT7R71U8LnPjuE+sk3/oDVW+0e9W/BSef48tF/vNL/6LalJWhL0HF3nH1PU1PyrnpU10R5K4qybD5AKGsSyAeleQeoUGJAXFOuCdq5q+liBjPaiay8wjHagChH/rFzW3H9wYqkthhgT2q8q7VxQA2X/Vn6VijP2lsVtuNykVS+wkSFvWgC/RRVO8uDD0oA8f/aJ/5l3/ALef/aVeMrI4UADtXtXxt0zVNcXQjpenXd95X2jf9mgaTZny8Z2g4zg/lXlP/CLeJl+U6Bqg9jYyf/E1yVE3I+4yqrCODgnK2/5sy/Nf0o81/StUeFvE5OB4f1Qn/rxk/wDiaT/hFvEwODoGqZ9PsMn/AMTWfK+x6ft6X8y+9GX5r+lHmv6VqDwt4nPTQNUP/bjJ/wDE0f8ACL+Js4/sDVM/9eMn/wATRyvsHt6X8y+9GX5r+lHmv6Vqr4U8UP8Ac8P6q30sZD/7LTm8JeKlGW8O6sB72En/AMTRyvsHt6X8y+9GR5r+lHmv6VqDwt4nb7ugaofpYyf/ABNK3hXxOv3vD+qD62Mn/wATRyvsHt6X8y+9GV5r+ldj8IDn4s6QT6z/APoiSsL/AIRbxN/0ANU/8AZP/ia6n4aaBrml/EbTLy/0bULWFPN3SzWroq5icDJIwOTiqhFqSOXGVqbw1RKS2fXyPpWis9L07gG702a9ZJMCu0/PjSoIBBBGQeorPivGaUKavg5FAHlPjz4L2mrebqPhQR2N8cs9r92KU+39w/p9OteGahaX2kX0llqdtJbXMRw8ci4I/wDre9fY0zbIyRXJeJvDGk+M7Q2+rW481ARFcx4EkX0Pp7HisZ0k9Ue9gc4qUbQrax/Ff5ny95r+lAldmCqCWJwAO9drq/wm8S6brSWVpD9ttpj+7u0+VAP9vP3T/PtmvUPA/wAOtL8JiK8uVW/1Tr57r8sR/wBgHp/vdfp0rGNJtnu4jNcPSpqUZczeyX9aHIeBPgvd6oY9R8X+Za2hwyWQO2WQf7X9we3X6V7pY2FppljFZ6fbx21vEu1Io1wFFV5rtkUEd6al8RjPeuqMVHY+QxWMrYqV6j07dDSorOnvCmMd6RL1t4B71RxmlXif7RP/ADLv/bz/AO0q9qDZTNeM/HLTtT1mXRV03T7q98nz9/2eFpNufLxnAOM4P5VFT4WellclHGQb8/yZ4qsjhQAO1Hmv6Vq/8In4oC/8i9quB/04yf8AxNJ/wi/iY9NB1T/wBk/+Jrj5X2Pufb0v5l95l+a/pR5r+lav/CK+J8Z/4R/Vcev2GT/4mk/4RfxN/wBAHVP/AABk/wDiaOV9g9vS/mX3oy/Nf0o81/StT/hFvE+M/wBgapj1+wyf/E1U07TNV1i3a40mwur6FX2NJa27SKGwDglQRnBHHuKOV9g9vS/mX3orea/pR5r+la48I+KmGV8O6sR7WEn/AMTS/wDCH+LP+hb1f/wXyf8AxNHK+we3pfzL70Y/mv6Uea/pWq3hXxOpw3h/VAfQ2Mn/AMTS/wDCKeKP+he1X/wAk/8AiaOV9g9vS/mX3o2/hAc/FnSCfWf/ANESV9Q181fDHQdb074kaZd3ukX9vDH52+Wa1dFXMLgZJGBycV9DR3ZeMn0rqpfCfH53KMsQnF30/Vl+istb5iT7VN9s3QkjrWp4heOCMHpXB+KfhvBf77zQdttdfeaDpHIfb+6f0+nWunW+Ygmr1tN5qZNXCcoO8SJQjNWZ893cN3p909tfQvDNGcMjjBFRea3pXuHijRLDW7YR30ILqPkmXh0+h9PbpXmF14F1mDUEtrWP7TFKfknXhQP9r+7/AJxmvSp4iE1rozgqUJRemqOdErk4UEk8AV3fhf4b3F+UvPEO6CDqttnDv9f7o/X6Vt+HPCdl4ekSaYLdXw581hwh/wBkdvr1+ldXFeFnwawq4m+kDanh+sy1a2tvZWyW9pEkMMYwqIMAVNWY16wlK1LFebsg9a4TsL1FZZvm8wirFrdGVsGgDgPi/wD8wf8A7b/+0685EjBQAO1en/FPTb7Uf7K/s+yuLry/O3+REz7c7MZwOOh/KvPm0HXIx82kX6j3tX/wr1cPJKkrnm10/aMpeY/oaPMf0NXBomtN93Sr4/S2b/Cg6LrSnDaXeg+9s3+Fbc0e5jyy7FPzH9DR5j+hq5/YutE4Gl3uf+vZv8KDousg4Ol3oPvbN/hRzR7hyy7FPzH9DR5j+hq5/Yusk4Gl3uf+vZv8KDo2sg4OmXuf+vZv8KOaPcOWXYp+Y/oaPMf0NXBomtMcLpV8T6C2b/CnnQNeAydH1AD3tH/wo5o9w5Zdih5j+hroPh6c+PtPJ9Zf/RT1ljRdZJwNLvSfa2b/AArb8HaXqlh4us7m6067hjTzMySQMqjMbDqR71FSUeR69C6cXzr1PaaKzFvmwDT5rtkUEd68c9U0KKzUviMZ70s94UxjvQBo0VmpetvAPetFTuUGgBaKa5whNZ32xjKVoA06zdT+6K0qilgWX71AGfa/KgzVefm54rVFqo6Uhs0LZoAzoW2zc0x+bg1qfY03Zo+xpuzQBmQo3mk9qYQfOatpbdVHAqP7Gm7NAFTTz+8IxVu9/wBQakigWPoKdJGJFwaAMe0GCSadenOMVoraIvShrRG60AZI+VlJp90dzLitI2aHFDWaNjNAGVsZpFxS3CnzBWutsi9qa9ojtk0AZsHFwOK2V+6KhS1RGzip6AIrj/Un6VkW4PnGtp13rg1ALNAcigCleHMIxVYZCqa12tFYYNJ9jTbjFAGdctuhXFRFSwXFaxs0K4py2qL2oAyrhSFXNJHxIta0lqkh5pFtEDZxQBIpzF+FY8oJvPxrbx8uKga0Qvu70AVWOICO9UUB2tWz9lXFNFmgB4oAoK+bUiq6gmM1rizQDFAtI0Uk4AHJJ7UAZuxha815H+zt/wAk7vv+wrJ/6Kirq/GHxLtbPfYeHNt1cdGucZjQ/wCz/eP6fWuP+HXiSx8Fxy6ZcWWywuJzOzx5LRuVVScdxhRwPfr0rkeLpKfJc86WZYaNX2bfz6HulmcwirB6VW0+7tL6yjudPnjngkGVeM5BqzXXe+x6CaaujGvQTdCp0OIiD6Vbe1V23HrR9mWgZjKCZGqeB/3TCtAWaAk4oFmgzigDJQH5qkjRhA2a0ls0HapDbqU24oAw0B2mtWwOYulPFkgqaOMRrhaAKGp/dFMtflQZrQlgWX71MFqo6UAZU/NzxT4W2zc1omzQtmj7Gm7NAGW/NwaWFG80ntWn9jTdmpFt1UcCgDFIPnNVvTz+8IxVv7Gm7NSRQLH0FAEtUtR/1NXajliEowaAMu0GFyaZd8zDFaa2iqMCkazRjk0AZiHZMM0XBzOMVpmzQkGg2aE5NAGYiMZwRTZQftFbC26L0FMazRmyaAKNmcT9K0bj/Un6UR2yRtkCpHUOuDQBi24PnGprw5hGKuizQHIpWtFYYNAGQMhVNS3LboVxWj9jTbjFBs0K4oAySpYLin3CkKua1VtUXtRJapIeaAMmPiRa2ozmMVEtogbOKnAwMCgBsv8Aqz9KxQCblq3GG4Yqv9jTdmgCzSFgOppaoahIyAYNAF7ePWk3r61nQOzqOahlmdZ8ZoA2AwPejevrWXDO5kIzxUbzuJyM0AbGRSb19azIbpixUmoTcP5pGaANoEHpSk461n2Uruxz0qxdsVhJFAE29fWjevrWVbzM+cmluZHjAwaANXcD3oLAdTWQtw+5cGnXMzqwwaANUMD0NBYDqayVumVwCetJcXDCQYNAGuGB6GlrJgnczAZ4rVH3RQAucU3evrTJziIkVmQzM0hBNAGvvHrRvHrWZcO8ceQahW4fC80AbJYDqaAwPesu4mdY1OajW6dNpJoA2CwHU0bge9ZNzcN8pBpI538xcGgDYpN49aaCTHzWVLOwudueKANfcPWk3r61QZmEZYGuK8Q/ECHSmaz00fbdQJ2hF5VD746n2H6VFSpGnHmkzGtWp0Y89R2R2uta9p2gWBu9UuFiToq9Wc+ijua8f8SeNdX8YO9tZK1lpmcFAeZB/tnv/ujj69awtQi1rWtakl1W8hSSKETTS3Sl0iUk4XaGUAcMTyMY754uWuqR/wBmwNDCl/NIXVI9NeN1kCHl1JYADpwTkZxzXgYrHSqK1PY+Ux2Z1a65aWkf63/r1IYNKSBeBubuxp8mnrKu11yP5VLLr1qmGitbq4i8qOd5I0UCONyQGIZgeMHIAJ9qnk1KCPUDbG3uPLWRYWuto8pZGGQnXdnkc4xyBmvJbqXuzwnGr1RX0nVNa8IXRuNKlL27HMsDco/1H9RzXrvhXxvpnimEJA32e9Ay9rIfm+qn+If5IFeQf8JBCUDppt+6tCZkIRMOinDH7/GM98Z7ZqtqAthfJLpqXMUiPHuuoQBHE74KbuQwJyOVBxkZxXpYbGVaL5ZLQ9bBY/EYZ8slePb+v6v5n0WWA6mjcPWvKNE+IV3aTpp/itWRxwt3j7w/2sfzH4+teiwzCe3WaGRZI2XKspyCPUGvoKNaFaPNBn1+HxVLEw5qbNHevrS7h61ircPuYZqxFM7RNk1sdJo719aXIrFS4fnnpUy3TPAeeRQBp719acDnpWGtw5U81pWbs8eWoAslgOpo3j1qjqEjIBg1HA7Oo5oA0d6+tKGB71jyzOs+M1JDO5kIzxQBqb19aMisd53E5GakhumLFSaANPevrSgg9KxTcP5pGat2Uruxz0oA0KQkDrS1UvnKR5BoAtb19aTevrWXbyNIvXmm3ErpIBmgDX3A96NwHesmOd/NAzSTzOswGaANcEGk3r61lx3TCTaTUclw4mxmgDZDA9DS5xWZaTO02CeKvTkiEkelAD96+tLvHrWRDMzSEE1JcO8ceQaANPePWgsB1NYy3D4XmpbiZ1jU5oA1AwPegsB1NY63TptJNOubhvlINAGtuB70tY8c7+YuDWshygzQA6m719aJOENZHnt55BPFAGzWdqKlgMCtGmsit1FAGbbgog45qCaNmuM4rY8pfSjykznFAGTGrpN04pjoxuCcVs+UmelHlJnpQBlQ27byxFRGJvOPFbYQDoKTyU9KAM+xR1kORxVu8BMJAqZUC9BSsoYc0AY9shXJIpbsM+MCtXykHagxIeooAxvLZSpAp1wrOV4rX8pPSjykPagDIEDO68dKS4ibzRxWyEUdBSGJSckUAZMEbicYFbC/dFII1HQU6gCK45iNZUEZEhJFbJGRzTfKT0oAzLoM8QAFQeWwRSBW0YlPajykxjFAGTOGeJeKYIGfaMVs+UnpSiNR0FAGPcwsAoApEjcSLgVsGNW6igRKOgoARc+Vz6Vg6nd2+nB7u/mWCBPvO5/zk+1dFWRr/hnTfElj9m1KLOOY5EOHjPqD/kVMua3u7kVOdRfJueb6t4u1TxSz2OgBrHTs7ZLp+HkHt6fQc+pFGl6LYaVH+6XzJiPmlf7x/wABVTV9F1rwQ2Jwb7Sc4S4Qcxj0I7fy9DSW+qxXUQeGTcO/qPrXx2PeJlO1U/O8yli51Wq5avtNke+F9pd3Ha3Jj8qQTQebHIoORlQynIycEN3OQeMZl34Qhu7WLzZrW6u0kklZ76yWaImTlsR5GMYGPmyO5NUvE17IY7COMXbrJdBXitJzDJINjHAYMvcA9R0qvc61NpNra21lFdQSXG9z9sWW+ePbjghHY85HO7A/SuenCqlHlevy/wCHMaUayjFwlr6Lpf5/gby+G4Esri2juFVZrSO2G2BVC7d3zbVwOd3QAYpZNAL6i7C+UWMk63L2/k/OZFxjD54XKg425z37Vzl74uvoreCaNY4W8lZZrZ7SaV8k8gsMCLocFs/QY5sWes30WszxTTxywzXxjVdjAxqId2Adx7gdvX14fsq6Tbf9aD9liEnJvv8Ap5ehuR+H40toIvtWfKspLTPl9d+Pm69sdP1qpL4PtJNUiuwbJseWZWmsEllygAGx2PyA4GRhvbB5rPi8SX000O37OsXlzSynYSSEfaAvzDBI78/Sl0HxLeajORdRN5ckQlRxZzQiPn7hL8OcH7wxnB4o5K8U5XDlxME5J+v3+h1t5ZWV/AYbqISKemeo9we1Zdjeax4LkZtOdr/S2OXtnPKe49D7jj1FPa/VFLO4VR1JPSqlpcar4kvTYeG4Gc/8tLluFjHqT2/n6CjCfWITXsiMG8RCqvYXuegaBrtj4hgaawly4GXhbh0+o/r0rah3BGUiszwn4CsPDQ+0yMbvUWHz3Djhc9Qo7fXqf0rqPKT0r7am5uC59z9Iw7qumnWVpeRipE3zcVKluyQNkVqiJB2pSgIxitDcw1iYKeK07EMI/mqx5KelOAA6UAZ+oqWAwKZbgog45rSZFbqKTyl9KAMeaNmuM4p0auk3TitbykznFHlJnpQBjOjG4JxUkNu28sRWr5SZ6UoQDoKAMQxN5x4q1Yo6yHI4rQ8lPSlVAvQUAOqnqClosCrlIyhutAGTbKUXkc0y6VnlBArX8pR2oMSHqKAMdUdJQQKJkZpgcVseUnpR5SelAGTHbs0u7FMlibz+lbQRR0FIYkJzigDMtEcT9OK0Z+YT9KeqKvQUpGRzQBjQRkSEkVJdBniAArT8pPSgxKe1AGL5bBFIFSThniXitbykxjFHlJ6UAYwgZ9oxTrmFgFAFbAjUdBSGNW6igDHSNxIuBWzHnYM0giUdBT6AGSf6s/SscRn7QxIrbIzTPKT0oAfTHlWP71PrO1I4AxQBcFwh70huUBxmqFt86DNQTMVuMZoA2FmRuhppuEBxms2BiZTzUcjH7QeaANkSqRwaZ9pTOM1lwzMJCuaiLnzjQBuJKr9DSu4QZNZ1gSXOTVq94gNADxcIehpTcIOprKtWLEg068+TGDQBpi4QnrQ06KeTWQrEuvNPuyQy80AaqzI3Q0jXCKcE1kCVkkXBouHJkFAGws6McA1JWNbsTOOa2F+6KABmCjJqIXKHvS3H+pP0rIgYmUg0Aa5uEAyTQLhD3rOuxtiGKrq52rzQBtNOi9TSLOjdDWZdEiJeai8xkCkGgDYedE6mgXCE4zWTcyEhTSRsTIvNAG5njNRG4QNgnmnL/qvwrHlYi7oA1JHhliaOVVdGGGVhkEehFeaeKPhyqyPqHhJ/Jk6vZlvlb/dJ6fQ8fTpXoDD9yTVJHO081lVowqxtNHNiMNSxEeWojw57oPcJFqUDRXNtJuCvldr4I6fQng1JeJb36KtwH+U5Vo5WjYeuGUg/rXrHiLwlp3iOxL3K+VdqPkuUHzD2PqPb8sV5JrOian4dn8u8TdCxxHMvKN+PY+xrwK+CnRfNHY+RxeW1cK+aLvHv2/yIpNO06XaGgIVYxFsSRlUqOgKggHHYnpT5rOynd2kR9zuJCyzOpDAYBBB4OODjGe9UPtRo+1NXJyz7nnXqfzP7zTt4rS12eREE2KyKNxOAxyR+dV4vsOlO0lujeYw2gGRn2r12ruJ2r7DA9qZp9rqGsXqWel27zzv0VB0HqT0A9zXrnhH4Z2ei7L3Wdl7fjkKRmOI+wP3j7n8u9dFDC1Kz306nZhcFXxTaT06v+tzkfDvgfUPEbx3euO9lp5O5YwMPKPYHoPc/gK9a0yy0/R7FLTTbdLeBOiqOp9SepPuarXjEXI+tTqN0ZPtXv0MPToK0UfX4XBUsLG0Fr3Ln2lD3pwmUrkGsRXO9uaswkmFua6DtNAXKHvTzKoXOeKxEY/NzUsczNAwNAGn9pQ96kVw4yKwVc7TzWrY5MXJzQBYeVY/vU0XCHvVPUjgDFR23zoM0AXzcoDjNOWZG6GseZitxjNSQMTKeaANI3CA4zTxKpHBrGkY/aDzToZmEhXNAGp9pTOM09JVfoawy5841csCS5yaANOmPIEHzU+qWoHEVAFgXCHoaQ3KDqazbU7lwabdkrKADQBrCdGOAaRrhFOCayomJmHNJcMROOaANdZlboaabhA2CayklZZsZpsrnz6ANlJlc4Bp7MFGTWVZkmbrWhcf6k/SgAFyh70puEAyTWRAxMpBqa7G2IYoA0RcIe9K06L1NYqudq81NdEiJeaANNZ0boaHnROprH8xkCkGnXMhIU0AawuEJxmpetYcbEyLzW1H9wUAKTgZNRfaEzjNPl/1Z+lYwc/aGoA3Ko30LSgbavUYoAzooXRQMVDJau027Fa2BRgelAGUttIsuR0pGtZDNuxWtgUYHpQBnRWZBLGoTaP5hOK2KTAoAo2ds0bkmrF0heIgVPRQBlQW7x54ouLd5McVqYFGBQBkm0cbSB0pZraR9vHStXAowPSgDMSyZmBbtST2jtIMDgVq4owKAMuG1cTAnitNRhRS4ooAjnUtGQKzYrZ0cnFa1JgUAZs8DyR4xUX2R/LGBzWvgUYHpQBlS28jxgY6Uq2TNjI6VqYHpS4oAy7i0Y4CjpTUtH8xT6VrYowKAGKuI8VmyWzm43Y4rVpMCgCg0bmMjFV0s3CtxWvgUYHpQBlrbyCEqarzaUl5avbXcKyxSDDI4yDW5gelGBRuJpNWZ4h498Bp4X0+XWrO4VdOjZRKkrcxbmCjB7jLAeo9+tY/hXwpdeKtTlgVxbxW6JJMzLyFcsF2jvkow/A16L8d/+SJ69/27/wDpRFU/gn/keNe/7B1h/wCjLuvJqYemsTCNtJX/AAt/meBWwFBYynFLSV3b0t/mdJ4d8O2Hh2w+z6fAEzy8h5eQ+pP+RWwelFFeqkoqyPejGMI8sVZGZc2zvPuAp4jfbjHatDApMCmUZCWj7myOtPjt5FVhWpgelGB6UAZCWj88damFmUhIHU1o4FLigDGWzcKRitCzhMUeGqxgelLQBRvoWlA20yKF0UDFaOKTAoAyZLV2m3YpVtpFlyOlauB6UYFAGS1rIZt2KlisyCWNaOB6UtAGObR/MJxVmztmjck1ewKWgAqrexGSPC1aooAzIYHjXpTJ7Z5JAcVq4FGBQBlfZZFkBFJJayPIDitbAowPSgDNjszv3NUclo5myBWvikwKAM62tXWbcelXZlJiIHpUuKKAMmK2dHJxT54HkjxitLAowKAMj7I/ljA5p0tvI8YGOlauB6UYHpQBlrZM2MjpS3FoxwFHStTFGKAMlLR/MU+laiDagFOwKKAGyDKHFZYtXExbFa1JgUALUE9wIetT1m6n90UAWFu9wyKa18A+KrWvKDNV5/8Aj54oA1EvFZsUw3wD7aowEecc0yT/AI+TQBqpdK4NRfbxuIqhCW84+lRnPnGgDZhuVlOBT5ZPLXNZ+nkeYfWrd7/qDQAxL0P0pXvQmM1n2mcn606+4xigC8t6pIBpZLwRkVmKfmXNPuz8y4oA0EvFY4NJJehHxWYSRIuKW4J8wUAacd4rvtq0DmsW3/4+BmtlfuigBJH2KTVVb0MxAqe4/wBSfpWRb5840AaL3gRcmkF8px71VvMCEYqsp+Vc9KANWS8VAD60iXqkjNUbojyVxULEgLigDVlvBGRSLeqWA9azbgnauaI/9YuaANzdlc1558S/FmraC+nDRrv7N53m+b+7R92NmPvA46mvQF/1XHpXkXxe/wCPjS/+23/slc2Kk40W1/WpwZjOUMLKUXZ6fmjDHxI8YHpqjf8AgLF/8RR/wsfxj/0E2/8AAWL/AOIqjb2u61ibHVAf0qX7H7V899cqfzP7z436/X/nf3ss/wDCyPGP/QTb/wABYv8A4ij/AIWP4x/6Cbf+AsX/AMRVb7H7UfY/al9cqfzP7xfX6/8AO/vZBr3irX/E2iT6Rrl011Y3G3zYvIRN21gw5VQRyoPBpbHxb4h06+uLyyu2jnuI44pX8hDuVC5UYK4GDI/T19hU32P2o+x+1S8VJtSb1RLxlVyUnJ3Xmyz/AMLI8Y/9BNv/AAFi/wDiKP8AhZHjH/oJt/4Cxf8AxFVvsftR9j9qr65U/mf3lfX6/wDO/vZZ/wCFkeMf+gm3/gLF/wDEUf8ACx/GP/QTb/wFi/8AiKrfY/aj7H7UfXKn8z+8Pr9f+d/ezpPBnjzxFqfi+ys9T1DzraTzPMj8iNc4jYjkKD1Ar1lbtWQkV4N4JG34hWo9HmH/AJDevaoCPJb1r3cDOU6TcnfX/I+rympOpQbm29evoi4L9TUhul8vcKx0/iqSIsYWzXceuXxfqaswyiVcisJPumtWwx5XFAEs9wIetMW73DIqvqf3RTLXlBmgCy18A+Kel4rNisuf/j54p8BHnHNAF43wD7akS6VwaypP+Pk0sJbzj6UAX/t43EVNDcrKcCsY5841c08jzD60AalQzzeSuTU1UtR/1NADlvAwyKR70IwBqnafd56Uy84mGKANFLxWbFI96EfFZ8Z/fDNJcH/SBigDTS7VjjvTGvgr7azlJE4xTZc/aKANaK7WRsVPI+xc1lWePP5rRuP9SfpQBCt6GYgUr3gRcms63z5xqa8wIRigC0L5Tj3p0l4qAH1rKU/KuelTXRHkrigC8l6pIzSy3gjIrKYkBcU64J2rmgDSW9UsB61aByMisOP/AFi5rbj+4MUAKx2qTVT7aN5WrMv+rP0rFGftLYoA3aq3Vt51WqKAKSWjKoANMaxLSbq0KKAM/wCwkSbhQbAmTdWhRQBUjswmT3qI2Hzk1oUUAVbe08ps1LPH5ke2paKAKEdkY84olsjJjNX6KAM9rDOPah7Evj2rQooApJZANk02Wx3vmr9FAFGOx2yBjV0DApaKAGSpvQiqaWRRiR3q/RQBRksy64NNNh8gFaFFAGe1iWQD0pyWIGM9qvUUAUZrLzCMdqRbDDAntV+igBoXCYryb4yQ+VJpDf3vP/8Aadet15V8a/8AmCf9t/8A2nXLjP4Evl+Z52Z/7pP5fmjD0+13abatjrCh/QVZ+x+1XtJjjOi2RJ5+zx/+girflx+tfCyqPmZ+bSm7sxvsftR9j9qTxLqR0m3tGiu7OzE9wInuLxS0cY2sckb17gDr3pserrBYQO0setz3G5ov7LjVQ6L1I3ykcf73fgVolNxUl1/r0NVCbipLr/Xp+I/7H7UfY/ai48QWsNvDcw2V7c2skayvPHGoWJSerb2Un3ChiMcjplLPWhNqtxZ3VpJEBd/Z4HwuHHl78nDE+vYdR70rVLXsHs6lm7bC/Y/aj7H7U5des3uIIY7e4czCRiwCBY1jbazNlumfTJ9qk03V7bUpjGLa5ti0fmwmdVAmjzjeu1jgdOGweRxSfOldolwqJXaIfsftR9j9q2fLj9aPLj9az9qzLnZyngmLd8UbeP8A6bTj/wAhvXtaWJXPvXjXgnA+L0OOn2i5/wDQJK90r7XLv4Pz/RH6Dkn+7P1/RGethjNS/YwIioq3RXontmcNPwMVbt4BCuKmooAq3Vt51MS0ZVABq7RQBntYlpN1H2EiTcK0KKAM82BMm6pY7MJk96t0UAZ5sPnJqa3tPKbNWqKACoLmDzlxU9FAFGOzKLgUkliXYE1fooAzzYfMCKGsSzg1oUUAU47IKcnrUb2O6TdWhRQBTgs/Lk3GrMib4ytPooAoJZFGJHelksy64NXqKAM82HyAUNYlkA9K0KKAKKWIGM9qJrLzCMdqvUUAUFsMMCe1XlXauKWigBrjcpFUvsJEhb1q/RQAVTvLgw9KuVm6n90UAPjuXdQRUb3rLLtptr8qDNV5+bnigC7FeFnwaY16wlK1BC22bmmPzcGgC/Febsg9ahN83mEVXhRvNJ7Uwg+c1AGna3RlbBqa5kMcZIqjp5/eEYq3e/6g0AVort5M0TXbxgZqtaDBJNOvTnGKAJ1vW3DPelnvGRhjvVIfKyk0+6O5lxQBbS9O4Bu9NmvWSTAqnsZpFxS3CnzBQBdivGaUKavg5FY0HFwOK2V+6KAGTNsjJFUI7xncir1x/qT9KyLcHzjQBclunjTNMW+bANMvDmEYqsMhVNAF+a7ZFBHempfEYz3qvctuhXFRFSwXFAF6e8KYx3pEvW3gHvVW4UhVzSR8SLQBthspmvJfjHKZJNJB/h87/wBp16wpzF+FeRfF7/X6X/22/wDZK5cZ/Al8vzPOzP8A3Sfy/NFXTrvbpdquekKD/wAdFWftnvXOWt1ts4Vz0jUfpUv2z3r4yVLVn546epp3q/bJ7OTzdn2WfzsYzu+Vlx7feqnrumRa15DuLRpYNwQXlqLiPDYz8hI54GDmoPtnvR9s96qMZRaa6Fwc4NOL2Kt54XhuxEpltSkdusKeZZIzRFSTujwQI8k8gDsMYq9Np1wbx7m2v44pPtIuI98G8A+XsYH5hkEdMYwfWo/tnvR9s9605qj3Zo61V7v8ET2Wmi18vzbozBYZYmymC299xPX8Kh0HRodDneSIWQ/d+WhtrFIWK56uwyWbp0wPak+2e9H2z3qXztNX3JdSo01ffc3vtnvR9s96wftnvR9s96y9iYezJfBsu34owyD/AJ7XB/8AHHr2yO7Lxk+leG+Cjv8AiJakd3mP/kN69ogf90wr63Lv4Pz/AER93kv+7P1/REq3zEn2qb7ZuhJHWs5AfmqSNGEDZr0T2yZb5iCavW03mpk1ioDtNatgcxdKAC8uDD0pkdy7qCKZqf3RTLX5UGaAHPessu2nxXhZ8GqU/NzxT4W2zc0ATtesJStSxXm7IPWqD83BpYUbzSe1AFg3zeYRVi1ujK2DWYQfOarenn94RigDUqtdzGJMirNUtR/1NAEcV08i5pJbx0cCobQYXJpl3zMMUAWkvWMgBpJbxkkwKqodkwzRcHM4xQBdjvcttNRvesJdoqsiMZwRTZQftFAGhb3ZeTaatSttjJFZlmcT9K0bj/Un6UAUo7xnciny3TxpmqduD5xqa8OYRigB63zYBp812yKCO9UBkKpqW5bdCuKALCXxGM96We8KYx3qiVLBcU+4UhVzQBaS9beAe9aKncoNYcfEi1tRnMYoAVzhCazvtjGUrWhL/qz9KxQCblqAN2opYFl+9UtIWA6mgCAWqjpSGzQtmrG8etJvX1oAg+xpuzR9jTdmrAYHvRvX1oAjW3VRwKj+xpuzVjIpN6+tADIoFj6CnSRiRcGnAg9KUnHWgCutoi9KGtEbrU29fWjevrQBAbNDihrNGxmrG4HvQWA6mgCJbZF7U17RHbJqcMD0NBYDqaAIUtURs4qekDA9DS0ANdd64NQCzQHIqznFN3r60AQtaKwwaT7Gm3GKsbx60bx60AVzZoVxTltUXtUxYDqaAwPegCGS1SQ80i2iBs4qcsB1NG4HvQAY+XFeUfGeIRtoxH8Xn5/8h16xXlXxrIP9iY/6b/8AtOuXGfwJfL8zzsz/AN0n8vzR5ql1tRR6DFL9rqASKAAUz+NHmL/c/WvneVdj4nlRP9ro+11B5i/3P1o8xf7n60cq7Byon+10fa6g8xf7n60eYv8Ac/WjlXYOVE/2uj7XUHmL/c/WjzF/ufrRyrsHKif7XR9rqDzF/ufrR5i/3P1o5V2DlR03w5Al+Imn56MZj/5CevdhZoM4rwn4akf8LF009B+9/wDRT179uHrXuYD+E/X/ACPrcm/3d+v6IrrZoO1SG3UptxT96+tLkV6B7RXFkgqaOMRrhaXevrTgc9KAIpYFl+9TBaqOlTlgOpo3j1oArmzQtmj7Gm7NT719aUMD3oAr/Y03ZqRbdVHAqTevrRkUAV/sabs1JFAsfQU/evrSgg9KAFqOWISjBqSkJA60AQLaKowKRrNGOTVjevrSb19aAIDZoSDQbNCcmrG4HvRuA70ARLbovQUxrNGbJqwCDSb19aAI47ZI2yBUjqHXBpQwPQ0ucUAVhZoDkUrWisMGpt6+tLvHrQBX+xptxig2aFcVY3j1oLAdTQBCtqi9qJLVJDzUwYHvQWA6mgCBbRA2cVOBgYFG4HvS0AIw3DFV/sabs1Zpu9fWgB1UNQkZAMGr9Z2oqWAwKAGwOzqOahlmdZ8ZqW3BRBxzUE0bNcZxQBNDO5kIzxUbzuJyM0Rq6TdOKY6MbgnFAE8N0xYqTUJuH80jNPht23liKiMTeceKALtlK7sc9KsXbFYSRVSxR1kORxVu8BMJAoAoW8zPnJpbmR4wMGmWyFckiluwz4wKABbh9y4NOuZnVhg1D5bKVIFOuFZyvFAD1umVwCetJcXDCQYNNEDO68dKS4ibzRxQBLBO5mAzxWqPuiseCNxOMCthfuigCOc4iJFZkMzNIQTWnccxGsqCMiQkigCa4d448g1Ctw+F5qS6DPEABUHlsEUgUAWLiZ1jU5qNbp02kmicM8S8UwQM+0YoAlubhvlINJHO/mLg025hYBQBSJG4kXAoA2ASY+awdRs7PULlF1Czt7oR52efEr7c9cZHHQflW6ufK59KyZY2N1nHFJpPRiaTVmVG8NaGIyw0XTv/AAEj/wAKqpoOiEHOjad/4CJ/hW62fJKgVTSJtrcVPJHsR7Kn/KvuKw8PaIbct/YmnZ/69I/8KgXQtE2knRtO/wDARP8ACtZd32cqRUSRMYyMUckeweyp/wAq+48/+L+n6dp/wk1e80zT7Szuo/I2T28CxuuZ4wcMACMgkfjU/h/StNk8Y6vDNp1pJFHYWbpG8ClVZpLkMQCOCQq5PfA9KPi+9rP8P7zQTdIl9emIpH1IVZUckgdBhTjPWs/wV4kt7rxRfTX7x2sl3bW8EKluGaN5mPPbPmrj1wa4KvJ9ap7aXv8AO1jya7oLG0o6aKV/nax6XbeGdBeMFtD00n/r0j/wqU+FvD+P+QFpv/gHH/hV60DCEbqsHpXfyR7Hreyp/wAq+45a68P6Gk+1dF04D/r0j/wqRfDWhlM/2Lp3T/n0j/wq7eRs1yCBxUy5EZAHajkj2D2VP+VfcZFrpWmWd0JrTTbOCZM7ZIrdFZcjBwQM9DWtFM7RNk1VSJi7cVLDuCMpFUklsVGMYqyVhiXD889KmW6Z4DzyKrpE3zcVKluyQNkUyiNbhyp5rSs3Z48tWWsTBTxWnYhhH81AEeoSMgGDUcDs6jmnaipYDApluCiDjmgCKWZ1nxmpIZ3MhGeKhmjZrjOKdGrpN04oAHncTkZqSG6YsVJqB0Y3BOKkht23liKAGG4fzSM1bspXdjnpVIxN5x4q1Yo6yHI4oA06qXzlI8g1bqnqClosCgCrbyNIvXmm3ErpIBmltlKLyOaZdKzyggUAPjnfzQM0k8zrMBmmKjpKCBRMjNMDigCWO6YSbSajkuHE2M0sduzS7sUyWJvP6UAWbSZ2mwTxV6ckQkj0rOtEcT9OK0Z+YT9KAMyGZmkIJqS4d448g1DBGRISRUl0GeIACgCNbh8LzUtxM6xqc1X8tgikCpJwzxLxQALdOm0k065uG+Ug1EIGfaMU65hYBQBQA6Od/MXBrWQ5QZrGSNxIuBWzHnYM0AEnCGsjz288gnitaT/Vn6VjiM/aGJFAG3TWRW6inUx5Vj+9QAeUvpR5SZzimi4Q96Q3KA4zQA/ykz0o8pM9KRZkboaabhAcZoAkCAdBSeSnpQJVI4NM+0pnGaAJFQL0FKyhhzTUlV+hpXcIMmgBPKQdqDEh6imC4Q9DSm4QdTQA7yk9KPKQ9qaLhCetDTop5NADwijoKQxKTkikWZG6Gka4RTgmgB4jUdBTqjWdGOAakoAQjI5pvlJ6U5mCjJqIXKHvQA8xKe1HlJjGKabhAMk0C4Q96AHeUnpSiNR0FNadF6mkWdG6GgBxjVuooESjoKa86J1NAuEJxmgCWmGJSc4p+eM1EbhA2CeaAHeUvpQIkHam+enrWXrnirS/D9mZ9Rn2k/ciXl5D6Af16UpSUVdkynGEeaTsjUdYoo2eQqiKMszHAA9Sa8z8V/E1Fd9P8KKJpT8rXm3IH+4O/wBTx9etcp4s8Z634n8lTbTxadNN5cNrblcyHBOSWKhuAe4H41FbLZ6bp32jUI/7LXdtLXssaknt8ysV/DNeLisw05aX/BPmMdm8muTD9evV+i3M8WE1xM1xfyNNNIdzFm3En3Pelm0tZB8vyt61tXFxYWksMd3eW8Ek5xCssqqZP90E89R09ajtb2xvLu4toZ4zNby+Syb1yW27uBn0z+R9K8T2s37x81z1H79jR8L/ABE1Hw2yWOuK95Y9FfOZIx7E/eHsf/rV69pup2Wr2KXem3CXED9GQ9PYjqD7GvE5jpz+XDPcW584lY0aRcuQcEDnk544qrpN7e6FqE134T1GO5ELbbi3jkEmCP4WUH6+hFephcxcfdqbHu4HN6lJctZNx/I9+MSk5Io8pfSuV8LfEHTfESLBL/oeoAfNbueGPqp7/Tr/ADrqPPX1r34TjNc0WfW0qsKseeDuhwiQdqPKT0pn2lD3pwmUrkGrNBREg7UpQEYxUYuUPenmVQuc8UAHkp6U4ADpUX2lD3qRXDjIoAGRW6ik8pfSh5Vj+9TRcIe9ADvKTOcUeUmelMNygOM05ZkboaAF8pM9KUIB0FRm4QHGaeJVI4NAB5KelKqBegqP7SmcZp6Sq/Q0APpGUN1paY8gQfNQAeUo7UGJD1FNFwh6GkNyg6mgB/lJ6UeUnpSCdGOAaRrhFOCaAHhFHQUhiQnOKRZlboaabhA2CaAJFRV6ClIyOaYkyucA09mCjJoAb5SelBiU9qYLlD3pTcIBkmgB3lJjGKPKT0pouEPeladF6mgBwjUdBSGNW6imrOjdDQ86J1NADhEo6Cn1ELhCcZqXrQAEZpnlJ6U4nAyai+0JnGaAJqztSOAMVo1RvoWlA20AQW3zoM1BMxW4xmrcULooGKhktXabdigBIGJlPNRyMftB5qZbaRZcjpSNayGbdigBkMzCQrmoi5841disyCWNQm0fzCcUAS2BJc5NWr3iA1DZ2zRuSasXSF4iBQBmWrFiQadefJjBp8Fu8eeKLi3eTHFAECsS680+7JDLzTjaONpA6Us1tI+3jpQBCJWSRcGi4cmQVYSyZmBbtST2jtIMDgUAR27EzjmthfuisyG1cTAnitNRhRQBHcf6k/SsiBiZSDWxOpaMgVmxWzo5OKAC7G2IYqurnavNW54Hkjxiovsj+WMDmgAuiREvNReYyBSDU8tvI8YGOlKtkzYyOlAENzISFNJGxMi81YuLRjgKOlNS0fzFPpQBpr/qvwrHlYi7rYVcR4rlPFnh+/1vTpINPvWtHPUfwyD+6T1A+n5Gpk2ldK5FSTjFuKu+xj+I/H0VtIdN8PR/b9Qb5Sy8xxn+p/Qdz2rmbXw7Ld3Rv/ENwbu6fnYxyq+3v9OlUrGVvDVy2m6vYmxuc8ykcSD1z6e44+lbQvQQCGyD0NfIY/FYipLleiPz7Mcdia83GeiXQra7oh1JtOjQP5UV0HlMUxiZF2MMhlII5I6Gqet6BcR/YZNLe/kS2WRGSCaOSY78c7rjII4IOTnnj0rVa9wpIPQVzug+J7jUo1mm1bTJ8RGSWztYGM0fsf3rHj/d5rip+15brZevU4qLrcvMto9NetyG88O6stjHZWsMwj+xRx5he3IZlJJSV2UMe23YAOT061oTaZf2+qPcxafJcJHfCcBJIwZEaHYdu5hyD1Bxx0zTj4ujjSU3NleW7xmMCKRULOHbapG1iOvYkEelJD4tjmmWJ7K7tyztEWlVNqSAE7Thjk4GcjI981o3Xa+Ff18zZyxDWsV1/G3mGm6BdiSF7qJYX+zXKFg4OxnlDDofTmm+GNCvLO7Vr9bxfs9sLdWuJLcq2D/AIlBK8ZBcg89OtLZeKDPdRRzDKTRRMjqm35nVmO4bjgfLx1+tadrqqXdus8e4I+du7uM9fx61FSVZJqS3M6k60VKMktf+DsGp+G7a/PmxP9nulOVlT19/8etW9G8b32hzLp/i1GkiPEV8nzf99f3vr19Qai+2e9ZmqaxbspshB9tnlO1YFG7J7dO/05rXB4mvRlaOpeBxeIw0/wB27+R6dbXUdzGJreVZYnGUdDkEfWrsJJhbmuL8B+EdX0lXuNQna3jlGRYqcgZ7tnofYfie1drHbyKrCvtKcpTgnJWP0XD1J1KalOPK+xWRj83NSxzM0DA0qWj88damFmUhIHU1oblFXO081q2OTFyc1RWzcKRitCzhMUeGoAr6kcAYqO2+dBmp76FpQNtMihdFAxQBUmYrcYzUkDEynmlktXabdilW2kWXI6UAQyMftB5p0MzCQrmntayGbdipYrMgljQBSLnzjVywJLnJqI2j+YTirNnbNG5JoAv1S1A4iq7VW9iMkeFoAo2p3Lg027JWUAGp4YHjXpTJ7Z5JAcUARxMTMOaS4Yicc1L9lkWQEUklrI8gOKAI0lZZsZpsrnz6tR2Z37mqOS0czZAoAWzJM3WtC4/1J+lU7a1dZtx6VdmUmIgelAGRAxMpBqa7G2IYoitnRycU+eB5I8YoAqK52rzU10SIl5o+yP5YwOadLbyPGBjpQBB5jIFINOuZCQpqZbJmxkdKW4tGOAo6UAV42JkXmtqP7grLS0fzFPpWog2oBQAkv+rP0rGDn7Q1bUgyhxWWLVxMWxQBrUYoqCe4EPWgCbAowPSqy3e4ZFNa+AfFAFvAowPSq6Xis2KYb4B9tAFykwKgS6Vwai+3jcRQBdoqCG5WU4FPlk8tc0APwKMCqiXofpSvehMZoAtYFGB6VVW9UkA0sl4IyKALWKMCqqXiscGkkvQj4oAt4oqrHeK77atA5oAKTApJH2KTVVb0MxAoAt4FGB6VVe8CLk0gvlOPegC3gelLiqsl4qAH1pEvVJGaALeKMCqst4IyKRb1SwHrQBbpMCjdlc1Va9CybaAINa0DTvEFibXVLdZU/hYcNGfVT2NeSeIfCOseDmaa3LX+lZz5gHzRD/aHb69PpXsZusAmmfbkdSGGR0IPeuXEYWnXXvbnBjMBRxUfeVn3PCotTjuYzsbBxyD1FV4IfJ0NdOFww2w+V5qjaRxjI9K7vxZ8OLa7D6h4a22tx95rbOI3/wB3+6fbp9K81lluLO4e3vYnimjOGVhgj8K+erYSdF26Hx2JwNbCvllt3GWWhJabikltEWMRZba1ESExvuzjceT0JJ/wq81oGk3ef/y8tcY2+qFcdffOap/bPej7Z71m+eTu2YSnVk7tizafJFp7Q28rSSPHDErqAvllM/PyffpWwt1Fa26oGCRxqFHsBWI17j7vJrufCnwzvdXZL7xGZLW06pb9JJPr/dH6/TrVww9Su+U2pYeti5ckVcxtKstY8WXZtdFiKQqcS3L8Kg9z/Qc16v4V8D6Z4XiDxr9pvmHz3Ug5+ij+Efr6mtO2S00m3js7GBLeCMYWNBgD/wCv71Z+1V72GwdOgr7s+swWWUsKuZ6y7/5FjA9KMD0qmL8EmpFu1ZCRXceqWMClxVMX6mpDdL5e4UAT4HpS1SF+pqzDKJVyKAJMUmBUM9wIetMW73DIoAs4HpRgVUa+AfFPS8VmxQBYwPSlqmb4B9tSJdK4NAE+BS1S+3jcRU0NyspwKAJ6KKhnm8lcmgCXAowKqreBhkUj3oRgDQBbwKMD0qsl4rNike9CPigC3ikwKrpdqxx3pjXwV9tAFzFFVortZGxU8j7FzQAuBRgVUW9DMQKV7wIuTQBawPSjA9KqC+U496dJeKgB9aALWKMVUS9UkZpZbwRkUAWsCiqi3qlgPWrQORkUALSYFDHapNVPto3laALlZup/dFaVVbq286gCpa8oM1Xn/wCPnitBLRlUAGmNYlpN1AFWAjzjmmSf8fJq79hIk3Cg2BMm6gCnCW84+lRnPnGtWOzCZPeojYfOTQBHp5HmH1q3e/6g0lvaeU2alnj8yPbQBk2mcn606+4xirUdkY84olsjJjNAFFT8y5p92fmXFWmsM49qHsS+PagCiSRIuKW4J8wVoJZANk02Wx3vmgCpb/8AHwM1sr90VSjsdsgY1dAwKAI7j/Un6VkW+fONbMqb0IqmlkUYkd6AILzAhGKrKflXPStGSzLrg002HyAUAVrojyVxULEgLir7WJZAPSnJYgYz2oAoXBO1c0R/6xc1fmsvMIx2pFsMMCe1AFtf9Vx6VjzZ+2cetbQXCYqk9kWm30AMb/UHPWqCH5WrVNqxUjNRLYYUj1oAgUj7KcVga54b0/xBZlbyPEyj93OnDp/iPY11C2JCFaRLDAwamUVJWkROEakeWaujwLX/AArqHh2UNcx+bascJcIPlPsfQ+x/WqGnaXd6xeLbabbtK56nso9Sewr6NudNiubVreaNZI3GGRxkEe4ryb9ncz6r4A1C5u5DLL/ajoWPoIosD9T+ZrzpYCLndPQ8OWTRdW8Ze7+J2Hgv4fafoapeXu281Ach2HyRH/ZHr7n9K7g9Kjhi8pABUlehCnGmuWKPapUadGPJTVkY17/x9DHrVhP9Uc9cVJNZmSXdS/ZmxjNWamWp/eNViAjyW9asLYYYn1pUsSufegDOT+KpIixhbNXFsMZqX7GBEVFAGSn3TWrYY8riohp+BirdvAIVxQBT1P7oplrygzVu6tvOpiWjKoANAGfP/wAfPFPgI845q01iWk3UfYSJNwoApSf8fJpYS3nH0q4bAmTdUsdmEye9AGUc+cauaeR5h9akNh85NTW9p5TZoAtVS1H/AFNXaguYPOXFAGdafd56Uy84mGKux2ZRcCkksS7AmgCnGf3wzSXB/wBIGKuGw+YEUNYlnBoApKSJximy5+0Vpx2QU5PWo3sd0m6gCCzx5/NaNx/qT9Khgs/Lk3GrMib4ytAGNb5841NeYEIxU6WRRiR3pZLMuuDQBnKflXPSprojyVxVk2HyAUNYlkA9KAKDEgLinXBO1c1fSxAxntRNZeYRjtQBQj/1i5rbj+4MVSWwwwJ7VeVdq4oAbL/qz9KxRn7S2K23G5SKpfYSJC3rQBfooqneXBh6UAXKKoR3LuoIqN71ll20AadFZ8V4WfBpjXrCUrQBp0VRivN2QetQm+bzCKANSiqdrdGVsGprmQxxkigCais2K7eTNE128YGaANKis1b1twz3pZ7xkYY70AaNFZ6Xp3AN3ps16ySYFAGlRWfFeM0oU1fByKAFoqOZtkZIqhHeM7kUAadFZ8t08aZpi3zYBoA06Kz5rtkUEd6al8RjPegDSorOnvCmMd6RL1t4B70AaVcr428bf8Id9i/4l/2z7X5n/Lby9m3b/snOd36V1AbKZryX4xymSTSQf4fO/wDadc+JnKFJyjucWOqzpYeU4OzVvzRP/wALr/6gH/k7/wDa6P8Ahdf/AFAP/J3/AO11wMNirwRsUHKg9Pan/YE/uL+VeJ/aFX+b8j5X+18V/P8Agv8AI7v/AIXX/wBQD/yd/wDtdH/C6/8AqAf+Tv8A9rrhPsCf3F/Kj7An9xfypf2hV/m/IP7XxX8/4L/I7v8A4XX/ANQD/wAnf/tdcd8MfFn/AArjwzcaR9i/tLzrxrrzfN8nblEXbjDf3M5z3qr9gT+4v5UfYE/uL+VH9oVf5vyD+18V/P8Agv8AI7v/AIXX/wBQD/yd/wDtdH/C6/8AqAf+Tv8A9rrhPsCf3F/Kj7An9xfyo/tCr/N+Qf2viv5/wX+R3f8Awuv/AKgH/k7/APa6P+F1/wDUA/8AJ3/7XXCfYE/uL+VH2BP7i/lR/aFX+b8g/tfFfz/gv8j1Hwz8Uf8AhIvEVtpX9kfZvtG/979p37dqFumwZ6Y6139fP/gI+R8RLLHG1ph/5DevcY7svGT6V7GDqyq03KT6n0eWYipXouVR3d/0RforLW+Yk+1TfbN0JI612HqF6ispb5iCavW03mpk0AT0VTvLgw9KZHcu6gigC/RWY96yy7afFeFnwaANCisxr1hKVqWK83ZB60AXqKyzfN5hFWLW6MrYNAFyiiq13MYkyKALNFZ0V08i5pJbx0cCgDSorOS9YyAGklvGSTAoA0qKoR3uW2mo3vWEu0UAadFUbe7LybTVqVtsZIoAkorMjvGdyKfLdPGmaANCisxb5sA0+a7ZFBHegDQorNS+IxnvSz3hTGO9AGjRWal628A960VO5QaAFoprnCE1nfbGMpWgDTrN1P7orSqKWBZfvUAZ9r8qDNV5+bnitUWqjpSGzQtmgDOhbbNzTH5uDWp9jTdmj7Gm7NAGZCjeaT2phB85q2lt1UcCo/sabs0AVNPP7wjFW73/AFBqSKBY+gp0kYkXBoAx7QYJJp16c4xWitoi9KGtEbrQBkj5WUmn3R3MuK0jZocUNZo2M0AZWxmkXFLcKfMFa62yL2pr2iO2TQBmwcXA4rZX7oqFLVEbOKnoAiuP9SfpWRbg+ca2nXeuDUAs0ByKAKV4cwjFVhkKprXa0Vhg0n2NNuMUAZ1y26FcVEVLBcVrGzQrinLaovagDKuFIVc0kfEi1rSWqSHmkW0QNnFAEinMX4V5F8Xv9fpf/bb/ANkr2DHy4ryj4zxCNtGI/i8/P/kOuXGfwJfL8zzsz/3Sfy/NGBY2u7T7dsdYlP6Cp/sftWlpVsG0ayPrbof/AB0Vb+yD2r4eVX3mfm8qmrML7H7UfY/at02oVST2FZOlai+qrFLHpN7BayrvS5maHYR24WQtz9Kam2m10HFyknJdCD7H7UfY/atCC/0q5hklttSs5oomCSPHcIyox6AkHg+1EF/pV00aWmo2c7yIZI0iuEYuo6kYPI96OaXYfvrozP8AsftR9j9qv2t7aXdyIFYJIY0kUM6neGBICkEgnCnpxVyOCOVd0Tq65IypBGQcH9aTm47ilKUXqYn2P2o+x+1bv2Qe1H2Qe1T7Un2hyfg5dvxJgUdpZx/449ezQP8AumFeReC4wfi1Eh6faLkf+OSV7aLNBnFfZ5d/B+f6I+/yT/dn6/ojJQH5qkjRhA2a0ls0HapDbqU24r0T2zDQHaa1bA5i6U8WSCpo4xGuFoAoan90Uy1+VBmtCWBZfvUwWqjpQBlT83PFPhbbNzWibNC2aPsabs0AZb83BpYUbzSe1af2NN2akW3VRwKAMUg+c1W9PP7wjFW/sabs1JFAsfQUAS1S1H/U1dqOWISjBoAy7QYXJpl3zMMVpraKowKRrNGOTQBmIdkwzRcHM4xWmbNCQaDZoTk0AZiIxnBFNlB+0VsLbovQUxrNGbJoAo2ZxP0rRuP9SfpRHbJG2QKkdQ64NAGLbg+camvDmEYq6LNAcila0Vhg0AZAyFU1LctuhXFaP2NNuMUGzQrigDJKlguKfcKQq5rVW1Re1Elqkh5oAyY+JFrajOYxUS2iBs4qcDAwKAGy/wCrP0rFAJuWrcYbhiq/2NN2aALNIWA6mlqhqEjIBg0AXt49aTevrWdA7Oo5qGWZ1nxmgDYDA96N6+tZcM7mQjPFRvO4nIzQBsZFJvX1rMhumLFSahNw/mkZoA2gQelKTjrWfZSu7HPSrF2xWEkUATb19aN6+tZVvMz5yaW5keMDBoA1dwPegsB1NZC3D7lwadczOrDBoA1QwPQ0FgOprJW6ZXAJ60lxcMJBg0Aa4YHoaWsmCdzMBnitUfdFAC5xTd6+tMnOIiRWZDMzSEE0Aa+8etG8etZlw7xx5BqFbh8LzQBslgOpoDA96y7iZ1jU5qNbp02kmgDYLAdTRuB71k3Nw3ykGkjnfzFwaANivKvjWQf7Ex/03/8AadepAkx815H8YHLTaUD287/2SuXGfwJfL8zzsz/3Sfy/NEWmXe3SbNc9IEH/AI6KtfbPeuas7rbYwDPSNR+lTfa/evipUtWfnTp6m693lGAPJHrXPaTpsmneGtiCVr5rUo0NzdSSw7sdNhYoBn0FSfa/ej7X71UYyirIuHNCLiutvwMuCw1O4Z3vI7mRX+yjF21uGURyksMRALgDkdT/ACrQNlOLrzEgUE6lJcFgVyVMRUH8zj1qT7X70fa/etXKb6G0q05PZL+rGa0d1punpOyol1DDapbKzg75VDKUGM9mI/GupsXFnYw26tny0Ck+p7n86yPtfvR9r96ipea1IqSdRar+v6/M3/tnvR9s96wPtfvR9r96x9ic/syTwO2fi1Ax7z3B/wDIcle6bh614D4Kc/8ACyLZx18yc/8AkN69simdomya+wy7+D8/0R97kn+7P1/RGjvX1pcisVLh+eelTLdM8B55Feie2ae9fWnA56VhrcOVPNaVm7PHlqALJYDqaN49ao6hIyAYNRwOzqOaANHevrShge9Y8szrPjNSQzuZCM8UAam9fWjIrHedxORmpIbpixUmgDT3r60oIPSsU3D+aRmrdlK7sc9KANCkJA60tVL5ykeQaALW9fWk3r61l28jSL15ptxK6SAZoA19wPejcB3rJjnfzQM0k8zrMBmgDXBBpN6+tZcd0wk2k1HJcOJsZoA2QwPQ0ucVmWkztNgnir05IhJHpQA/evrS7x61kQzM0hBNSXDvHHkGgDT3j1oLAdTWMtw+F5qW4mdY1OaANQMD3oLAdTWOt06bSTTrm4b5SDQBrbge9LWPHO/mLg1rIcoM0AOpu9fWiThDWR57eeQTxQBs1naipYDArRprIrdRQBm24KIOOagmjZrjOK2PKX0o8pM5xQBkxq6TdOKY6MbgnFbPlJnpR5SZ6UAZUNu28sRURibzjxW2EA6Ck8lPSgDPsUdZDkcVbvATCQKmVAvQUrKGHNAGPbIVySKW7DPjArV8pB2oMSHqKAMby2UqQKdcKzleK1/KT0o8pD2oAyBAzuvHSkuIm80cVshFHQUhiUnJFAGTBG4nGBWwv3RSCNR0FOoAiuOYjWVBGRISRWyRkc03yk9KAMy6DPEABUHlsEUgVtGJT2o8pMYxQBkzhniXimCBn2jFbPlJ6UojUdBQBj3MLAKAKRI3Ei4FbBjVuooESjoKAEXPlc+leR/F9SJ9LJ7+d/7JXsFeU/GpQv8AYuO/n/8AtOuXGfwJfL8zzsz/AN0n8vzR55FdbYkXPRQKf9s96oAR4GX5/GlxH/f/AENfOcqPiOVF77Z70fbPeqOI/wC/+hoxH/f/AENLlQcqL32z3o+2e9UcR/3/ANDRiP8Av/oaOVByovfbPej7Z71RxH/f/Q0Yj/v/AKGjlQcqL32z3o+2e9UcR/3/ANDRiP8Av/oaOVByo6HwH+88f2WP4mlP/kN69rh3BGUivGPhsAfiJpo6j97/AOinr3zyk9K97Afwn6/5H12Tf7u/X9EYqRN83FSpbskDZFaoiQdqUoCMYr0D2jDWJgp4rTsQwj+arHkp6U4ADpQBn6ipYDApluCiDjmtJkVuopPKX0oAx5o2a4zinRq6TdOK1vKTOcUeUmelAGM6MbgnFSQ27byxFavlJnpShAOgoAxDE3nHirVijrIcjitDyU9KVUC9BQA6qeoKWiwKuUjKG60AZNspReRzTLpWeUECtfylHagxIeooAx1R0lBAomRmmBxWx5SelHlJ6UAZMduzS7sUyWJvP6VtBFHQUhiQnOKAMy0RxP04rRn5hP0p6oq9BSkZHNAGNBGRISRUl0GeIACtPyk9KDEp7UAYvlsEUgVJOGeJeK1vKTGMUeUnpQBjCBn2jFOuYWAUAVsCNR0FIY1bqKAMdI3Ei4FbMedgzSCJR0FPoAZJ/qz9KxxGftDEitsjNM8pPSgB9MeVY/vU+s7UjgDFAFwXCHvSG5QHGaoW3zoM1BMxW4xmgDYWZG6Gmm4QHGazYGJlPNRyMftB5oA2RKpHBpn2lM4zWXDMwkK5qIufONAG4kqv0NK7hBk1nWBJc5NWr3iA0APFwh6GlNwg6msq1YsSDTrz5MYNAGmLhCetDTop5NZCsS680+7JDLzQBqrMjdDSNcIpwTWQJWSRcGi4cmQUAbCzoxwDUlY1uxM45rYX7ooAGYKMmohcoe9Lcf6k/SsiBiZSDQBrm4QDJNAuEPes67G2IYqurnavNAG006L1NIs6N0NZl0SIl5qLzGQKQaANh50TqaBcITjNZNzISFNJGxMi80AbmeM1zXinwrpnixrUalPcxG137PIdRndtznKn+6K6Jf8AVfhWPKxF3Uyipq0tiKlONSPLNXRy3/Co/Dn/AD+6l/39j/8AiKQfCXw2f+X3Uv8Av7H/APEV2bD9yTVJHO081j9Wo/ynL9Qwv8iObPwi8Obc/bdSx/11j/8AiKaPhJ4cPS91L/v7H/8AEV14J+ynmqyuRGTmj6tR/lD6hhf5Ec23wi8OquTe6lj/AK6x/wDxFNHwl8Nn/l91L/v7H/8AEV1ZlLW3JqJWO0c0fVqP8ofUML/Ijnl+D3h5hkXmpf8Af2P/AOIo/wCFOeH/APn81L/v7H/8RXc2n+pGTmpz0o+rUf5Q+oYX+RHnbfCPw4rYN7qX/f2P/wCIo/4VH4c/5/dS/wC/sf8A8RXV3jEXI+tTqN0ZPtR9Wo/yh9Qwv8iOc0L4faHoGtQanZXV880G7assiFTuUqcgKD0PrXYiZSuQaxFc725qzCSYW5rWEIwVoqx0UqNOjHlpqyNAXKHvTzKoXOeKxEY/NzUsczNAwNWamn9pQ96kVw4yKwVc7TzWrY5MXJzQBYeVY/vU0XCHvVPUjgDFR23zoM0AXzcoDjNOWZG6GseZitxjNSQMTKeaANI3CA4zTxKpHBrGkY/aDzToZmEhXNAGp9pTOM09JVfoawy5841csCS5yaANOmPIEHzU+qWoHEVAFgXCHoaQ3KDqazbU7lwabdkrKADQBrCdGOAaRrhFOCayomJmHNJcMROOaANdZlboaabhA2CayklZZsZpsrnz6ANlJlc4Bp7MFGTWVZkmbrWhcf6k/SgAFyh70puEAyTWRAxMpBqa7G2IYoA0RcIe9K06L1NYqudq81NdEiJeaANNZ0boaHnROprH8xkCkGnXMhIU0AawuEJxmpetYcbEyLzW1H9wUAKTgZNRfaEzjNPl/wBWfpWMHP2hqANyqN9C0oG2r1GKAM6KF0UDFQyWrtNuxWtgUYHpQBlLbSLLkdKRrWQzbsVrYFGB6UAZ0VmQSxqE2j+YTitikwKAKNnbNG5JqxdIXiIFT0UAZUFu8eeKLi3eTHFamBRgUAZJtHG0gdKWa2kfbx0rVwKMD0oAzEsmZgW7Uk9o7SDA4FauKMCgDLhtXEwJ4rTUYUUuKKAI51LRkCs2K2dHJxWtSYFAGbPA8keMVF9kfyxgc1r4FGB6UAZUtvI8YGOlKtkzYyOlamB6UuKAMu4tGOAo6U1LR/MU+la2KMCgBiriPFZsls5uN2OK1aTAoAoNG5jIxVdLNwrcVr4FGB6UAZa28ghKmmJZvtwRWvgelGBQBnPaEQbR1qEWb7QMVsYpMCgCK2jMcYBqY9KKKAMy5tnefcBTxG+3GO1aGBSYFAGQlo+5sjrT47eRVYVqYHpRgelAGQlo/PHWphZlISB1NaOBS4oAxls3CkYrQs4TFHhqsYHpS0AUb6FpQNtMihdFAxWjikwKAMmS1dpt2KVbaRZcjpWrgelGBQBktayGbdipYrMgljWjgelLQBjm0fzCcVZs7Zo3JNXsCloAKq3sRkjwtWqKAMyGB416Uye2eSQHFauBRgUAZX2WRZARSSWsjyA4rWwKMD0oAzY7M79zVHJaOZsgVr4pMCgDOtrV1m3HpV2ZSYiB6VLiigDJitnRycU+eB5I8YrSwKMCgDI+yP5YwOadLbyPGBjpWrgelGB6UAZa2TNjI6UtxaMcBR0rUxRigDJS0fzFPpWog2oBTsCigBsgyhxWWLVxMWxWtSYFAH//2Q==)

