

**ANALISIS ESPACIAL Y TEMPORAL DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN UN GRUPO DE DROGUERÍAS DE  
SANTIAGO DE CALI ENTRE 2010 Y 2013**

**JOBANY CASTRO ESPINOSA**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE**

**FACULTAD DE SALUD-ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGIA**

**SANTIAGO DE CALI**

**2014**

**ANALISIS ESPACIAL Y TEMPORAL DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN UN GRUPO DE DROGUERÍAS DE  
SANTIAGO DE CALI ENTRE 2010 Y 2013**

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar el título de Magister en Epidemiología

Presentado por:

**Jobany Castro Espinosa**

Químico Farmacéutico

Director de trabajo de investigación

**Helmer de Jesus Zapata Ossa**

Estadístico, Msc.

**UNIVERSIDAD DEL VALLE**

**FACULTAD DE SALUD-ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGIA**

**SANTIAGO DE CALI**

**2014**

Nota de aceptación

---

---

---

Firma del presidente del Jurado

---

Firma del Jurado

---

Firma del Jurado

---

*A mis hijos David Elías y Sebastian porque son el motor que me impulsó a no desfallecer y continuar con este proceso...*

*A Consuelo, mi esposa, por su paciencia y el acompañamiento incondicional que durante todo este tiempo me ha tenido...*

*A mis hermanos, Rafael, Huriel, Alexandra y Youris por todo lo que hemos compartido y que me ha ayudado a crecer...*

*A mis Padres Huriel y Micaela por inculcarme la importancia del estudio, de la superación personal y por guiarme por el buen camino de la vida.*

*Nuestras vidas son un conjunto de casualidades que le dan forma a nuestro día a día*

## **Agradecimientos**

Al Profesor Helmer Zapata Ossa por haber acogido mi idea de proyecto, por asesorarme y guiarme para el logro del mismo.

A Daniel Cuartas por su asesoría en el análisis espacial geográfico de la información.

Al grupo de encuestadores que fueron una parte clave en la recolección de la información y el procesamiento de la misma.

A los propietarios o administradores de Droguerías o de Cadenas de Droguerías que de forma atenta y comedida entregaron información valiosa que permitió el desarrollo de este trabajo.

CONTENIDO

Pagina

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....1

2 ESTADO DEL ARTE.....7

2.1 Resistencia microbiana: una de las consecuencias del alto consumo de antibióticos ..... 7

2.2 Estudios de utilización de medicamentos y vigilancia del consumo de antibióticos ..... 7

2.3 Asociación entre resistencia microbiana y el consumo de antibióticos ..... 10

2.4 Determinantes del consumo de antibióticos en la comunidad ..... 10

3 MARCO TEÓRICO ..... 12

3.1 Modelo espacial del consumo de antibióticos..... 12

2.1 Modelo temporal del consumo de antibióticos..... 13

4 OBJETIVOS..... 15

4.1 Objetivo General ..... 15

4.2 Objetivos específicos..... 15

5 METODOLOGIA..... 16

5.1 Tipo de estudio..... 16

5.2 Área de estudio ..... 16

5.3 Población de estudio..... 17

5.4 Diseño de Muestreo y Tamaño de muestra..... 18

5.5 Variables..... 21

5.6 Recolección y administración de la información ..... 27

5.7 Análisis estadístico ..... 30

5.8 Consideraciones éticas ..... 39

|          |                                                                                                                                                                       |            |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>6</b> | <b>RESULTADOS .....</b>                                                                                                                                               | <b>41</b>  |
| 6.1      | Análisis Descriptivo .....                                                                                                                                            | 41         |
| 6.2      | Consumo en Dosis Diaria Definida de antibióticos a partir de las ventas en droguerías para Santiago de Cali                                                           | 46         |
| 6.3      | Correlación temporal entre el consumo en Dosis Diaria Definida mes a mes de cada antibiótico y variables climatológicas para Santiago de Cali entre 2010 a 2013. .... | 60         |
| 6.4      | Correlación espacial entre el consumo en Dosis Diaria Definida de cada comuna y variables sociodemográficas para Santiago de Cali.....                                | 67         |
| 6.5      | Distribución espacial del consumo del total y de cada uno de los antibióticos por comunas en Santiago de Cali                                                         | 73         |
| <b>7</b> | <b>DISCUSIÓN.....</b>                                                                                                                                                 | <b>96</b>  |
| 7.1      | Estimación del consumo del total y de cada uno de los antibióticos .....                                                                                              | 97         |
| 7.2      | Correlación temporal entre el consumo en Dosis Diaria Definida mes a mes de cada antibiótico y variables climatológicas.....                                          | 100        |
| 7.3      | Correlación espacial entre el consumo de cada comuna y variables sociodemográficas .....                                                                              | 101        |
| 7.4      | Distribución espacial del consumo del total y de cada uno de los antibióticos por comunas en Santiago de Cali                                                         | 103        |
| <b>8</b> | <b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....</b>                                                                                                                               | <b>107</b> |

## LISTADO DE TABLAS

**Tabla 1.**Proyección de la población por comunas para Santiago de Cali por años desde 2010 a 2013

**Tabla 2.** Tamaño de Muestra y fracción de muestreo para cada comuna

**Tabla 3.**Descripción de los principios activos seleccionados para el estudio

**Tabla 4.** Definición operacional de las covariables para el cálculo de la variable dependiente

**Tabla 5.** Definición operacional de la variable dependiente, consumo de antibiótico

**Tabla 6.** Definición operacional de las variables independientes, climatológicas

**Tabla 7.** Definición operacional de las variables independientes, sociodemográficas

**Tabla 8.** Datos de ventas y consumos procesados

**Tabla 9.** Participación de droguerías por comunas

**Tabla 10.** Medidas resumen y de dispersión de las variables independientes climatológicas

**Tabla 11.** Medidas resumen y de dispersión de las variables independientes sociodemográficas

**Tabla 12.** Mes-Año y mes ponderado de mayor y menor consumo para el total y para cada antibiótico

**Tabla 13.** Comuna de mayor y menor consumo para el total y para cada antibiótico

**Tabla 14.** Modelos de Consumo Total de antibióticos con variables Climatológicas de diferentes rezagos

**Tabla 15.** Modelos de regresión lineal múltiple del consumo total y de cada uno de los antibióticos vs las variables climatológicas

**Tabla 16.** Modelos de regresión lineal múltiple del consumo total y de cada uno de los antibióticos vs las variables sociodemográficas

**Tabla 17.** Resumen de las variables climatológicas y sociodemográficas de los modelos del consumo total y para cada una de los antibióticos

**Tabla 18.**Estadísticos de la Autocorrelación espacial Global

**Tabla 19.** Comunas significantes por tipo de asociación para el consumo total y el de cada uno de los antibióticos

## **LISTADO DE FIGURAS**

**Figura 1:** Propagación de la resistencia microbiana en la comunidad

**Figura 2:** Introducción de nuevas clases de antibióticos y desarrollo de resistencia bacteriana

**Figura 3.** Aumento de la resistencia microbiana y disminución del número de antibióticos nuevos comercializados

**Figura 4:** Factores relacionados con la Presión Selectiva en pacientes ambulatorios y hospitalizados

**Figura 5.** Modelo de trabajo sobre el consumo de antibióticos relacionado con el componente espacial

**Figura 6.** Modelo de trabajo sobre el consumo de antibióticos relacionado con el componente temporal

**Figura 7.** Mapa por comunas de Santiago de Cali

**Figura 8.** Descripción del proceso de muestreo para la prueba piloto en la comuna 6

**Figura 9.** Participación de droguerías por comuna y según la proporción de participación esperada

**Figura 10.** Descripción del proceso de encuesta y su participación en el proyecto

**Figura 11.** Consumo en Dosis Diaria Definida total ponderado por 1000 habitantes-día para cada antibiótico entre 2010 y 2013.

**Figura 12.** Consumo en DHD/1000 Habitantes-día ponderado de todos los antibióticos y cada uno de ellos mes a mes entre 2010 y 2013

**Figura 13.** Consumo en DHD/1000 Habitantes-día ponderado de todos los antibióticos y cada uno de ellos anual de 2010 a 2013

**Figura 14.** Consumo en DHD/1000 Habitantes-día ponderado de todos los antibióticos y cada uno de ellos mensual de 2010 a 2013

**Figura 15.** Consumo en DHD/1000 Habitantes-día ponderado de todos los antibióticos y cada uno de ellos por comunas entre 2010 y 2013

**Figura 16.** Comportamiento de cada una de las variables climatológicas independientes en cada uno de los modelos de consumo obtenidos

**Figura 17.** Comportamiento de cada una de las variables sociodemográficas independientes en cada uno de los modelos de consumo obtenidos