Figura 2: Modelo base BV-BRC.

* **Genome (Genoma)**

Un **genoma** corresponde al conjunto completo de secuencias de ADN y sus respectivas anotaciones, que representan la mejor estimación del material genético de un organismo.  
El BV-BRC provee múltiples herramientas para acceder a la información genómica mediante su *CLI*, entre las que se destacan:

* *p3-all-genomes*: lista todos los genomas disponibles o un subconjunto filtrado.
* *p3-get-genome-data*: obtiene metadatos de genomas específicos.
* *p3-get-genome-features*: accede a las características (genes, regiones o elementos funcionales) asociadas a cada genoma.
* *p3-get-genome-contigs*: recupera las secuencias de ADN correspondientes a cada genoma.
* *p3-get-genome-drugs*: extrae información relacionada con la resistencia antimicrobiana vinculada a los genomas.

En los archivos exportados, las columnas asociadas a esta entidad utilizan el prefijo **genome.**

**Ejemplo:** *genome.genome\_name* → nombre del genoma bacteriano.

* **Contig**

Un **contig** es una secuencia continua de ADN dentro de un genoma. Puede representar un **cromosoma completo**, un **plásmido** o un **fragmento parcial de ADN** ensamblado.  
Los contigs se obtienen a partir de los identificadores de genoma mediante el comando:

* *p3-get-genome-contigs*

Las columnas asociadas a esta entidad utilizan el prefijo **contig.**

**Ejemplo**: *contig.length* → longitud del contig en pares de bases.

* **Drug (Fármaco o agente antimicrobiano)**

La entidad **Drug** almacena la información relacionada con los **fármacos antimicrobianos** utilizados en tratamientos y pruebas de resistencia.  
Constituye la base de los datos de resistencia antimicrobiana en BV-BRC y permite vincular cada fármaco con los genomas en los que se ha identificado resistencia o sensibilidad, los comandos utilizados para obtener la información:

* *p3-all-drugs*: lista todos los fármacos registrados.
* *p3-get-drug-genomes*: obtiene datos de resistencia a dichos fármacos en distintos genomas.

Las columnas correspondientes emplean el prefijo **drug.**

**Ejemplo:** *drug.molecular\_formula* → fórmula molecular del compuesto.

* **Feature (Característica o elemento genómico)**

Una **feature** representa una región funcional de interés dentro del genoma, que puede corresponder a:

* Un **gen** (zona que codifica una proteína),
* Un **sitio de ARN**,
* Una **secuencia CRISPR**, o
* Una **región reguladora**.

Cada feature pertenece exclusivamente a un único genoma, aunque puede estar distribuida en varios contigs, algunos de los comandos que se pueden usar son:

* *p3-get-genome-features*: obtiene las características de uno o varios genomas.
* *p3-get-family-features*: lista las features asociadas a familias de proteínas.
* *p3-get-feature-data*: recupera información detallada de una feature específica.

El identificador único de cada feature es *patric\_id*, y las columnas de salida emplean el prefijo **feature**.

**Ejemplo:** *feature.location* → ubicación de la feature dentro del genoma.

* **Family (Familia de proteínas)**

Una **familia** agrupa proteínas o features que se consideran **homólogas isofuncionales**, es decir, que comparten similitud estructural y funcional.  
Este nivel de información permite estudiar relaciones evolutivas y patrones de funcionalidad conservados entre diferentes especies bacterianas, algunos comandos para obtener la información son:

* *p3-get-family-features*: obtiene las features pertenecientes a una o varias familias.
* *p3-get-family-data*: recupera la información general de dichas familias.

Las columnas correspondientes a esta entidad utilizan el prefijo **family.**

**Ejemplo:** *family.product* → producto o función asociada a la familia proteica.

### LIBRERÍAS DE PYTHON

El entorno incluye librerías de uso general y especializado para el análisis, modelado y visualización de datos, en la Tabla1 se describen las principales librerías utilizadas y su función dentro del flujo de trabajo.

|  |  |
| --- | --- |
| LIBRERÍA | FUNCIÓN PRINCIPAL |
| PANDAS | Manipulación y limpieza de datos tabulares (.csv, .tsv, .xlsx). |
| NUMPY | Cálculo numérico, manejo de matrices y arrays multidimensionales. |
| SCIPY | Aplicación de pruebas estadísticas y métricas matemáticas. |
| SCIKIT-LEARN | Implementación de modelos supervisados (Regresión Logística, *Random Forest, XGBoost*) y no supervisados (*K-Means, PCA*). |
| XGBOOST | Algoritmo optimizado de *boosting* para clasificación de resistencia antibiótica. |
| IMBALANCED-LEARN | Rebalanceo de clases mediante técnicas como *SMOTE* y *RandomUnderSampler.* |
| MATPLOTLIB / SEABORN | Visualización de datos y resultados (gráficos, matrices de confusión, distribuciones). |
| OPENPYXL | Lectura de archivos Excel (.xlsx) y conversión a estructuras pandas. |
| JOBLIB | Serialización y almacenamiento de modelos entrenados. |
| TQDM | Seguimiento del progreso de tareas en bucles (entrenamiento). |
| PYTHON-DOTENV | Manejo seguro de variables de entorno (rutas, credenciales). |
| PYARROW / FASTPARQUET | Almacenamiento eficiente en formato *Parquet* para datasets procesados. |

Tabla 1: Descripción librerías Python.

## **GESTIÓN DEL CONTROL DE VERSIONES**

Con el fin de garantizar una adecuada gestión del código, la trazabilidad de los cambios y la colaboración sincrónica del equipo de trabajo se procedió a la creación de un repositorio en la plataforma GitHub bajo el nombre:

PROYECTO\_GRADO\_MAESTRIA\_DATOS\_2025

[**https://github.com/anaariza1119/PROYECTO\_GRADO\_MAESTRIA\_DATOS\_2025**](https://github.com/anaariza1119/PROYECTO_GRADO_MAESTRIA_DATOS_2025)

**Este repositorio constituye el espacio centralizado donde se almacenan y versionan los datos, scripts, notebooks, experimentos y documentación relacionados con el proyecto titulado:**

“Modelo predictivo de resistencia antibiótica en bacterias bucales mediante análisis de marcadores fenotípicos de patogenicidad.”**.**

**Captura de pantalla de un celular

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.**

Figura 3: Creación repositorio.

### ORGANIZACIÓN

La organización del repositorio responde a las buenas prácticas de ingeniería de software y ciencia de datos, lo cual permite una adecuada separación entre datos, código, reportes y resultados experimentales.

* **data/:** Contiene los conjuntos de datos en sus diferentes estados: crudos **(raw)**, procesados  y fuentes externas suministradas por el director de proyecto (external).
* **notebooks/:** Almacena los cuadernos de análisis exploratorio-utilizados durante las fases iniciales de experimentación.
* **src/:** Concentra el código fuente del proyecto, organizado en subcarpetas para el preprocesamiento de datos, la implementación de modelos, la evaluación de resultados, la generación de visualizaciones y utilidades de apoyo.
* **experiments/:** Incluye los resultados de los experimentos realizados, así como los registros de ejecución, métricas de validación y modelos entrenados guardados.
* **reports/:** Concentra la documentación formal, incluyendo figuras, gráficos y el informe final de la investigación.
* **tests/:** Reservado para la ejecución de pruebas de código que respalden la calidad y consistencia del desarrollo.
* **Archivos base:** En la raíz del repositorio se encuentran documentos fundamentales como README.md, .gitignore, requirements.txt y environment.yml, que describen el proyecto, definen exclusiones de control de versiones y especifican las dependencias necesarias para la reproducción de los experimentos.

# **OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE LOS DATOS**

## **OBJETIVO DEL CAPITULO**

Desarrollar un conjunto de datos de entrenamiento compuesto por bacterias bucales y sus respectivos marcadores genómicos de patogenicidad y resistencia, integrando información proveniente de bases bioinformáticas y de muestras clínicas humanas.

### DESCRIPCIÓN

La fase de obtención y preparación de los datos constituye el punto de partida del proceso analítico, pues permite construir un conjunto de datos estructurado, confiable y trazable que servirá como base para los modelos de aprendizaje automático.

En este proyecto, todas las fuentes de información fueron obtenidas directamente del repositorio *Bacterial and Viral Bioinformatics Resource Center (BV-BRC)* mediante su interfaz de línea de comandos (*Command Line Interface – CLI)*, conocida como *p3-scripts*.

Cada consulta permitió recuperar información funcional y fenotípica de bacterias aisladas de muestras humanas del microbioma bucal (*host\_name = Homo sapiens*).  
A continuación, se describen las cuatro fuentes de datos utilizadas, el proceso de limpieza, normalización e integración, y la estructura final del *dataset* consolidado.

## **OBTENCIÓN DE DATOS**

### ARCHIVO: 001\_DATOS\_MUESTRAS\_BACTERIANAS.xlsx

### DESCRIPCIÓN

Este archivo constituye la base inicial del estudio y contiene los nombres de las bacterias identificadas en las muestras biológicas humanas, clasificadas por tipo de muestra.  
Las muestras incluyen **placa dental**, **saliva** y **tejido tumoral oral**, diferenciadas entre grupos **control** y **paciente**

Este archivo se encuentra alojado en el repositorio:

<https://github.com/anaariza1119/PROYECTO_GRADO_MAESTRIA_DATOS_2025/tree/main/data/external>

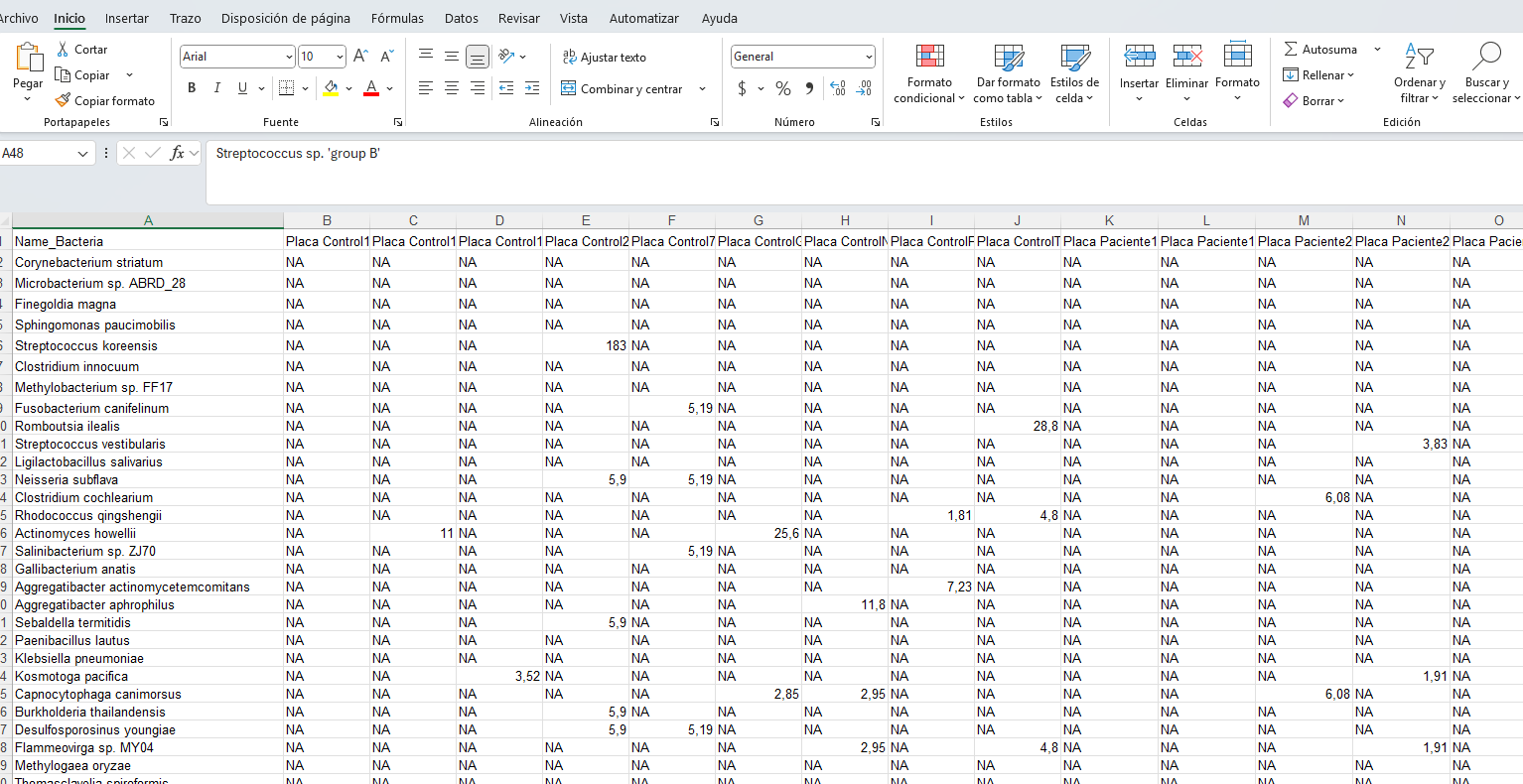


Figura 4: Archivo 001\_DATOS\_MUESTRAS\_BACTERIANAS.

### ORIGEN

Datos clínicos obtenidos de pacientes humanos. Este archivo fue proporcionado como insumo inicial para realizar las búsquedas correspondientes en BV-BRC.

### COLUMNAS

|  |  |
| --- | --- |
| COLUMNA | DESCRIPCIÓN |
| NAME\_BACTERIAS | Nombre científico de la bacteria aislada. |
| CP | *Control Placa*: muestra de placa dental del grupo control. |
| MP | *Muestra Paciente Placa*: muestra de placa dental de pacientes. |
| CS | *Control Saliva*: muestra de saliva del grupo control. |
| MS | *Muestra Paciente Saliva*: muestra de saliva de pacientes. |
| MT | *Muestra Tumoral*: tejido tumoral oral de pacientes. |

Tabla 2: Variables archivo 001\_DATOS\_MUESTRAS\_BACTERIANAS.

### PROPÓSITO

Establecer la lista base de especies bacterianas presentes en diferentes tipos de muestras para su posterior búsqueda e identificación genómica en BV-BRC.

### ARCHIVO: 002\_DATOS\_ID\_BACTERIANOS.tsv

### DESCRIPCIÓN

Este archivo está conformado por los ID de cada bacteria, con sus nombres completos, se filtra por medio del parámetro *‘****hostname’****:* ***‘Humanos/Homo sapiens’.***

Este archivo se encuentra alojado en el repositorio:

<https://github.com/anaariza1119/PROYECTO_GRADO_MAESTRIA_DATOS_2025/tree/main/data/raw>

### ORIGEN

El origen del archivo corresponde a la tabla **p3-all-genomes** de la base de datos BV-BRC, en donde se encuentran los ID de las bacterias, los comandos usados para su extracción son:



Figura 5: Comando 002\_DATOS\_ID\_BACTERIANOS.

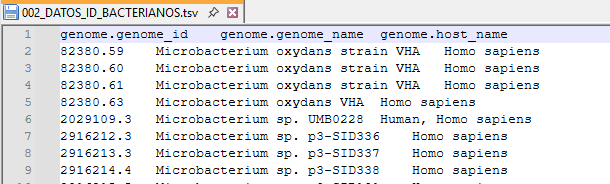
**

Figura 6: Datos 002\_DATOS\_ID\_BACTERIANOS.

### COLUMNAS

|  |  |
| --- | --- |
| COLUMNA | DESCRIPCIÓN |
| GENOME\_ID | ID del genoma. |
| GENOME\_NAME | Nombre de la bacteria |
| HOST\_NAME | Especie huésped de donde se aisló la bacteria. |

Tabla 3: Variables archivo 002\_DATOS\_ID\_BACTERIANOS.

### PROPÓSITO

El propósito de este *dataset* es Identificar los ID de las bacterias que se encuentran en las muestras bucales.

### ARCHIVO: 003\_DATOS\_FAMILIAS.tsv

### DESCRIPCIÓN

Este archivo contiene las propiedades taxonómicas de cada bacteria como la familia, especie y género.

Este archivo se encuentra alojado en el repositorio:

<https://github.com/anaariza1119/PROYECTO_GRADO_MAESTRIA_DATOS_2025/tree/main/data/raw>

### ORIGEN

El origen del archivo corresponde a la tabla **p3-get-genome-data** de la base de datos BV-BRC, contiene las familias de bacterianas filtradas por el genoma id, los comandos usados para la extracción son los siguientes:

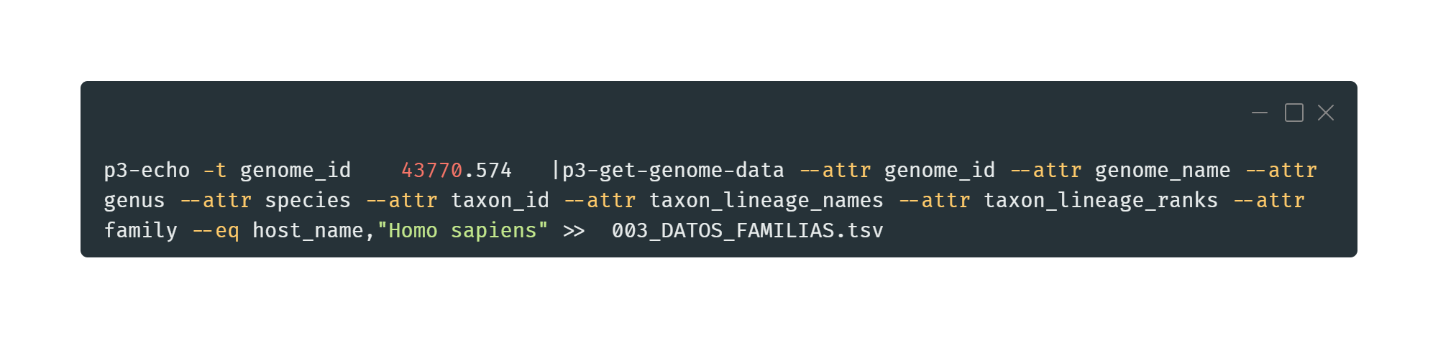


Figura 7: Comando 003\_DATOS\_GENOMICOS\_ID.

Gráfico de dispersión

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

Figura 8: Datos 003\_DATOS\_GENOMICOS\_ID.

### COLUMNAS

|  |  |
| --- | --- |
| COLUMNA | DESCRIPCIÓN |
| GENOME ID | Identificador único del genoma en BV-BRC. |
| GENOME NAME | Nombre del genoma o cepa. |
| TAXON LINEAGE IDS | Identificadores numéricos de cada nivel taxonómico. |
| TAXON LINEAGE NAMES | Nombres jerárquicos de la clasificación taxonómica. |
| FAMILY | Familia taxonómica del organismo. |
| GENUS | Género al que pertenece el organismo. |
| SPECIES | Especie del organismo. |

Tabla 4: Variables archivo 003\_DATOS\_GENOMICOS\_ID.

### PROPÓSITO

El propósito de este *dataset* es relacionar las familias bacterianas y agruparlas.

### ARCHIVO: 004\_DATOS\_MEDICAMENTO\_ID.tsv

### DESCRIPCION

Este archivo contiene los antibióticos y las resistencias de las bacterias.

Este archivo se encuentra alojado en el repositorio:

<https://github.com/anaariza1119/PROYECTO_GRADO_MAESTRIA_DATOS_2025/tree/main/data/raw>

### ORIGEN

El origen de la base corresponde a la tabla **p3-get-genome-drugs** de la base BV\_BRC**,** el comando usado para su extracción es el siguiente:

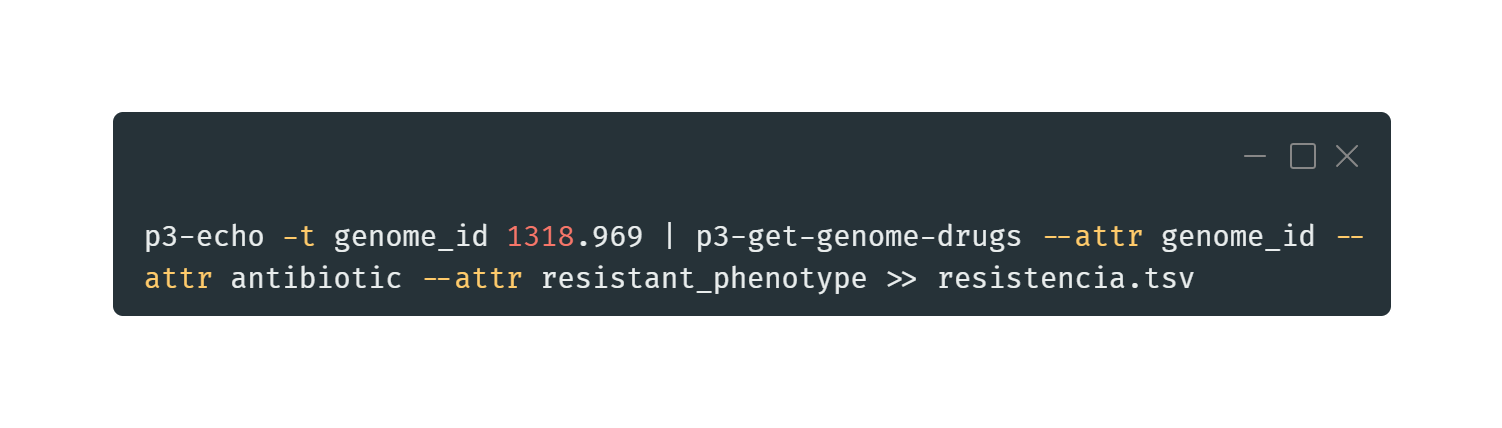


Figura 9: Comando 004\_DATOS\_MEDICAMENTO\_ID

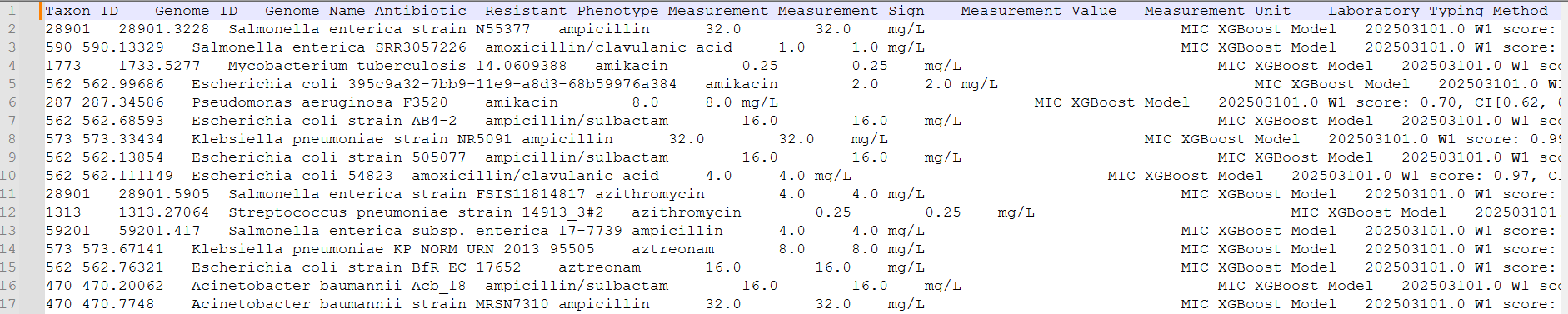
**

Figura 10: Datos 004\_DATOS\_MEDICAMENTO\_ID.

### COLUMNAS

|  |  |
| --- | --- |
| Columna | Descripción |
| Taxon ID | Identificador taxonómico del organismo. |
| Genome ID | Identificador único del genoma en BV-BRC. |
| Genome Name | Nombre del genoma o cepa. |
| Antibiotic | Antibiótico evaluado. |
| Resistant Phenotype | Resultado de resistencia o susceptibilidad. |
| Measurement | Tipo de medición realizada. |
| Measurement Sign | Signo que acompaña la medición (>, <, =). |
| Measurement Value | Valor numérico de la medición. |
| Measurement Unit | Unidad del valor medido (µg/mL, mm). |
| Laboratory Typing Method | Método de laboratorio usado. |
| Laboratory Typing Method Version | Versión del método de laboratorio. |
| Laboratory Typing Platform | Plataforma o equipo empleado. |
| Vendor | Proveedor del kit o método. |
| Testing Standard | Norma usada (CLSI, EUCAST, etc.). |
| Testing Standard Year | Año de la norma aplicada. |
| Computational Method | Método computacional de análisis. |
| Computational Method Version | Versión del método computacional. |
| Computational Method Performance | Desempeño del método computacional. |
| Evidence | Tipo de evidencia (experimental o computacional). |
| Source | Fuente del dato o base de origen. |

Tabla 5: Variables archivo 004\_DATOS\_MEDICAMENTO\_ID.

### PROPÓSITO

El propósito de este *dataset* es poder identificar los antibióticos que son efectivos contra cada bacteria para encontrar tendencias en sus características.

## **PREPARACIÓN Y LIMPIEZA DE DATOS**

La limpieza y preparación de los datos se realizaron utilizando Python (versión 3.10) y las librerías pandas, numpy y openpyxl, dentro de un entorno Anaconda.

Las principales tareas ejecutadas fueron:

### NORMALIZACIÓN DE COLUMNAS

Se estandarizan los nombres de columnas y el contenido textual para garantizar la compatibilidad entre las distintas fuentes de datos.

Se aplicó la función normalizar\_columnas(df) para:

* Eliminar espacios en blanco en los encabezados.
* Convertir todos los nombres a minúsculas.
* Reemplazar espacios por guiones bajos (\_).
* Eliminar caracteres especiales con expresiones regulares ([^a-z0-9\_]).



Figura 11: Código normalización columnas.

Posteriormente se ejecutó la función limpiar\_textos\_y\_nulos(df) para normalizar el contenido de cada celda:

* Remover espacios iniciales/finales.
* Convertir a minúsculas.
* Reemplazar valores vacíos, “NA”, “N/A” o guiones por NaN.
* Sustituir todos los valores nulos (NaN) por 0, tanto en variables numéricas como de texto.
* Eliminar valores duplicados.
* En el caso particular de la fuente 001\_DATOS\_MUESTRAS\_BACTERIANAS.xlsx, los valores negativos fueron convertidos a cero.  
  Esta decisión se fundamenta en que las variables presentes en este conjunto de datos representan magnitudes biológicas o experimentales (por ejemplo, conteos de bacterias, concentraciones o identificadores numéricos), las cuales no pueden asumir valores negativos en un contexto real.
* Por tanto, cualquier valor negativo identificado se considera un error de registro, digitación o transformación durante la captura de los datos.  
  Sustituirlos por cero garantiza la coherencia biológica de la información y evita distorsiones en los análisis estadísticos posteriores, ya que el valor cero refleja de forma más adecuada la ausencia o no detección de un valor medible, en lugar de representar una magnitud inválida.



Figura 12: Código normalización celdas.

En la siguiente figura se observa el resultado de la normalización de columnas y celdas aplicada a las cinco fuentes de datos (001, 002, 003, 004).

En el encabezado de cada *DataFrame* se evidencia la eliminación de espacios y caracteres especiales, la conversión a minúsculas y la sustitución de espacios por guiones bajos, esta estandarización garantiza que todas las tablas mantengan una estructura coherente y compatible para los procesos de integración posteriores.

Además, durante la limpieza del contenido se reemplazaron los valores nulos y los campos vacíos por **0**, lo que evita errores en los cruces o análisis numéricos.