**Figura 18.** Diagrama de Dispersión de Moran para el consumo total y para cada uno de los antibióticos

**Figura 19.** I de Moran Local para el total y para cada uno de los antibióticos

## **LISTADO DE MAPAS**

**Mapa 1.** Distribución espacial del Consumo total por comunas

**Mapa 2.** Distribución espacial del Consumo de Amoxicilina por comunas

**Mapa 3.** Distribución espacial del Consumo de Azitromicina por comunas

**Mapa 4.** Distribución espacial del Consumo de Doxiciclina por comunas

**Mapa 5.** Distribución espacial del Consumo de Cefalexina por comunas

**Mapa 6.** Distribución espacial del Consumo de Cefuroxima por comunas

**Mapa 7.** Distribución espacial del Consumo de Ceftriaxona por comunas

**Mapa 8.** Distribución espacial del Consumo de Cefepima por comunas

**Mapa 9.** Distribución espacial del Consumo de Norfloxacin por comunas

**Mapa 10.** Distribución espacial del Consumo de Ciprofloxacina por comunas

## **LISTADO DE ANEXOS**

**Anexo 1.** Identificación de la Droguería

**Anexo 2.**Recolección de datos

**Anexo 3.** Declaración para el consentimiento informado y compromiso de confidencialidad

**Anexo 4.** Carta de autorización de la Unidad Ejecutora de Saneamiento

**Anexo 5.** Plan de muestreo simple por atributos según NTC-ISP 2859-1

**Anexo 6.**Acta de aprobación del Comité Institucional de Revisión de Ética Humana

**Anexo 7.** Mediana, rango intercuartilico y Valores extremos para el consumo en DHD / 1000 habitantes día mes a mes de 2010 a 2013 del total y cada uno de los antibióticos

**Anexo 8.** Medias y desviaciones estándar de los residuales de cada modelo de consumo del total y de cada antibiótico

**Anexo 9.** Distribución de los residuales para el modelo de consumo total de cada uno de los antibióticos

**Anexo 10.** Grafica de normalidad de Residuos para los modelos del consumo total y cada uno de los antibióticos

**Anexo 11.** Pruebas de normalidad para los residuales en cada uno de los modelos de consumo de antibióticos

**Anexo 12.** Estimados de densidad de Kernel de normalidad para los residuos del modelo de consumo total y de cada uno de los antibióticos

**Anexo 13.** Prueba de Cook-Weisberg y de Ramsey para los modelos de consumo de cada uno de los antibióticos

**Anexo 14.** Distribución de puntos de las variables independientes incluidas en los modelos de consumo de antibióticos

**Anexo 15.** Factor de inflación de la varianza, su inverso y su media para cada una de las variables incluidas en cada uno de los modelos de consumo de antibióticos

## LISTADO DE ABREVIATURAS

ATC: Anatomic Therapeutic chemical

DDD: Dosis Diaria Definida

ESAC: European Surveillance Antimicrobial Consumption

## RESUMEN

**Introducción:** El uso irracional de los antibióticos puede generar en la población resistencia microbiana y se constituye según la Organización Mundial de la Salud en un problema de Salud Pública. La adquisición de estos medicamentos en droguerías de barrio que se encuentran por fuera del Sistema de Salud Colombiano, puede aumentar las probabilidades de este uso irracional.

**Objetivo:** El presente estudio permite determinar, espacial y temporalmente, el consumo de antibióticos a partir de las ventas de un grupo de droguerías en Santiago de Cali correspondiente al período de 2010 a 2013 y establecer su asociación con variables sociodemográficas y climatológicas.

**Materiales y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de utilización de medicamentos del tipo de consumo, ecológico, longitudinal y retrospectivo, considerando como exposición las variables climatológicas y sociodemográficas, mientras que como variable resultado el consumo de antibióticos. Para determinar el consumo se empleó la metodología de la Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes día, a partir de las ventas en droguerías por comunas en Santiago de Cali. Para establecer la asociación del consumo se llevó a cabo regresión lineal múltiple. En el análisis temporal se tuvo en cuenta las variables climatológicas, empleando como unidad de análisis los meses del año, mientras que para el análisis espacial se consideraron las variables sociodemográficas empleando como unidad de análisis las comunas. Se llevó a cabo autocorrelación espacial del consumo empleando análisis exploratorio de datos espaciales.