Interfaz de usuario gráfica, Texto

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

Figura 13: Resultado estabilización columnas y celdas.

También se aplica la función limpiar\_textos\_y\_nulos(), para realizar la depuración de duplicados la cual permitió reducir significativamente el tamaño de las fuentes de datos, eliminando registros repetidos que podían generar inconsistencias en los cruces.

Por ejemplo, el archivo **002\_DATOS\_ID\_BACTERIANOS.tsv** pasó de **1.302.275 registros iniciales** a **543.716 registros únicos**, lo que representa una reducción del **58%**, según los logs de ejecución.

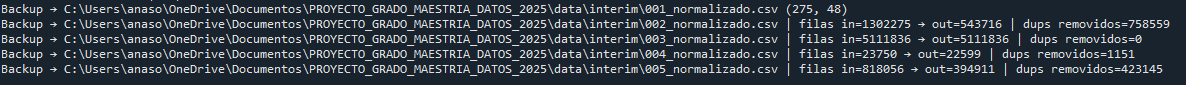


Figura 14: Log eliminar duplicados.

### ESTANDARIZACIÓN DE NOMBRES CIENTÍFICOS

La estandarización de los nombres científicos constituyó una de las etapas más importantes dentro del proceso de preparación y limpieza de los datos, ya que de ella dependía la correcta vinculación entre los registros bacterianos del archivo 001 y los identificadores genómicos del archivo 002.

En las bases de datos biológicas, es común encontrar variaciones en la escritura de los nombres taxonómicos debido a diferencias en las fuentes, errores de digitación o convenciones propias de cada laboratorio. Ejemplos frecuentes incluyen el uso de abreviaturas *(sp., spp., strain),* códigos de colección *(ATCC, DSM, NCTC),* tildes, mayúsculas o corchetes para indicar reclasificaciones. Estas inconsistencias pueden provocar que un mismo organismo sea tratado como diferentes entidades al realizar cruces o análisis comparativos, generando falsos negativos y pérdida de información biológicamente relevante [27],[28],[29].

Para evitarlo, se desarrolló la función limpiar\_nombre\_cientifico(), la cual normaliza todos los nombres bacterianos al formato “Género especie”, siguiendo las reglas del sistema binomial de nomenclatura establecido por *Linnaeus* [30]. Este formato asegura que:

* El género se escriba con inicial mayúscula.
* La especie se escriba en minúscula.
* Se eliminen tildes, corchetes, paréntesis y cualquier caracter especial.
* Se supriman abreviaturas taxonómicas no válidas como *sp., spp., strain, ATCC, DSM,* entre otras.

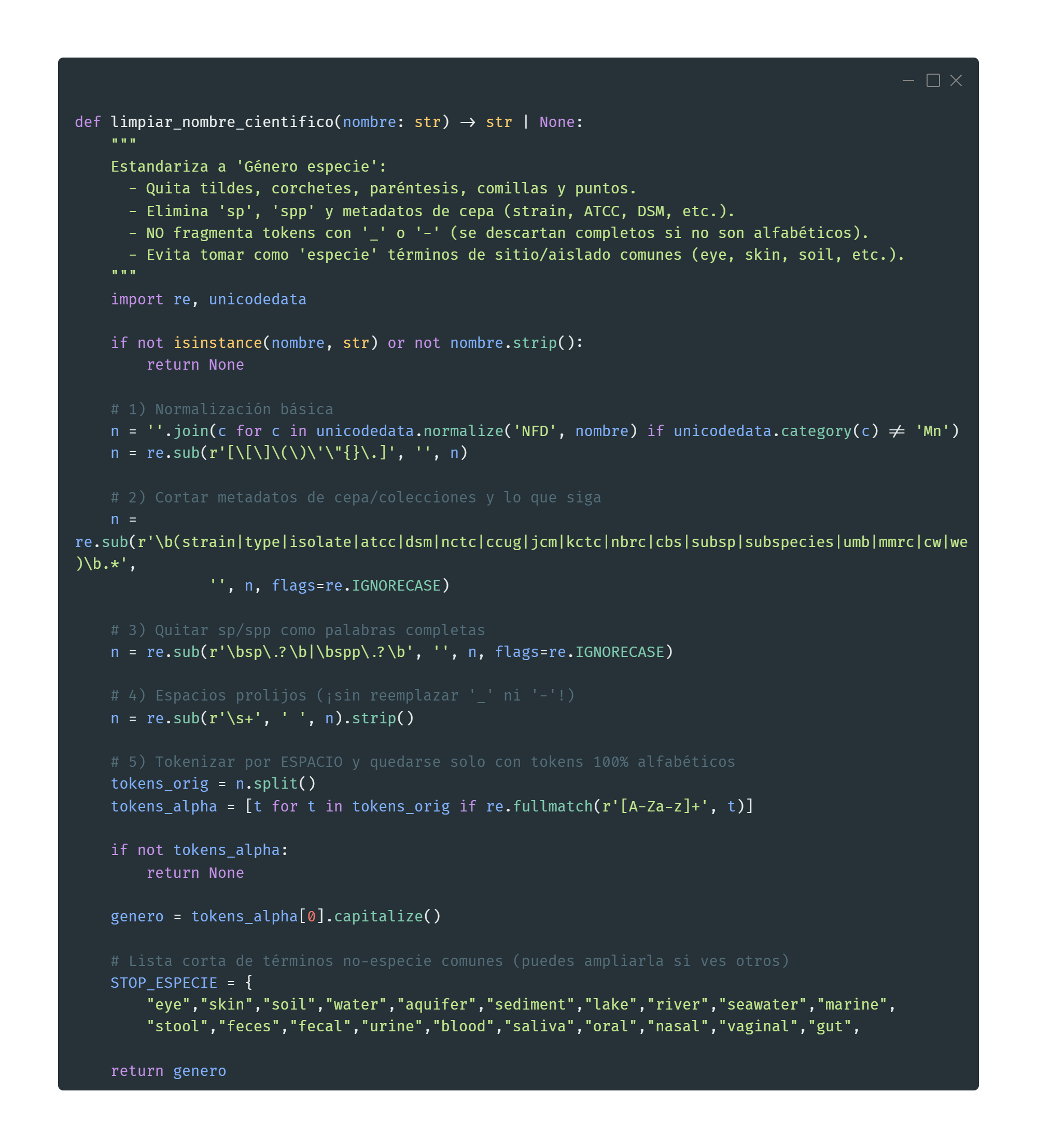


Figura 15: Código limpiar nombre científico.

El proceso permitió que todas las observaciones siguieran un estándar taxonómico uniforme, indispensable para la correcta identificación y trazabilidad entre las distintas fuentes de información [31].

### EJEMPLOS DEL PROCESO DE ESTANDARIZACIÓN

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| NOMBRE ORIGINAL | NOMBRE ESTANDARIZADO | DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO APLICADO |
| [Clostridium] innocuum | **Clostridium innocuum** | Eliminación de corchetes y mayúscula inicial en género. |
| Clostridium sp. | **Clostridium** | Eliminación de abreviatura *sp.* (especie no determinada). |
| Bacillus subtilis strain 168 | **Bacillus subtilis** | Remoción de “strain 168”. |
| Actinomyces sp . | **Actinomyces** | Supresión de punto y espacio adicional. |
| Lactobacillus spp. | **Lactobacillus** | Eliminación de *spp.* (múltiples especies). |
| Escherichia coli ATCC 25922 | **Escherichia coli** | Limpieza de código de colección. |
| Microcella sp. | **Microcella** | Abreviatura *sp.* eliminada. |

Tabla 6: Ejemplos del proceso de estandarización.

Tras la ejecución del proceso, se verificó la ausencia de sufijos como *sp.* o *spp.* en los campos normalizados, confirmando que todos los registros bacterianos quedaron correctamente estandarizados. Este control se realizó mediante expresiones regulares, obteniéndose 0 ocurrencias de dichos términos, lo que evidencia la eficacia del proceso de limpieza.

Interfaz de usuario gráfica

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

Figura 16: Resultado estandarizar nombre científico.

## **INTEGRACIÓN DE DATOS**

Desarrollar un conjunto de datos de entrenamiento compuesto por bacterias bucales y sus respectivos marcadores genómicos de patogenicidad y resistencia.

Las principales tareas ejecutadas fueron:

### CONVERSIÓN DE TIPO DE DATOS

La función \_ensure\_str() convierte columnas específicas a tipo *string* para evitar errores de comparación durante las uniones (*merge*).



Figura 17: Comando conversión de tipo de datos

### GRÁFICOS DE COINCIDENCIAS

La función pie\_match\_vs\_nomatch() calcula el número y porcentaje de coincidencias y no coincidencias entre dos conjuntos de datos y genera un gráfico tipo torta que representa esa proporción.

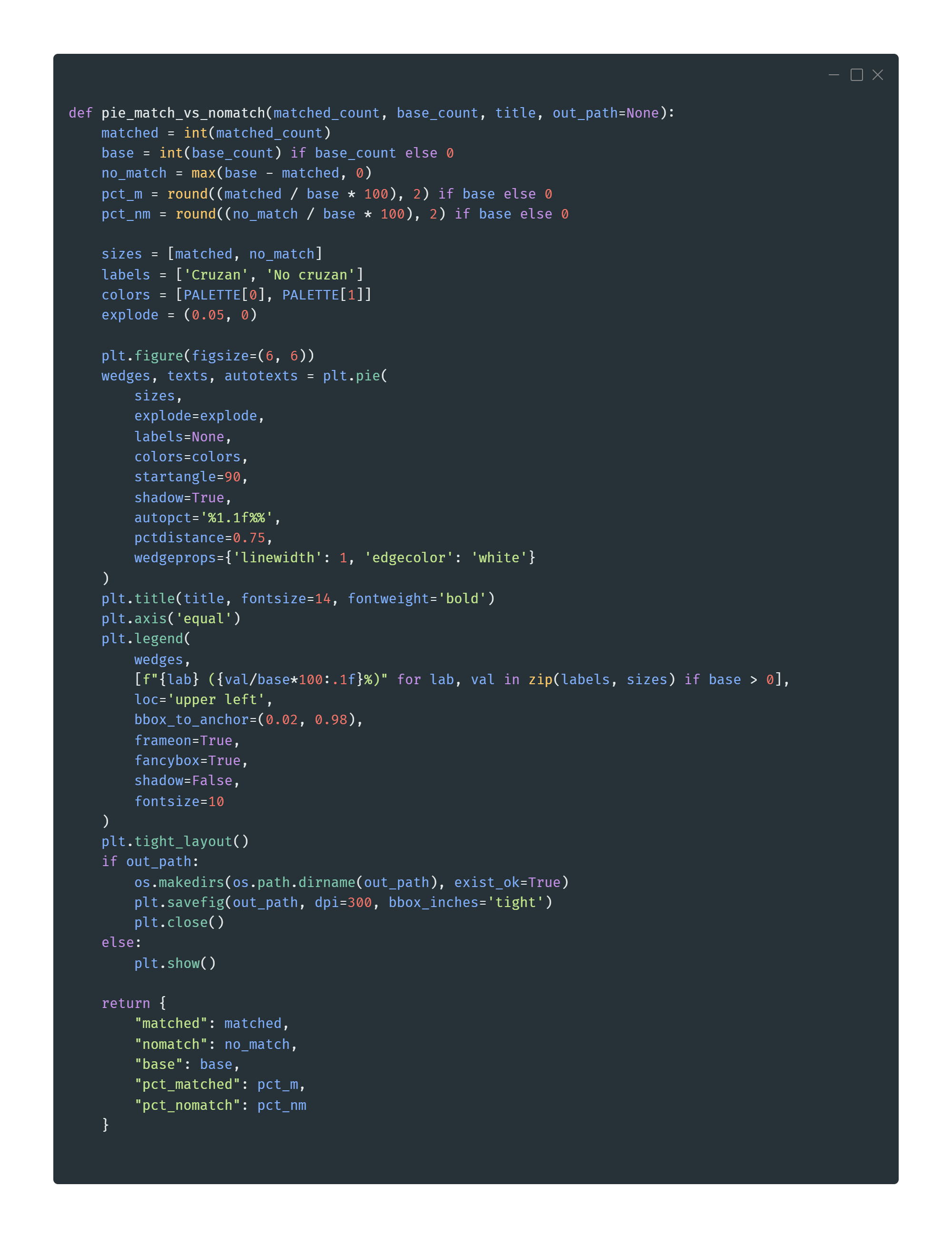


Figura 18:Comando gráficos de coincidencias

### EXPORTACIÓN DE REPORTES DE UNIÓN

La función export\_join\_reports() realiza las uniones entre tablas, identifica los registros coincidentes y no coincidentes, guarda los resultados en archivos .csv y genera el gráfico correspondiente.

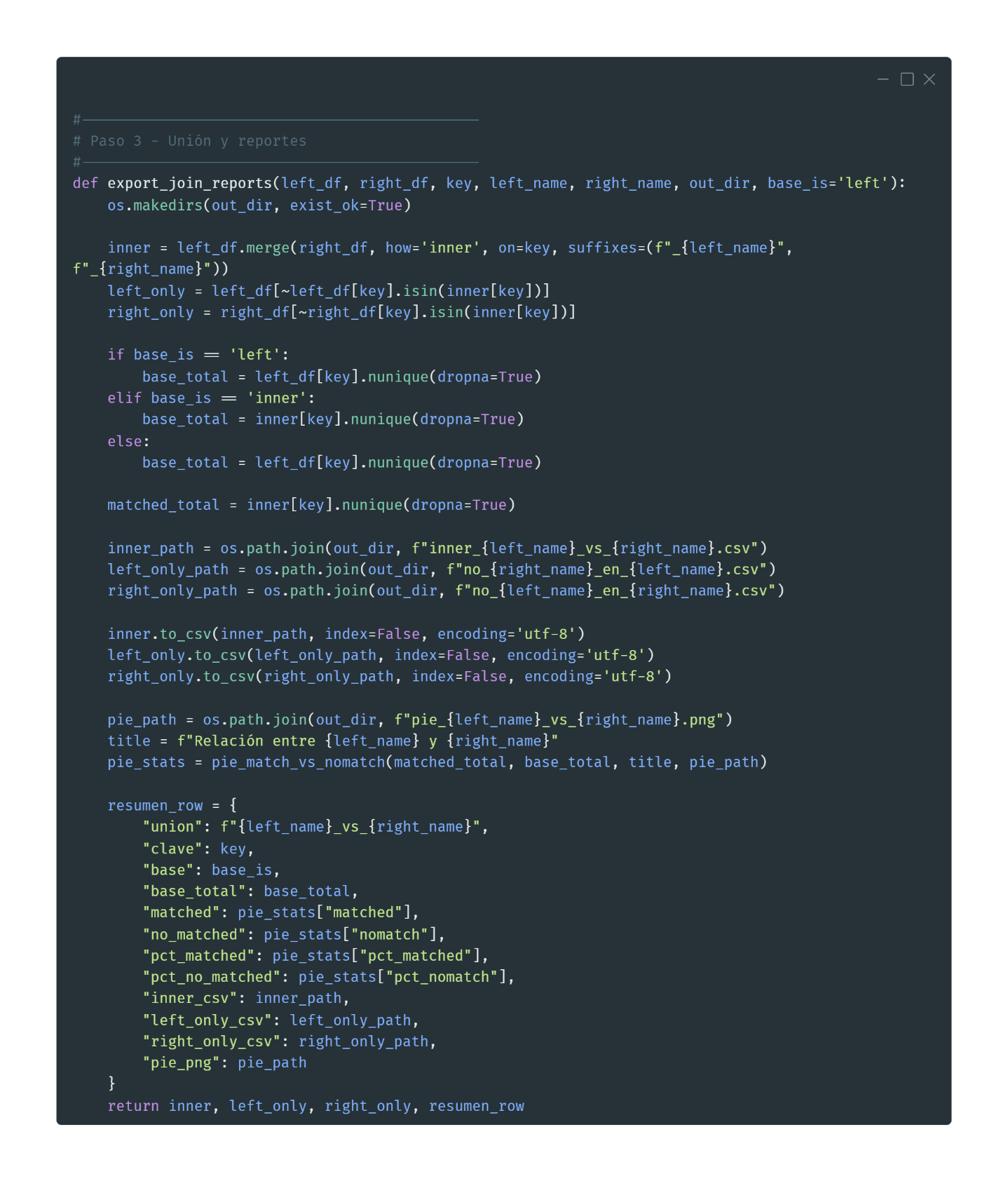


Figura 19: Comando exportación de reportes de unión

### INTEGRACIONES PROGRESIVAS

Se realizan tres integraciones consecutivas: (a) entre 001 y 002 por el campo *nombre\_normalizado*, (b) entre la unión previa y 003 por *genome\_id*, y (c) entre la unión resultante y 004 por el mismo campo.

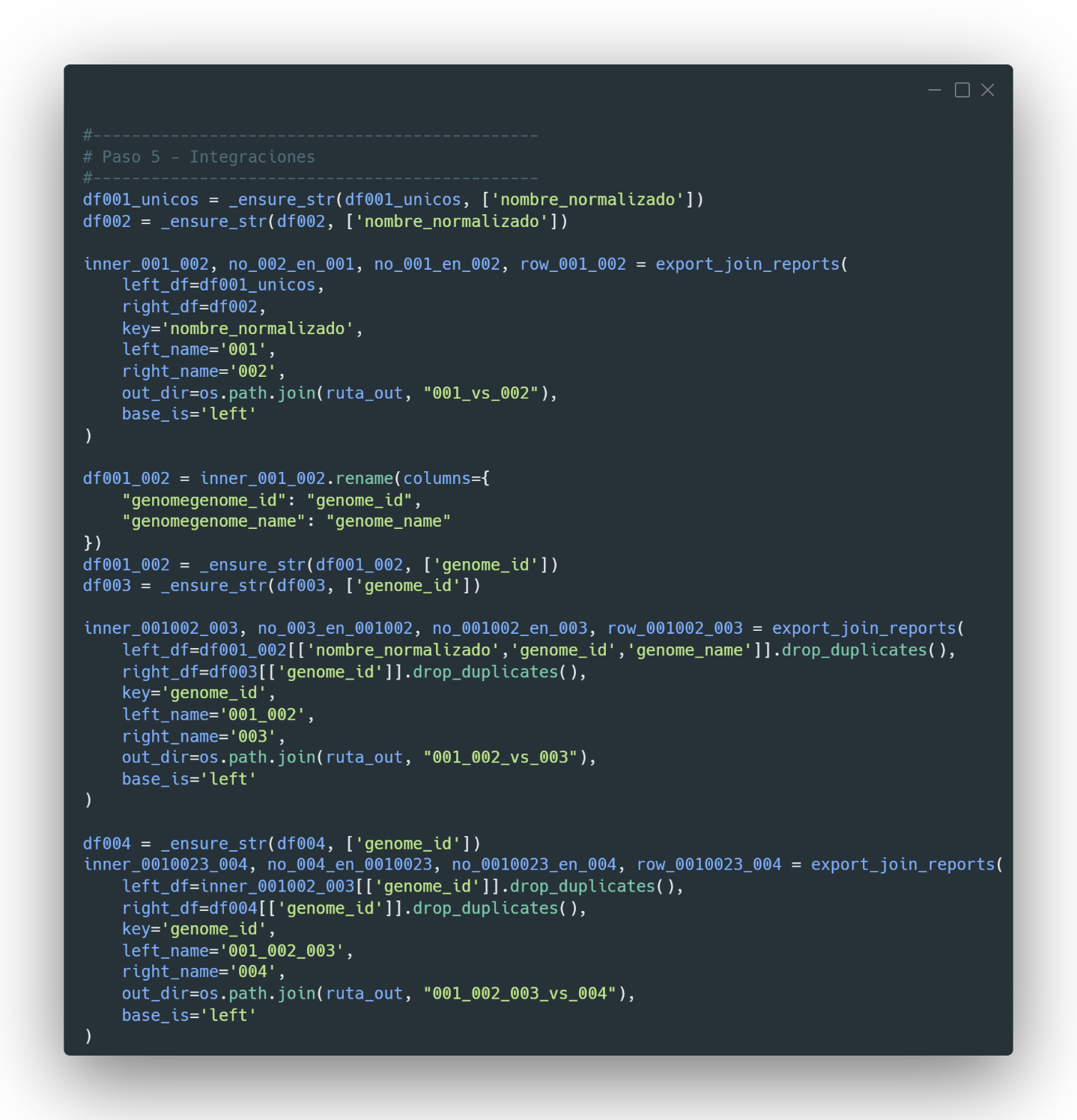


Figura 20:Comando integraciones progresivas.

### RESUMEN GENERAL DE INTEGRACIONES

Los resultados de cada integración se resumen en un archivo *(resumen\_integracion.csv)* que contiene los totales de registros base, coincidencias, porcentajes y rutas de salida generadas.

Interfaz de usuario gráfica, Texto

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

Figura 21:Comando resumen general de integraciones.

### RESUMEN IMPRESO DE RESULTADOS

Se imprime en consola el resumen final de las tres integraciones con sus respectivos totales, porcentajes y nombres de archivos exportados.

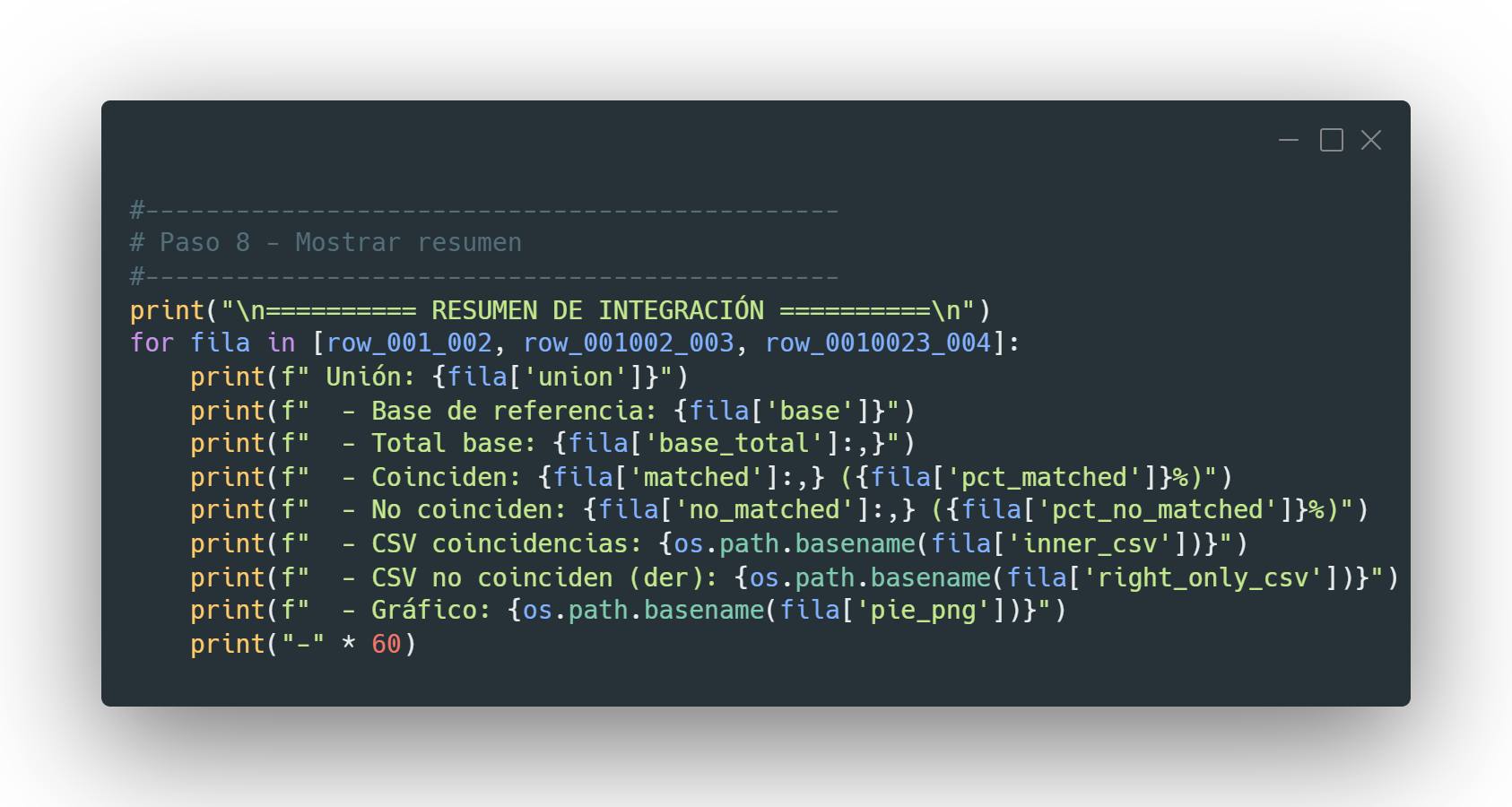


Figura 22:Comando resumen impreso de resultados.

### RESULTADOS DE LA INTEGRACIÓN

El análisis de integración de las bases de datos **001, 002, 003 y 004** permitió evaluar el grado de coincidencia entre las distintas fuentes de información. En la primera comparación (**001\_vs\_002**) se alcanzó una concordancia del **78,85%**, lo que evidencia una relación inicial consistente entre ambas. Con la incorporación de la base **003**, la coincidencia aumentó a **90,62%**, indicando una mejora en la homogeneidad y compatibilidad de los registros. Sin embargo, al añadir la base **004**, el nivel de concordancia descendió a **82,99%**, posiblemente debido a la falta de estudios clínicos, en la base genómica inicial. En conjunto, estos resultados confirman una integración globalmente estable y confiable, para el entrenamiento del modelo de datos, destacando la preservación de **23** bacterias, **109.831** *Genome\_id* y más de **4** millones de registros asociados a las resistencias antibióticas.

Estas figuras se encuentran alojadas en el repositorio:

<https://github.com/anaariza1119/PROYECTO_GRADO_MAESTRIA_DATOS_2025/tree/main/reports/figures>

**Gráficos por cada cruce:**

Gráfico, Gráfico circular

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

Gráfico, Gráfico circular

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.Gráfico, Gráfico circular

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

Figura 23:Graficos pie\_001\_vs\_002\_vs\_003\_vs\_004.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| RELACION | TOTAL BASE | COINCIDEN | % COINCIDEN | NO COINCIDEN | % NO COINCIDEN |
| 001\_vs\_002 | 260 | 205 | 78.85% | 55 | 21.15% |
| 001\_002\_vs\_003 | 146,034 | 132,339 | 90.62% | 13,695 | 9.38% |
| 001\_002\_003\_vs\_004 | 132,339 | 109,831 | 82.99% | 22,508 | 17.01% |

Tabla 7: Resultado integración Objetivo 1.

Durante la integración se realizaron tres uniones progresivas:

Diagrama, Escala de tiempo

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

Figura 24:Diagrama relación de resultados

1. Entre los archivos 001 y 002, el 78.85 % de las especies (205 de 260) presentaron coincidencias por el campo nombre\_normalizado.

2. En la segunda integración, al incorporar el archivo 003, se mantuvieron 132,339 registros coincidentes sobre un total de 146,034, equivalentes al 90.62 %.

3. En la última unión, con el archivo 004, se obtuvieron 109,831 coincidencias de 132,339 registros, lo que corresponde al 82.99 %.

El número de especies únicas se redujo de 260 iniciales a 23 después de las integraciones, como resultado de la eliminación de registros duplicados o sin correspondencia entre tablas.

Como resultado del proceso de integración y comparación entre las distintas bases de datos, se generaron los siguientes archivos, los cuales recopilan la información obtenida en cada cruce.

Estos archivos se encuentran disponibles en el repositorio del proyecto, en la ruta:

[**https://github.com/anaariza1119/PROYECTO\_GRADO\_MAESTRIA\_DATOS\_2025/tree/main/data/processed**](https://github.com/anaariza1119/PROYECTO_GRADO_MAESTRIA_DATOS_2025/tree/main/data/processed)

Los archivos generados son los siguientes:

* **Inner\_001\_vs\_002.csv:** Contiene los registros coincidentes entre las bases 001 y 002.
* **Inner\_001\_002\_vs\_003.csv:** Consolida las coincidencias resultantes de la unión entre las bases 001, 002 y 003.
* **Inner\_001\_002\_003\_vs\_004.csv:** Integra la información de las cuatro bases de datos, mostrando las coincidencias globales.
* **No\_001\_en\_002.csv:** Agrupa los registros presentes en la base 001 que no se encontraron en la base 002.
* **No\_001\_002\_en\_003.csv:** Identifica los registros de las bases 001 y 002 que no aparecen en la base 003.
* **No\_001\_002\_003\_en\_004.csv:** Muestra los registros existentes en las tres primeras bases que no están presentes en la base 004.

# **ANÁLISIS EXPLORATORIO DE MUESTRAS CLÍNICAS.**

## **OBJETIVO DEL CAPITULO**

El objetivo de este capítulo es realizar un análisis exploratorio integral de las muestras clínicas obtenidas en el estudio, con el fin de identificar patrones de abundancia, distribución y variabilidad microbiana entre distintos tipos de muestras (placa control, placa de pacientes, saliva de controles, saliva de pacientes y tejido tumoral). A partir de los datos previamente normalizados, se implementaron procedimientos estadísticos y visuales que permiten caracterizar la composición bacteriana global, determinar las especies dominantes en cada grupo y explorar posibles similitudes o diferencias entre las condiciones clínicas analizadas.

### DESCRIPCIÓN

En esta fase mediante el uso de herramientas de análisis en Python (principalmente pandas, seaborn y matplotlib), se generaron resúmenes cuantitativos y gráficos comparativos que describen la distribución de abundancias relativas, la variabilidad intra e intergrupal y la identificación de bacterias potencialmente asociadas con muestras tumorales.

Este proceso incluye la normalización de proporciones, la visualización de las 30 bacterias más representativas mediante mapas de calor, la determinación de los 10 taxones más abundantes por tipo de muestra y la evaluación de la distribución global mediante diagramas de caja (boxplots).

Asimismo, se efectuó una comparación cruzada entre los perfiles tumorales y los de otros grupos, con el fin de detectar bacterias comunes y aquellas exclusivas de los tejidos tumorales, aportando así una primera aproximación exploratoria al comportamiento diferencial del microbioma clínico.

En conjunto, este análisis constituye una fase descriptiva y comparativa preliminar, fundamental para orientar los siguientes capítulos enfocados en la validación estructural y el estudio taxonómico y de resistencia antimicrobiana.

### AGRUPACIÓN DE MUESTRAS.

El código desarrollado realiza un análisis de las muestras clínicas mediante los grupos de muestras (placa y saliva de controles y pacientes, además de tejido tumoral) a partir de los nombres de las columnas. Posteriormente, se calcula la abundancia total y relativa de cada bacteria en los distintos grupos, generando un resumen comparativo.

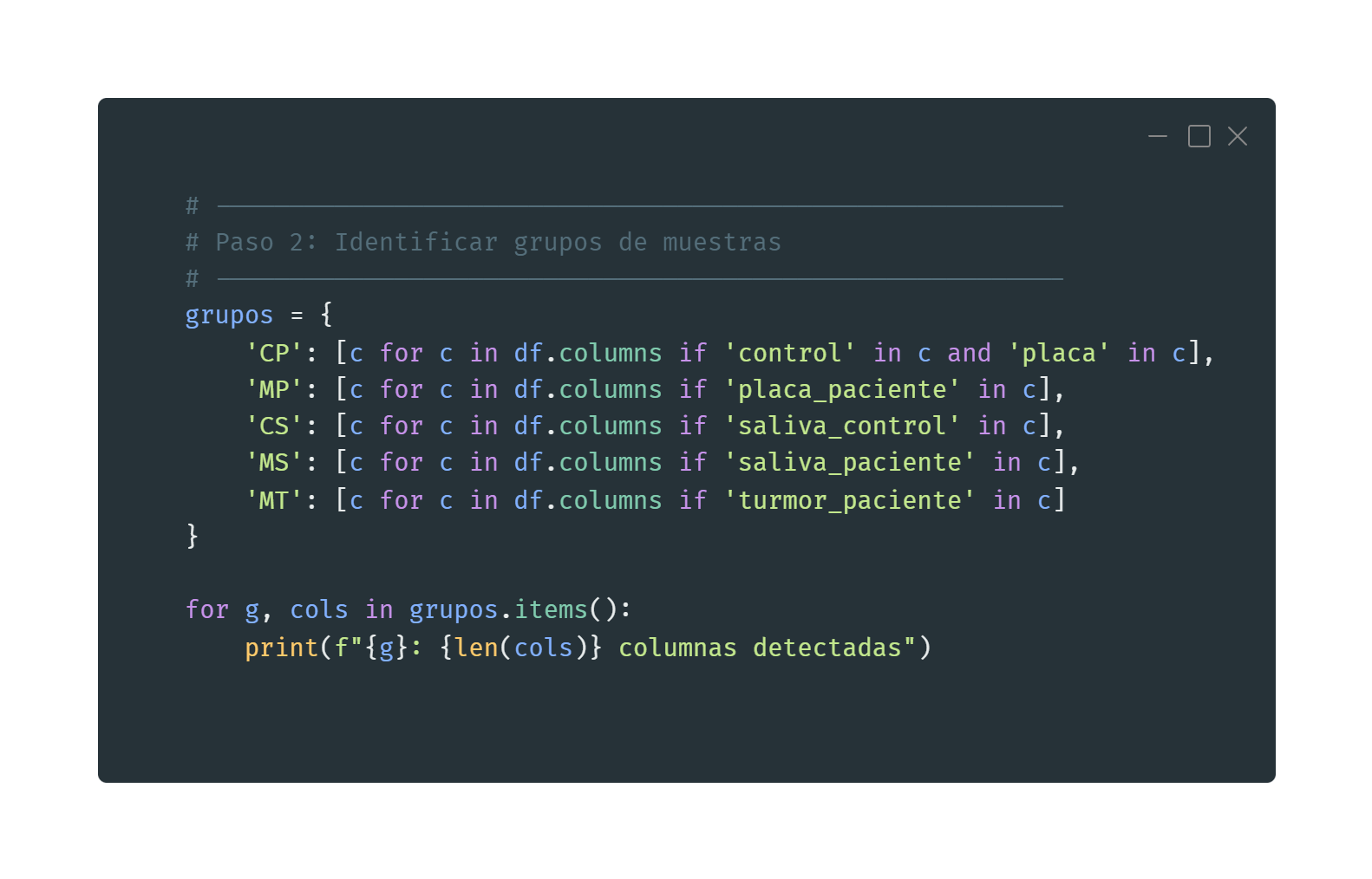


Figura 25:Comando Identificar Grupos.

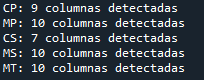


Figura 26:Resultado Identificar Grupos

### ABUNDANCIA POR GRUPO.

En este paso se elabora un resumen de abundancia por grupo, sumando los valores de cada tipo de muestra para obtener la distribución total de bacterias. Luego, se aplica una normalización proporcional que convierte los valores absolutos en abundancias relativas, permitiendo comparar la composición microbiana entre los distintos grupos clínicos.



Figura 27:Comando Abundancia por Grupos.

El mapa de calor muestra la distribución de abundancia relativa de las bacterias detectadas en los diferentes tipos de muestras (CP, MP, CS, MS y MT). Se observan perfiles microbianos diferenciados entre grupos, con una mayor representación de géneros como *Streptococcus*, Prevotella y *Capnocytophaga* en las muestras de pacientes, especialmente en tejido tumoral, lo que sugiere una posible asociación entre estas bacterias y las condiciones patológicas analizadas.

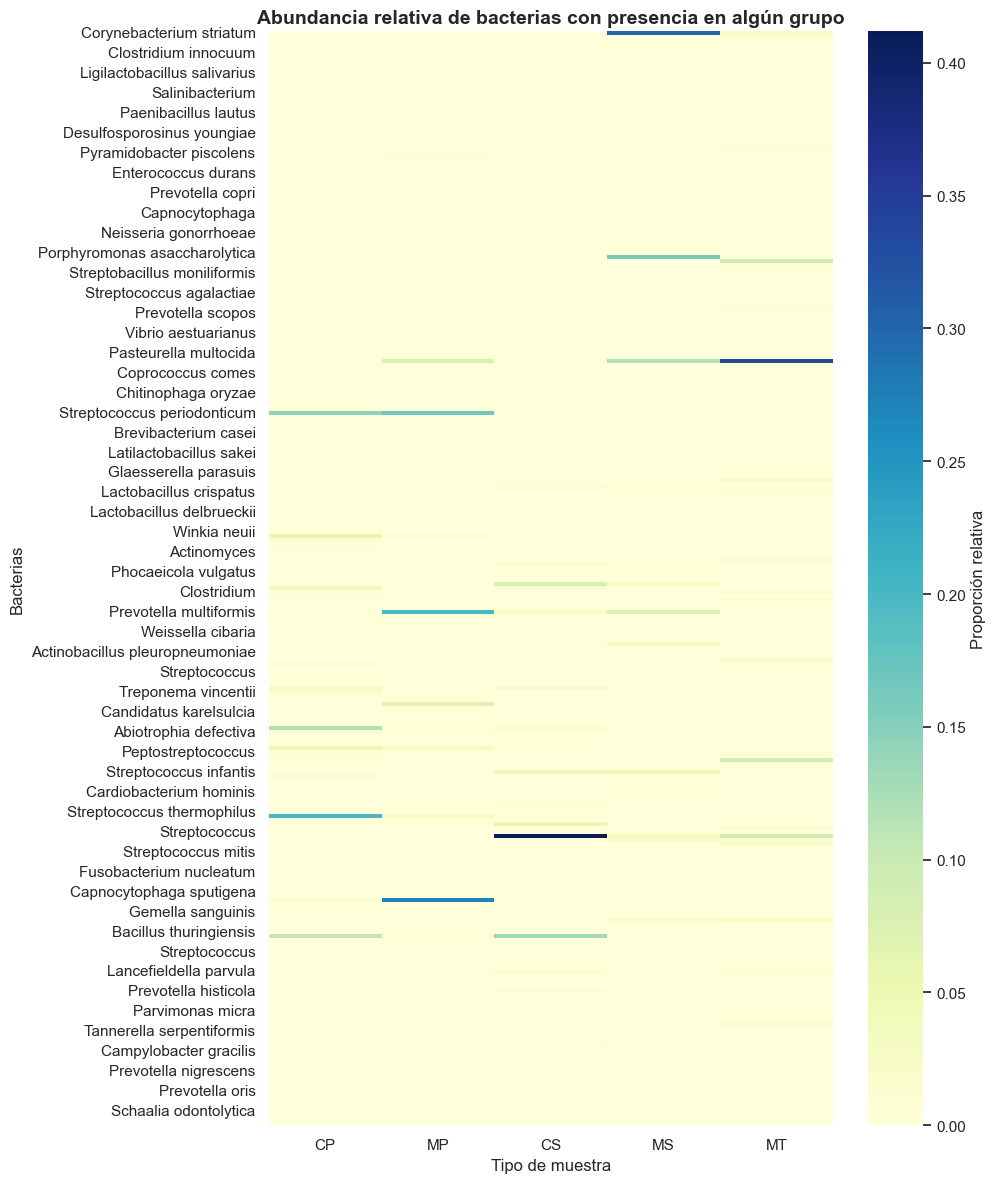


Figura 28:Grafico Abundancia 30 bacterias.

### GRÁFICOS DE BARRAS DE ABUNDANCIA

El código identifica las bacterias más abundantes en los diferentes tejidos y las compara con otros grupos, determinando cuáles son comunes y cuáles son exclusivas o dominantes en cada muestra, con el fin de resaltar posibles asociaciones microbianas específicas del tejido.



Figura 29:Código de gráficos de barras.

**Gráfico de barras top 10 de bacterias con mayor abundancia en las muestras de tejido tumoral (MT):**

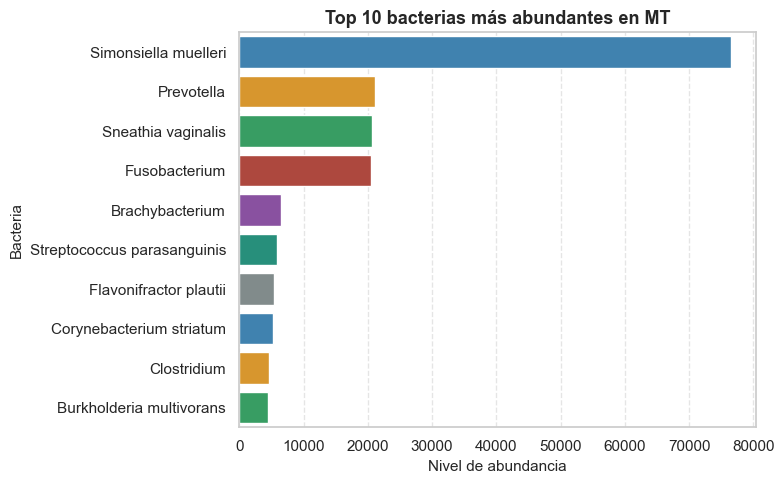


Figura 30:Grafica bacterias más abundantes (MT).

Se observa que *Simonsiella* *muelleri* muestra una dominancia marcada, superando ampliamente a las demás especies. En niveles intermedios destacan *Prevotella*, *Sneathia* *vaginalis* y *Fusobacterium*, todas ellas previamente asociadas con procesos inflamatorios y disbiosis en tejidos orales. Las demás bacterias, aunque menos abundantes, contribuyen al perfil microbiano característico del tejido tumoral.

**Gráfico de barras** **diez bacterias más abundantes en las muestras de saliva de pacientes (MS)**.

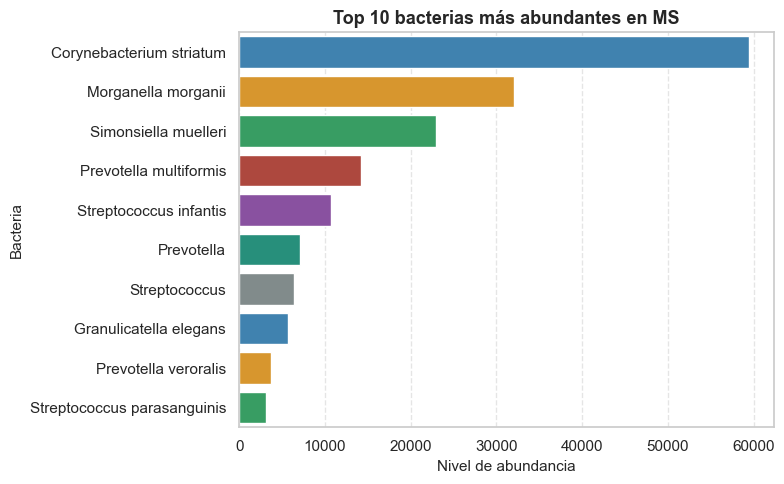
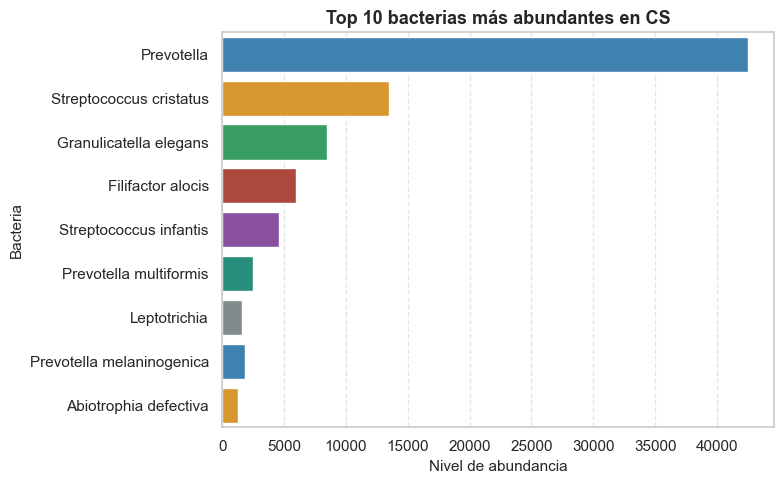


Figura 31:Grafica bacterias más abundantes (MS).

Se observa un claro predominio de *Corynebacterium striatum* y *Morganella morganii*, seguidas por *Simonsiella muelleri* y *Prevotella multiformis*. Estas especies destacan por su alta prevalencia en ambientes orales alterados y su posible implicación en procesos infecciosos o inflamatorios. La presencia de géneros como *Streptococcus* y *Prevotella* evidencia una comunidad microbiana mixta, con coexistencia de bacterias comensales y oportunistas características de las condiciones patológicas analizadas.

**Gráfico de barras** **diez bacterias más abundantes en las muestras de saliva de pacientes (MS)**.



El gráfico muestra las bacterias más abundantes en saliva control (CS), destacando el predominio de *Prevotella*, seguida de *Streptococcus* *cristatus* y *Granulicatella* *elegans*, lo que refleja un perfil microbiano típico de microbiota oral saludable.

### COMPARACIÓN DE MUESTRAS

El código compara las bacterias más abundantes en tejido tumoral (MT) con las de otros grupos. Selecciona las 15 especies más representativas de cada conjunto, identifica las bacterias compartidas y las exclusivas del tumor, y luego imprime ambos listados para resaltar posibles diferencias microbianas asociadas al tejido tumoral.