**Resultados:** El antibiótico más consumido fue la Amoxicilina, presentándose picos de consumo alto en los meses de Diciembre y de marzo y de bajo consumo en meses de agosto. El consumo total se asoció con la temperatura media, la humedad relativa y los días con niebla, para las variables climatológicas y con las muertes por enfermedades infecciosas, los habitantes por droguería y la etnia rom, para las variables sociodemográficas. Se identificó un cluster de alto consumo ubicado al sur de la ciudad.

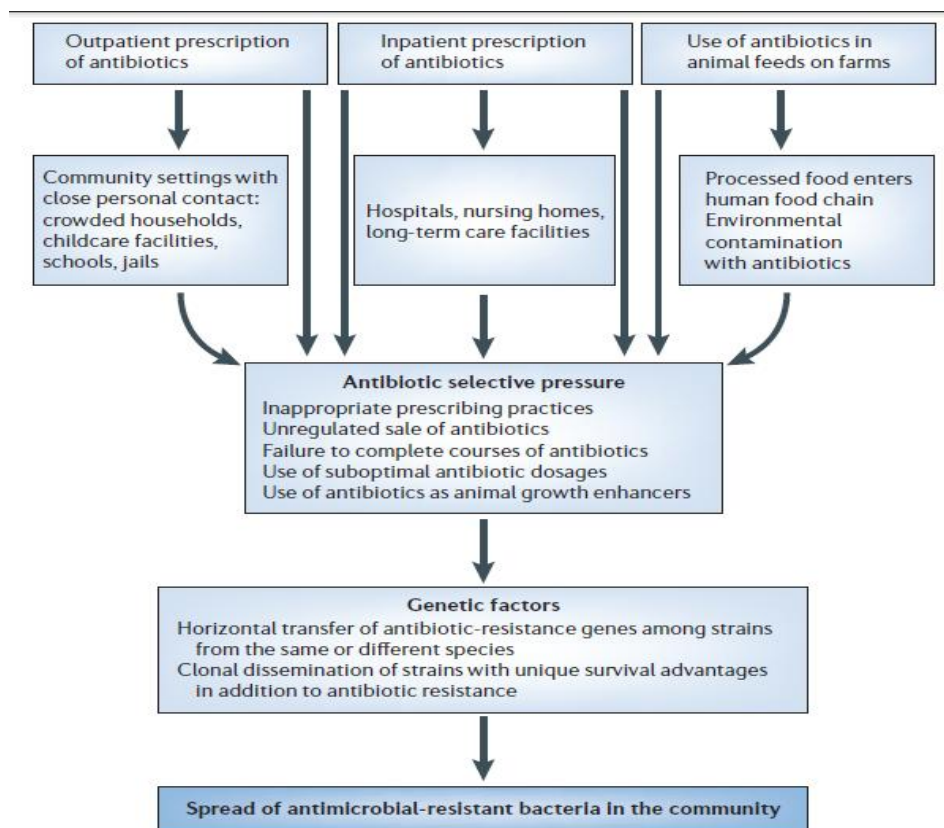
**Conclusiones:** A pesar de las limitaciones del estudio para establecer el consumo, la metodología empleada y los resultados pueden sentar las bases para instaurar programas de vigilancia del consumo de antibióticos a partir de las ventas en droguerías. Además se pueden plantear campañas educativas sobre el uso racional de antibióticos especialmente con amoxicilina, azitromicina y cefalexina en comunas de alto consumo como lo son la 18 y la 22 al sur de la ciudad, en los meses de marzo o diciembre o un mes después de que la temperatura media haya sido muy baja, que el porcentaje de humedad haya sido muy alto o que se presentara poca niebla.