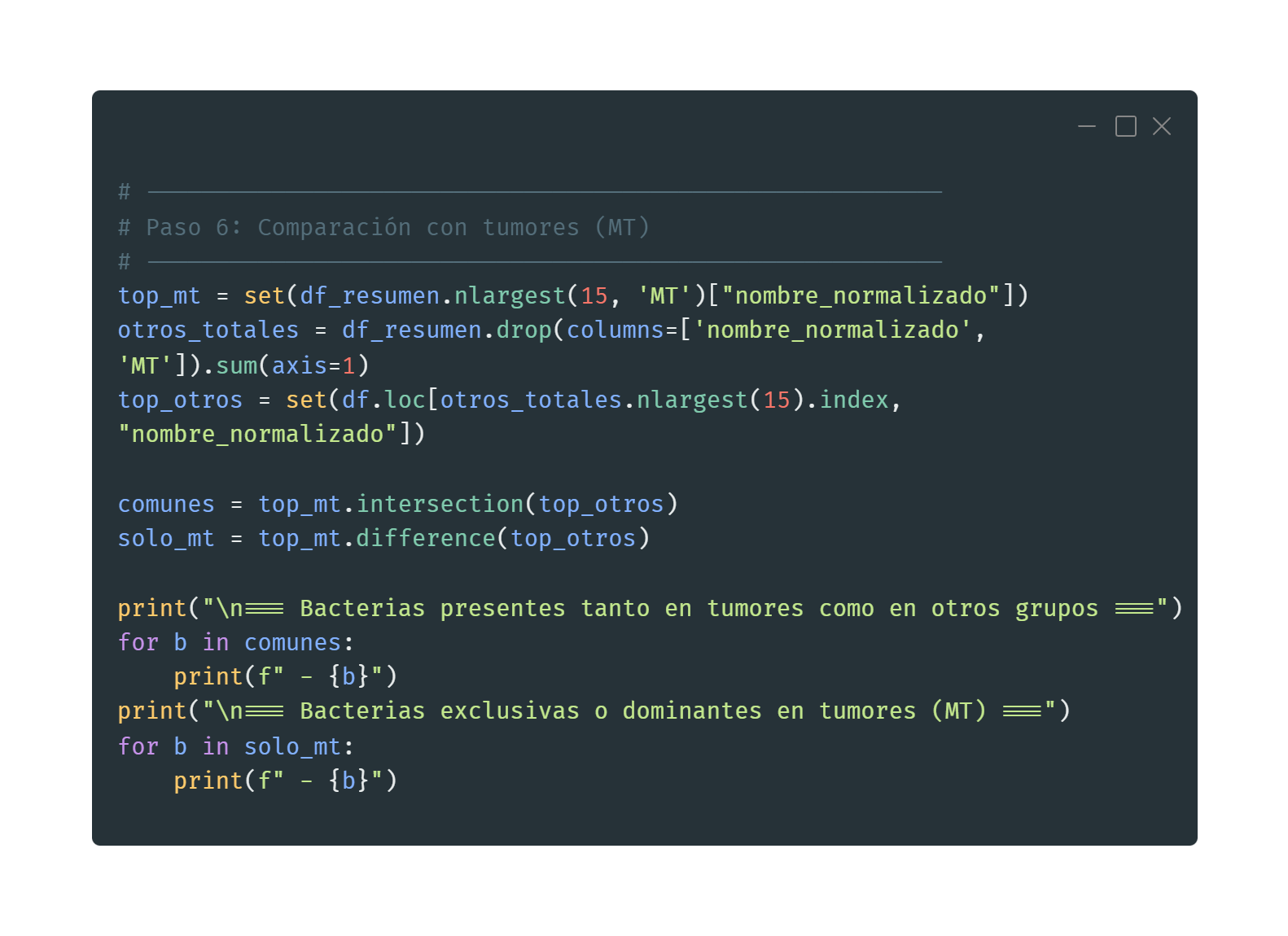


Figura 32:Código comparación con tumores.

**Bacterias presentes tanto en tumores como en otros grupos**

* Prevotella
* Corynebacterium striatum
* Simonsiella muelleri

**Bacterias exclusivas o dominantes en tumores (MT)**

* Streptococcus parasanguinis
* Prevotella veroralis
* Sneathia vaginalis
* Leptotrichia trevisanii
* Brachybacterium
* Clostridium
* Burkholderia multivorans
* Lancefieldella párvula
* Fusobacterium
* Brachybacterium huguangmaarense
* Flavonifractor plautii

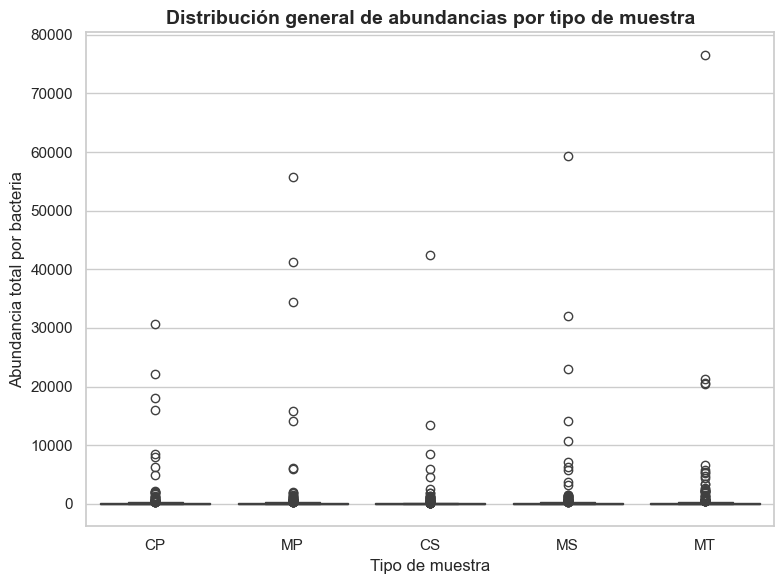


Figura 33:Grafico distribución general por tipo.

El gráfico presenta la distribución de la abundancia total por bacteria en diferentes tipos de muestras (CP, MP, CS, MS, MT).

En el eje vertical se muestra la abundancia total, mientras que en el eje horizontal se encuentran los diferentes tipos de muestras. Los puntos representan las mediciones individuales de abundancia bacteriana para cada tipo de muestra, y la dispersión de estos puntos indica la variabilidad dentro de cada grupo.

Se observa una concentración de los puntos cercanos a la base del gráfico, lo que sugiere que la mayoría de las muestras tienen abundancias bacterianas bajas.

Sin embargo, también se identifican algunos puntos dispersos a alturas mucho mayores, lo que indica que existen muestras con abundancias significativamente altas. Este patrón refleja la heterogeneidad de la abundancia bacteriana entre los tipos de muestra analizados.

# **ANÁLISIS EXPLORATORIO TAXONÓMICO Y DE RESISTENCIA**

## **OBJETIVO DEL CAPÍTULO**

Analizar la relación entre las características fenotípicas (*family, genus, species*) de las bacterias del microbioma bucal y sus perfiles de resistencia antibiótica, utilizando métodos de minería de datos y aprendizaje supervisado, con el fin de identificar patrones fenotípicos asociados a la resistencia y validar su potencial como marcadores predictivos.

### DESCRIPCIÓN

El análisis se centró en evaluar la relación entre las características fenotípicas de las bacterias del microbioma bucal específicamente los niveles taxonómicos de familia, género y especie y sus perfiles de resistencia antibiótica. Para ello, se integraron las bases de datos fenotípicas y de resistencia mediante la llave *genome\_id*, lo que permitió vincular cada organismo con su correspondiente fenotipo de resistencia. Posteriormente, se desarrolló un análisis bivariado que examinó la asociación entre cada nivel taxonómico y la variable *resistant\_phenotype*, empleando tanto exploración visual mediante gráficos de distribución como validación estadística utilizando pruebas de Chi-cuadrado. Este enfoque permitió identificar patrones fenotípicos asociados a la resistencia antibiótica y evaluar su potencial como marcadores predictivos, estableciendo la base analítica necesaria para la posterior implementación de modelos supervisados.

Este análisis permitió identificar tendencias diferenciales de resistencia en cada nivel taxonómico, justificando la construcción de un modelo supervisado capaz de evaluar su valor predictivo

**Dimensiones del dataset integrado:**

* Fenotipos: 1,186,797 registros
* Resistencias: 12,519,617 registros

**Distribución del nivel de resistencia:**

* BAJO: 10,540,706
* ALTO: 1,960,305
* MEDIO: 18,606

### ANÁLISIS BIVARIADO

### 8.1.2.1 FAMILIA VS RESISTENCIAS:

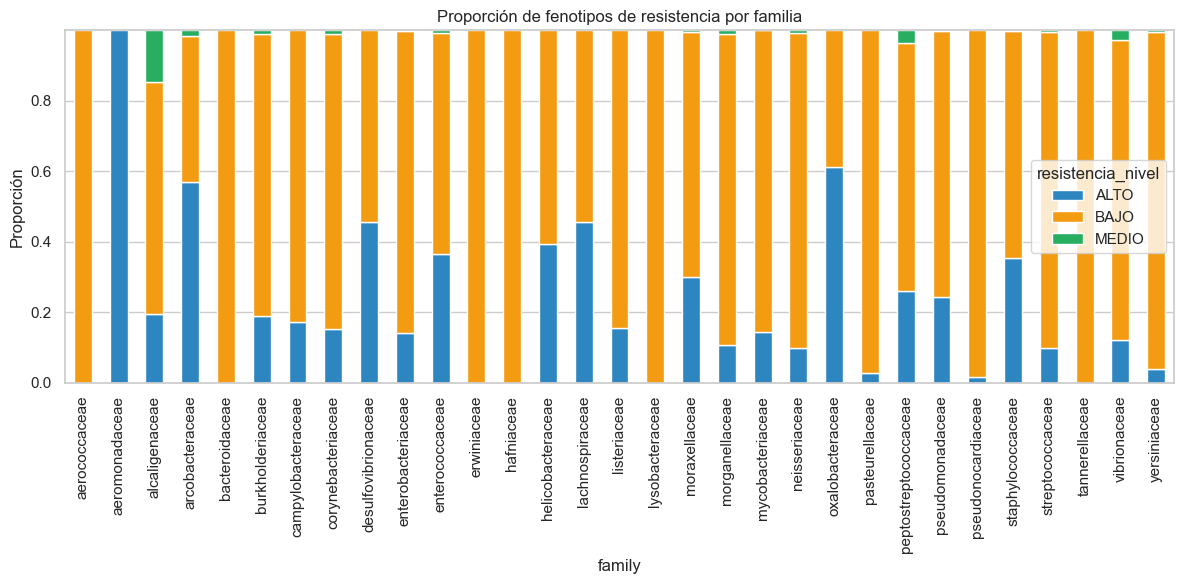


Figura 34:Grafica Familia Vs Resistencias.

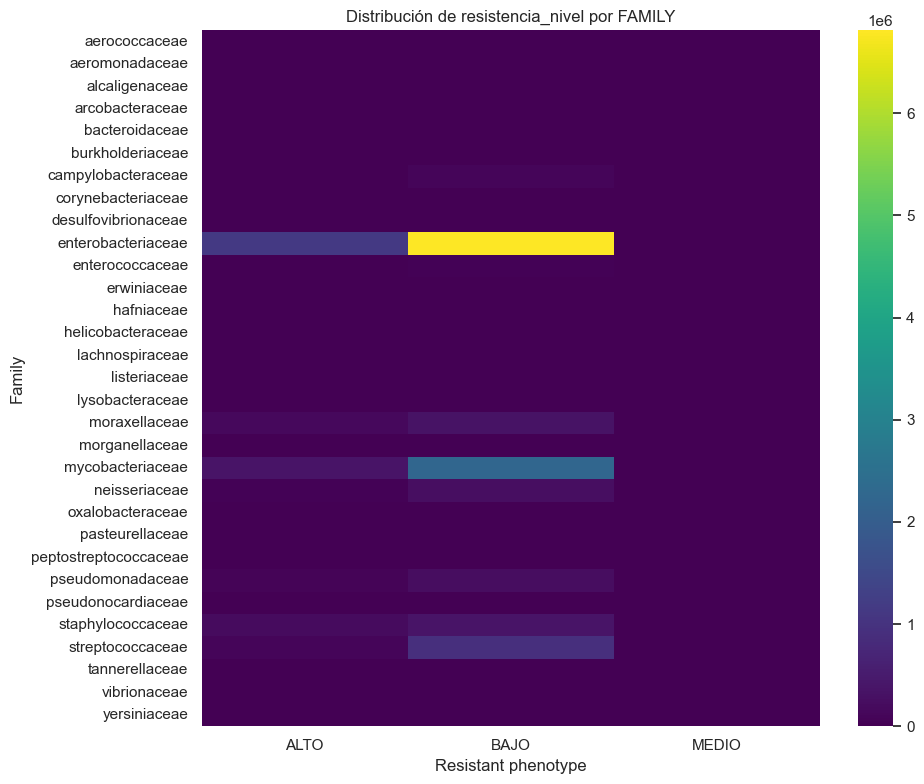


Figura 35:Mapa calor Familia Vs Resistencias.

Se analizaron las proporciones de los niveles de resistencia (ALTO, MEDIO, BAJO) dentro de cada familia. Aunque la mayoría presenta predominio del nivel BAJO, algunas muestran proporciones significativamente mayores de resistencia ALTA, indicando patrones fenotípicos no homogéneos. Estas diferencias sugieren que la variabilidad en resistencia puede estar fuertemente influenciada por características compartidas a nivel de familia.

### 8.1.2.2 GENERO VS RESISTENCIAS:

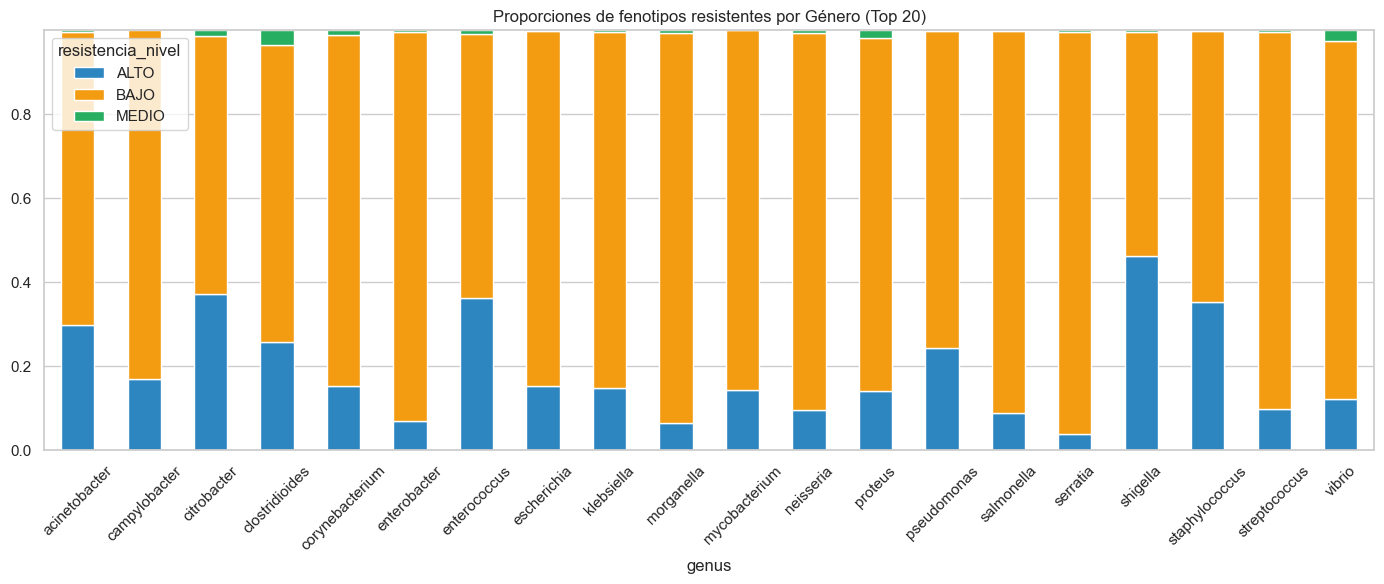


Figura 36:Grafica Genero Vs Resistencias.

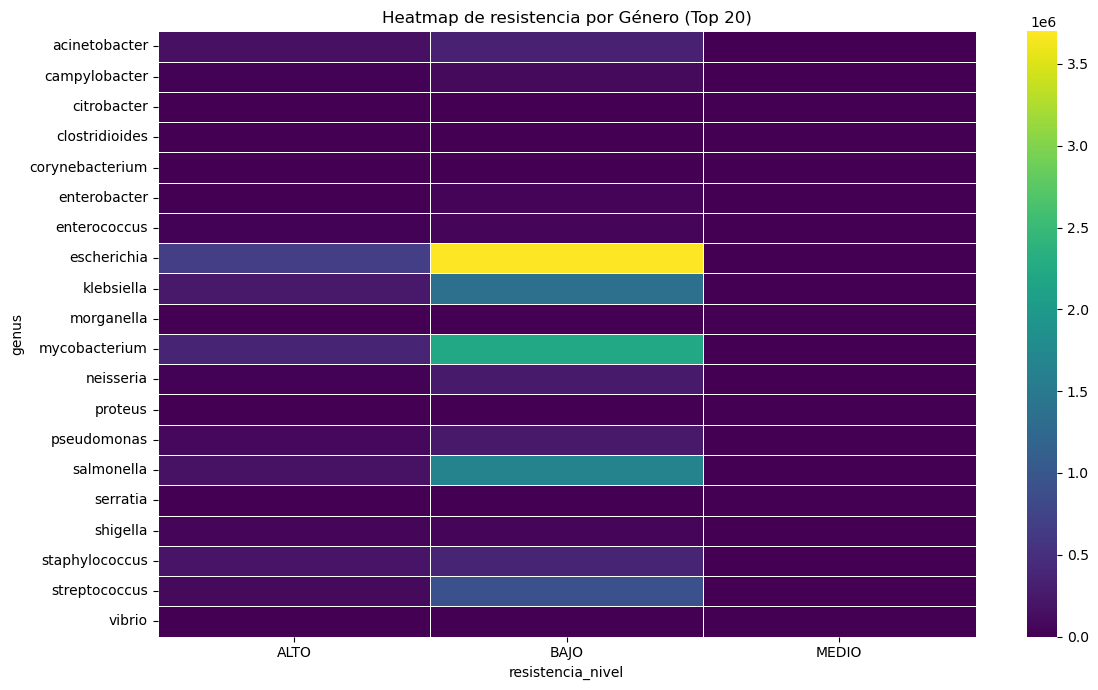


Figura 37:Mapa Calor Genero Vs Resistencias.

El análisis a nivel de género reflejó un patrón similar: predominio del nivel BAJO, pero con géneros que concentran valores notablemente más altos de resistencia ALTA. Estas diferencias permiten identificar agrupaciones taxonómicas con mayor riesgo relativo de resistencia, lo cual coincide con la evidencia estadística obtenida posteriormente.

### 8.1.2.3 ESPECIE VS RESISTENCIAS:

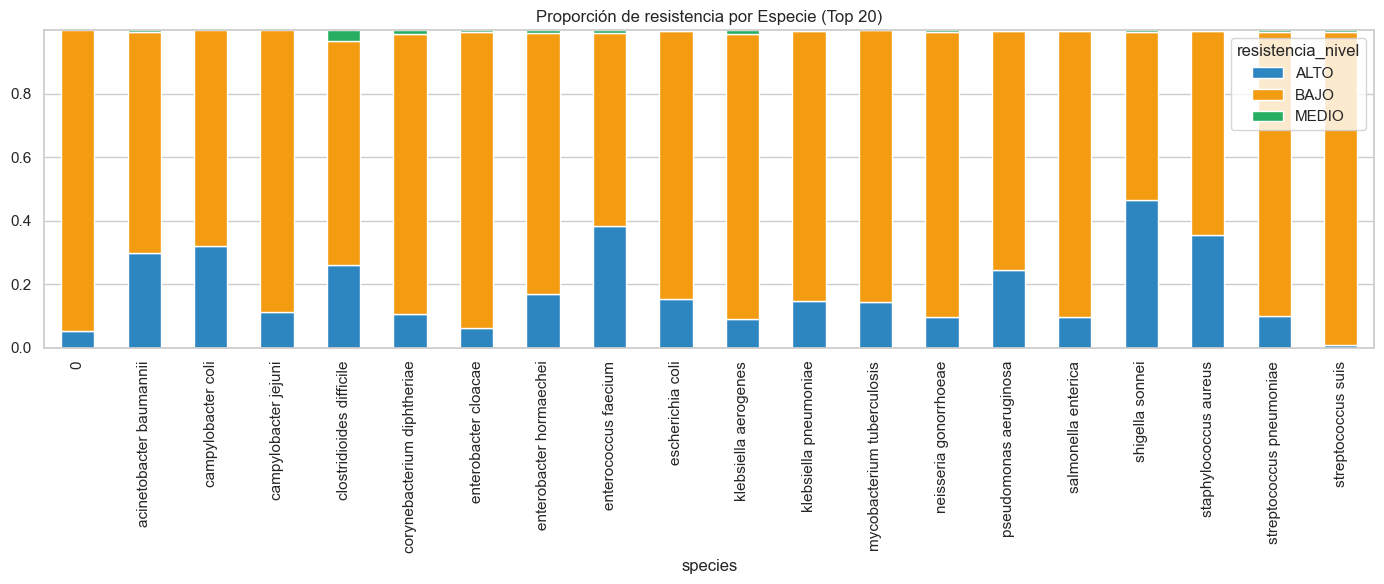


Figura 38:Grafica Especie Vs Resistencias.

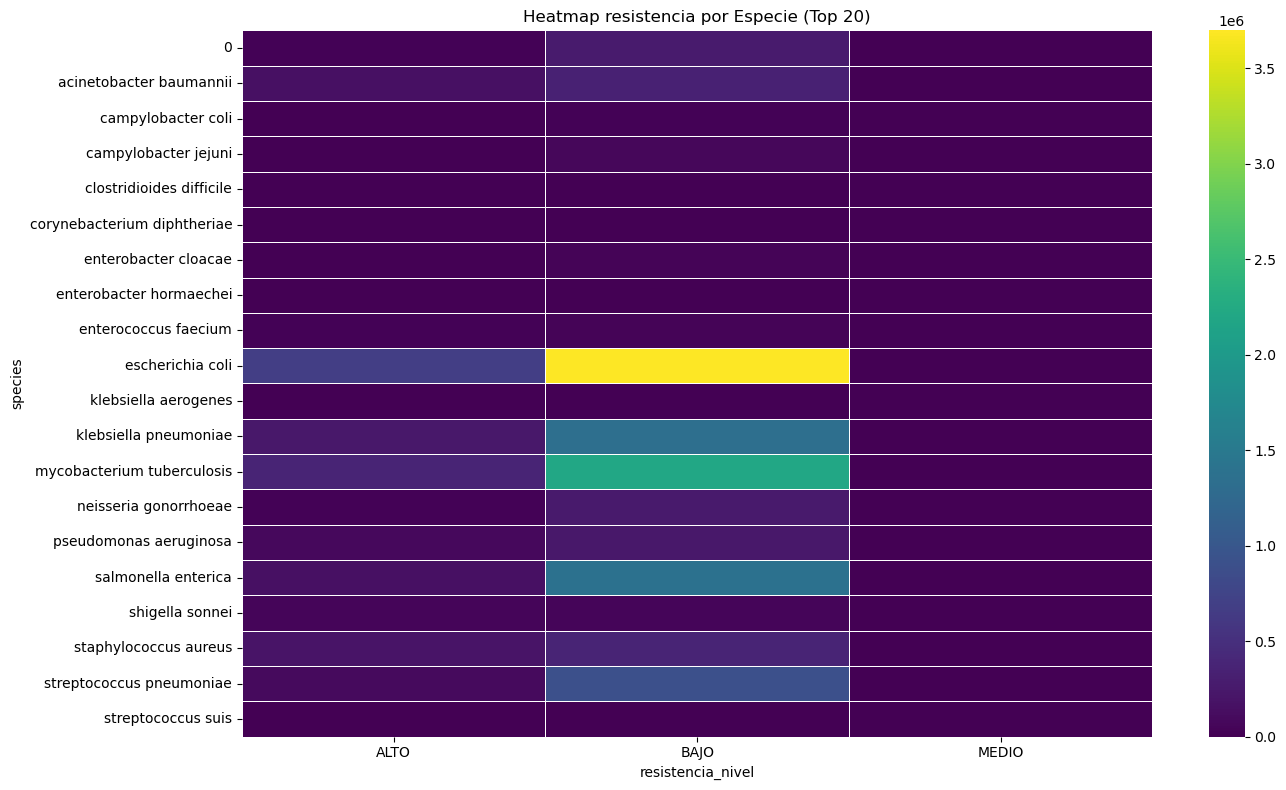


Figura 39: Mapa de calor Especie Vs Resistencias.

A nivel de especie, la heterogeneidad se incrementa, mostrando proporciones diferenciadas y en algunos casos dominancia marcada de resistencia ALTA. Este comportamiento refuerza la importancia de evaluar la resistencia en escalas taxonómicas específicas, dado que la variabilidad interna entre especies de un mismo género puede ser considerable.

### VALIDACIÓN ESTADÍSTICA:

La prueba de Chi-cuadrado confirmó una asociación estadísticamente significativa entre las categorías taxonómicas y el nivel de resistencia antibiótica. En todos los casos, los valores de Chi² fueron extremadamente altos y el p-value = 0.0, lo que indica que la distribución de los niveles de resistencia no es aleatoria dentro de los grupos taxonómicos.

* **Familia vs resistencia:** χ² = 374,913 (df = 60)  
  → Diferencias marcadas entre familias y patrones consistentes de resistencia asociada.
* **Género vs resistencia:** χ² = 505,491 (df = 38)  
  → Variabilidad significativa en los perfiles de resistencia entre géneros.
* **Especie vs resistencia:** χ² = 515,327 (df = 38)  
  → Mayor heterogeneidad y especificidad predictiva a nivel de especie.

Este análisis permite concluir que los niveles taxonómicos son variables informativas para modelar resistencia y justifican su inclusión en el modelo predictivo.

# **CONSTRUCCIÓN DEL MODELO**

## **OBJETIVO DEL CAPÍTULO**

El objetivo de este capítulo es desarrollar e implementar modelos predictivos supervisados capaces de estimar la probabilidad de resistencia antibiótica en bacterias aisladas del microbioma bucal. La finalidad es evaluar la capacidad discriminativa de diferentes algoritmos clásicos de clasificación y determinar su utilidad en escenarios de vigilancia epidemiológica y toma de decisiones clínicas, donde identificar oportunamente aislamientos resistentes es de alta relevancia sanitaria.

### DESCRIPCIÓN

Los modelos se desarrollaron utilizando una formulación binaria de la variable resistencia\_nivel, donde la clase 1 representa los aislamientos con resistencia alta, mientras que la clase 0 agrupa los niveles bajo y medio. Este enfoque permite replicar un escenario clínico en el que el objetivo principal es distinguir los casos que representan riesgo terapéutico significativo.

Para preparar los datos, las variables categóricas de alta cardinalidad (*family, genus, species y antibiotic*) fueron transformadas mediante *One-Hot Encoding*, generando una matriz dispersa altamente dimensional. La división del conjunto de datos se realizó utilizando un 80 % para entrenamiento y un 20 % para prueba, con muestreo estratificado para preservar la proporción real entre clases, un aspecto fundamental dada la marcada descompensación observada entre ellas.

La Regresión Logística se entrenó utilizando el *solver saga*, dada su eficiencia en contextos de gran escala y su comportamiento estable frente a matrices dispersas. Este modelo constituye el principal referente del capítulo debido a su interpretabilidad y a su capacidad para generar estimaciones probabilísticas robustas. En paralelo, se incorporó un modelo *Naive Bayes (BernoulliNB)* como línea base probabilística, seleccionado por su alta eficiencia computacional y su desempeño aceptable en estructuras dispersas generadas por *One-Hot Encoding*. La comparación entre ambos algoritmos permitió evaluar cómo responden dos enfoques clásicos uno lineal y otro probabilístico ante el reto de un *dataset* masivo, desbalanceado y de alta dimensionalidad.

### MÉTRICAS GENERALES DE DESEMPEÑO

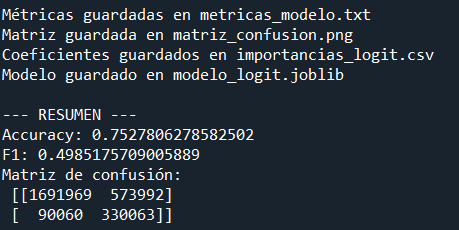
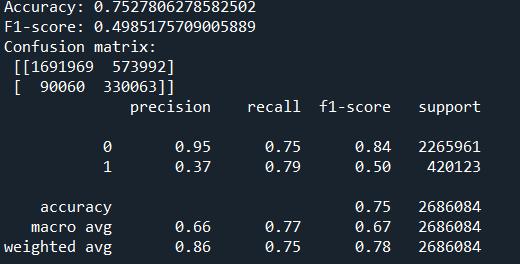


Figura 40:Resultados Regresión logística

Los resultados obtenidos reflejan diferencias claras entre los modelos evaluados. La Regresión Logística alcanzó una exactitud global de 0.752 y un F1-score general de 0.498, lo cual evidencia un desempeño sólido considerando el desbalance extremo del *dataset*. Especial relevancia presenta el comportamiento en la clase resistente, donde el modelo obtuvo un F1-score de 0.50 y un *recall* sobresaliente de 0.79, indicando que la mayoría de los aislamientos resistentes fueron correctamente identificados. Este nivel de sensibilidad es especialmente valioso en contextos clínicos, donde la omisión de casos resistentes podría comprometer la elección adecuada de tratamientos.

En contraste, el modelo *Naive Bayes* registró una exactitud global de 0.822, valor influenciado por la predominancia de la clase no resistente. Sin embargo, al analizar la clase relevante del estudio, el modelo alcanzó un F1-score de 0.341, lo que muestra limitaciones en la identificación precisa de la resistencia. La suposición de independencia condicional que caracteriza a *Naive Bayes* resulta insuficiente para capturar las interacciones complejas entre especies bacterianas, familias taxonómicas y antibióticos, lo que explica su menor capacidad discriminativa frente a la Regresión Logística.

### MÉTRICAS POR CLASE

La evaluación por clase profundiza en las diferencias entre los dos modelos. La Regresión Logística presentó un rendimiento robusto en la clase no resistente, logrando altas tasas de precisión y un buen equilibrio general, mientras que en la clase resistente alcanzó un *recall* muy elevado. El comportamiento del *Naive Bayes*, aunque adecuado en la clase mayoritaria debido a su prevalencia, mostró una recuperación más limitada de los casos resistentes. En términos comparativos, la Regresión Logística demostró una capacidad mucho mayor para identificar los casos clínicamente relevantes, consolidándose como el mejor modelo dentro de los dos enfoques clásicos evaluados.

### MATRIZ DE CONFUSIÓN

La matriz de confusión confirma el comportamiento observado en las métricas. En el caso de la Regresión Logística, el modelo clasificó correctamente 330 063 aislamientos resistentes y limitó a 90 060 el número de falsos negativos, cifra notablemente reducida considerando la magnitud del conjunto de datos. Aunque registró un número elevado de falsos positivos, este resultado refleja una decisión funcional orientada a priorizar la detección de resistencia incluso a costa de sacrificar especificidad, lo cual es congruente con los objetivos de vigilancia epidemiológica.

En el caso de *Naive Bayes*, la matriz de confusión mostró un mayor número de falsos negativos en la clase resistente. Este comportamiento, junto con su menor *F1-score*, evidencia que el modelo probabilístico tiene dificultades para capturar los patrones que distinguen la resistencia elevada en un contexto tan complejo. Por lo tanto, aunque resulta eficiente en términos computacionales, su utilidad como herramienta predictiva es más limitada en comparación con la Regresión Logística.

### IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES

La Regresión Logística permite interpretar cada coeficiente como la contribución relativa de las categorías correspondientes a la probabilidad estimada de resistencia. Las variables con los coeficientes más altos representan mayor asociación con resistencia, mientras que los coeficientes negativos indican contextos donde la resistencia es menos probable.

**Principales variables asociadas positivamente con resistencia**

* *species\_citrobacter sp. fdaargos\_156*
* *species\_corynebacterium striatum*
* *species\_streptococcus agalactiae*
* *species\_serratia rubidaea*
* *antibiotic\_sulfonamides*
* *species\_proteus mirabilis*
* *antibiotic\_doxycycline*

Estos predictores señalan especies y antibióticos fuertemente vinculados con la probabilidad de observar resistencia elevada en los datos analizados.

**Variables asociadas a menor probabilidad de resistencia**

* *antibiotic\_fosfomycin*
* *antibiotic\_tigecyklin*
* *species\_burkholderia cepacia*
* *antibiotic\_ceftazidime/clavulanic acid*

Estas categorías aparecen consistentemente asociadas con niveles más bajos de resistencia, proporcionando información relevante para el análisis comparativo de efectos.

En el caso de Naive Bayes, la interpretación de los parámetros no posee la misma capacidad explicativa debido a la naturaleza del modelo. Aunque permite calcular probabilidades condicionadas, la suposición de independencia entre características limita la inferencia sobre la interacción real entre las variables. Esto refuerza la ventaja interpretativa de la Regresión Logística como herramienta analítica dentro del estudio.

# **CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS**

## **CONCLUSIONES**

El desarrollo del modelo predictivo basado en regresión logística permitió demostrar que es posible utilizar información taxonómica y perfiles antibióticos para estimar de manera efectiva la probabilidad de resistencia en un conjunto masivo de aislamientos clínicos. A partir de la integración de datos fenotípicos, taxonómicos y antimicrobianos, el estudio evidenció que existen patrones sistemáticos que explican la aparición de resistencia, los cuales pueden ser capturados mediante técnicas supervisadas incluso bajo condiciones de alta dimensionalidad y fuerte desbalance de clases.

El modelo entrenado alcanzó un accuracy del 75 % y un F1-score del 0.50 para la clase resistente, valores que representan un avance significativo considerando la complejidad del problema y la distribución desigual de las clases. Uno de los hallazgos más relevantes fue el recall del 79 % en la clase resistente, lo que demuestra que el modelo es capaz de identificar una proporción sustancial de los casos que presentan resistencia elevada. Desde una perspectiva epidemiológica, esta capacidad resulta crítica, pues permite priorizar la detección temprana de patrones potencialmente peligrosos que podrían derivar en fallas terapéuticas o brotes de resistencia.

Los coeficientes obtenidos por la regresión logística proporcionaron una visión interpretativa profunda sobre los factores asociados a niveles altos de resistencia. La identificación de especies y antibióticos particularmente vinculados con mayor probabilidad de resistencia permitió establecer relaciones consistentes con conocimientos previos y consolidar evidencia empírica sobre el comportamiento de estos grupos taxonómicos. Asimismo, la presencia de coeficientes negativos asociados a determinados antibióticos fortalece la interpretación de contextos donde la resistencia tiende a ser menos probable, aportando elementos útiles para la toma de decisiones clínicas.

El proceso metodológico implementado permitió validar que las características taxonómicas —family, genus y species— contienen información valiosa y discriminativa que puede ser aprovechada para construir modelos predictivos robustos. La incorporación del nivel antibiótico como variable categórica permitió complementar esta información y capturar interacciones relevantes que contribuyen a explicar el fenómeno de resistencia. Este conjunto de hallazgos confirma la hipótesis de que los atributos fenotípicos y taxonómicos pueden actuar como marcadores predictivos en el análisis de resistencia, constituyéndose en una base sólida para futuras aplicaciones clínicas y de vigilancia en salud pública.

Desde un punto de vista técnico, el estudio también enfatiza la importancia del preprocesamiento, la codificación categórica adecuada, el manejo del desbalance y la selección de algoritmos compatibles con estructuras de datos dispersas de alta dimensionalidad. La regresión logística, a pesar de su simplicidad relativa frente a modelos más complejos, demostró ser una herramienta eficaz, interpretable y eficiente computacionalmente para este tipo de aplicaciones. No obstante, los resultados también evidenciaron que existen oportunidades de mejorar la precisión y la capacidad discriminativa del modelo, especialmente en la reducción de falsos positivos, a través del uso de técnicas de balanceo y modelos no lineales de mayor complejidad.

En conjunto, los resultados obtenidos consolidan la relevancia del uso de técnicas de aprendizaje automático en el estudio de la resistencia antimicrobiana y aportan una base empírica sólida para el desarrollo de modelos predictivos más avanzados. La evidencia generada permite afirmar que la integración de datos taxonómicos, fenotípicos y antimicrobianos constituye una estrategia viable para caracterizar de manera sistemática los patrones de resistencia y apoyar procesos de decisión orientados a la vigilancia epidemiológica, la optimización terapéutica y el diseño de herramientas computacionales aplicables a entornos clínicos y de investigación. De esta manera, el proyecto contribuye al avance del campo de la bioinformática clínica y establece una línea base para el desarrollo de sistemas predictivos más precisos, interpretables y escalables en el futuro cercano.

## **TRABAJOS FUTUROS**

A partir de los hallazgos obtenidos y de las limitaciones identificadas, se plantean las siguientes líneas de trabajo para la continuidad del proyecto:

1. **Implementación de técnicas de balanceo de clases**

Aplicar métodos como *SMOTE*, *undersampling*, *oversampling* adaptativo o *class weighting* para mejorar el desempeño en la clase resistente y reducir la desproporción que afecta la métrica F1.

1. **Evaluación de modelos no lineales y algoritmos avanzados**

Explorar enfoques más complejos como *Random Forest*, *Gradient Boosting*, *XGBoost*, redes neuronales o *Support Vector Machines*, los cuales podrían capturar interacciones no lineales entre variables taxonómicas y antibióticos.

1. **Optimización del preprocesamiento y selección de características**

Investigar la reducción de dimensionalidad mediante PCA, selección de características basada en importancia o eliminación de categorías poco frecuentes. Esto podría disminuir el ruido y mejorar la estabilidad del modelo.

1. **Integración de características genómicas adicionales**

Incorporar datos moleculares como genes de resistencia (ARGs), mutaciones específicas o presencia de plasmidomas, los cuales podrían incrementar sustancialmente la capacidad predictiva y la validez biológica de los modelos.

1. **Validación externa y transferencia del modelo**

Evaluar el rendimiento sobre datasets independientes o provenientes de otras regiones, con el fin de determinar la capacidad de generalización y robustez del modelo entrenado.

1. **Desarrollo de un sistema de alerta temprana**

Integrar el modelo optimizado dentro de un pipeline automatizado para la vigilancia epidemiológica, permitiendo el monitoreo continuo de patrones emergentes de resistencia.

1. **Construcción de modelos explicables avanzados**

Aplicar técnicas como *SHAP*, *LIME* o análisis de contribuciones locales para mejorar la interpretabilidad y facilitar recomendaciones clínicas basadas en factores específicos de riesgo.

Estas líneas de trabajo permitirán fortalecer la aproximación científica al análisis de resistencia antimicrobiana y sentarán las bases para el desarrollo de sistemas predictivos más precisos, escalables e integrados al campo de la genómica clínica y la salud pública.

# **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

[1] F. Author, "Title of paper," \*Journal Name\*, vol. 10, no. 5, pp. 99-102, Jan. 2020.

[2] J. Smith, "Metagenomics: A powerful tool to investigate microbial communities and their

functions," \*IEEE Transactions on Computational Biology and Bioinformatics\*, vol. 15, no. 3, pp.

899-2103, March 2019.

[3] A. Patel, "Machine Learning: A comprehensive survey," \*IEEE Transactions on Neural Networks

and Learning Systems\*, vol. 29, no. 6, pp. 1234-1252, June 2018.

[4] A. Kumar, "Virulence factors and their role in pathogenicity," \*IEEE Reviews in Biomedical

Engineering\*, vol. 11, pp. 870-6724, Dec. 2017.

[5] B. Brown, "Statistical markers and their applications in data analysis," \*IEEE Access\*, vol. 7, pp.

877-3092, May 2019.

[6] Organización Mundial de la Salud, "Informe mundial sobre la resistencia a los

antimicrobianos," 2019.

[7] C. Quince, A. W. Walker, J. T. Simpson, N. J. Loman, and N. Segata, "Shotgun metagenomics,

from sampling to analysis," \*Nature Biotechnology\*, vol. 35, no. 9, pp. 833-844, 2017.

[8] C. Y. Chiu and S. A. Miller, "Clinical metagenomics," \*Nature Reviews Genetics\*, vol. 20, no. 6,

pp. 341-355, 2019.

[9] E. A. Dinsdale, R. A. Edwards, D. Hall, et al., "Functional metagenomic profiling of nine biomes,"

\*Nature\*, vol. 452, no. 7187, pp. 629-632, 2008.

[10] J. Handelsman, "Metagenomics: Application of Genomics to Uncultured Microorganisms,"

\*Microbiology and Molecular Biology Reviews\*, vol. 68, no. 4, pp. 669-685, 2004.

[11] J. Qin, R. Li, J. Raes, et al., "A human gut microbial gene catalogue established by

metagenomic sequencing," \*Nature\*, vol. 464, no. 7285, pp. 59-65, 2010.

[12] C. S. Riesenfeld, P. D. Schloss, and J. Handelsman, "Metagenomics: genomic analysis of

microbial communities," \*Annual Review of Genetics\*, vol. 38, pp. 525-552, 2004.

[13] B. B. Finlay and S. Falkow, "Common themes in microbial pathogenicity revisited,"

\*Microbiology and Molecular Biology Reviews\*, vol. 61, no. 2, pp. 136-169, 1997.

[14] J. Pizarro-Cerdá and P. Cossart, "Bacterial adhesion and entry into host cells," \*Cell\*, vol. 124,

no. 4, pp. 715-727, 2006.

[15] R. Rappuoli and A. Aderem, "A 2020 vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria,"

\*Nature\*, vol. 473, no. 7348, pp. 463-469, 2011.

[16] K. Qu, F. Guo, X. Liu, et al., "Application of Machine Learning in Microbiology," \*Frontiers in

Microbiology\*, vol. 10, p. 827, 2019.

[17] M. W. Libbrecht and W. S. Noble, "Machine learning applications in genetics and genomics,"

\*Nature Reviews Genetics\*, vol. 16, no. 6, pp. 321-332, 2015.

[18] G. Arango-Argoty, E. Garner, A. Pruden, L. S. Heath, P. Vikesland, and L. Zhang, "DeepARG: a

deep learning approach for predicting antibiotic resistance genes from metagenomic data,"

\*Microbiome\*, vol. 6, no. 1, p. 23, 2018.

[19] R. Knight, J. Jansson, D. Field, et al., "Unlocking the potential of metagenomics through

replicated experimental design," \*Nature Biotechnology\*, vol. 30, no. 6, pp. 513-520, 2012.

[20] M. Pop and S. L. Salzberg, "Bioinformatics challenges of new sequencing technology," \*Trends

in Genetics\*, vol. 24, no. 3, pp. 142-149, 2008.

[21] B. Liu, Y. Liu, J. Li, et al., "Learning-based methods for predicting functional roles of

metagenome-derived antibiotic resistance genes," \*Scientific Reports\*, vol. 9, p. 2773, 2019.

[22] C. Quince, A. W. Walker, J. T. Simpson, N. J. Loman, and N. Segata, "Shotgun metagenomics,

from sampling to analysis," \*Nature Biotechnology\*, vol. 35, no. 9, pp. 833-844, 2017.

[23] C. Y. Chiu and S. A. Miller, "Clinical metagenomics," \*Nature Reviews Genetics\*, vol. 20, no.

6, pp. 341-355, 2019.

[24] A. Dutta and G. Dutta, "Machine learning algorithms in metagenomics and human

microbiome studies: A systematic review," \*Genomics, Proteomics & Bioinformatics\*, vol. 18, no.

4, pp. 420-431, 2020.

[25] Y. Liu and X. Ding, "Applications of machine learning in metagenomics," \*Computational and

Structural Biotechnology Journal\*, vol. 19, pp. 1898-1910, 2021.

[26] *Bacterial and Viral Bioinformatics Resource Center (BV-BRC)*, U.S. Department of Energy Systems Biology Knowledgebase (KBase) and National Institutes of Health (NIH), 2024. [Online]. Available: <https://www.bv-brc.org>. Accessed: Oct. 25, 2025.

[27] S. Federhen, “The NCBI Taxonomy database,” *Nucleic Acids Research*, vol. 40, no. D1, pp. D136–D143, 2012.

[28] C. Wittouck *et al.*, “A genome-based species taxonomy of the Lactobacillus genus complex,” *Nature Microbiology*, vol. 5, pp. 251–259, 2020.

[29] P. Parks *et al.*, “A standardized bacterial taxonomy based on genome phylogeny substantially revises the tree of life,” *Nature Biotechnology*, vol. 36, pp. 996–1004, 2018.

[30] C. Linnaeus, *Systema Naturae*, 10th ed., Stockholm: Laurentius Salvius, 1758.

[31] M. K. Tindall, “The use of taxonomic names in microbiology and the role of nomenclature,” *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, vol. 61, pp. 2775–2780, 2011.