**PALABRAS CLAVES:** Antibióticos, Dosis Diaria Definida, Comunas, Santiago de Cali, climatológicas, sociodemograficos.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En tiempos remotos las enfermedades causadas por microorganismos junto con las guerras constituyeron las principales causas de muerte en el mundo haciendo que la esperanza de vida se ubicara alrededor de los 40 años<sup>1</sup>. Con el advenimiento de los medicamentos antimicrobianos esta situación comenzó a mejorar haciendo que hoy en día la población general no se preocupe por las enfermedades infecciosas<sup>2</sup>. Estos medicamentos pueden ser empleados en pacientes hospitalizados, ambulatorios o incluso como promotores de crecimiento en animales. Sin embargo, los microorganismos pueden sufrir cambios genéticos que les confieren mecanismos de defensa contra los antibióticos a lo que se le conoce como *Resistencia Microbiana* <sup>3'4</sup>, La resistencia microbiana puede provocar el aumento de la estancia hospitalaria, aumento del gasto en medicamentos e incluso la muerte al paciente<sup>4'5</sup>. Cifras de la OMS indican que para tuberculosis se presenta hasta un 17% de multiresistencia, para HIV/SIDA hasta un 25% de resistencia a por lo menos un antirretroviral, para gonorrea de 5 a 98% de resistencia a la penicilina, para neumonía y meningitis bacteriana hasta un 70% de resistencia a penicilinas y para diarrea (Shigelosis) de 10 a 90% de resistencia a la ampicilina <sup>87</sup>. También puede tener un impacto económico negativo sobre el paciente y su familia, la población general e incluso la economía de un país relacionado con su sistema de salud <sup>4'6'7</sup>. La resistencia a los antimicrobianos tiene un costo de US\$ 4 a 5 mil millones al año en los Estados Unidos<sup>22</sup> y de € 9 mil millones al año en Europa<sup>23</sup>.

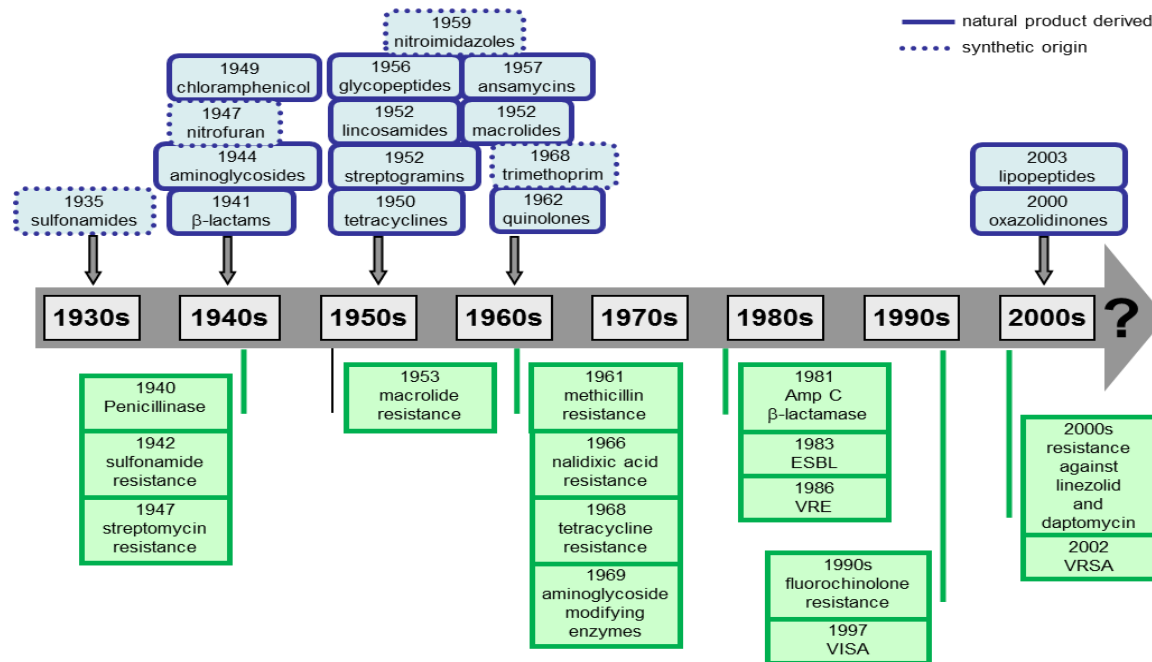
Las prácticas de prescripción inadecuada, la falta de regulación en la venta de antibióticos, el incumplimiento en el tiempo de tratamiento, el empleo de dosis inferiores para tratarlos (subdosificación) e incluso el uso como promotores de crecimiento en animales, son aspectos relacionados con el uso inadecuado de estos medicamentos, contribuyendo a que se transfiera de forma horizontal los genes de resistencia entre los microorganismos y la diseminación clonal de cepas resistentes, haciendo que disminuyan los microorganismos sensibles y aumenten los resistentes, fenómeno al que se le conoce como *presión selectiva*, permitiendo que se propague la resistencia microbiana en la comunidad (figura 1).



**Figura 1:** Propagación de la resistencia microbiana en la comunidad (tomado de: Furuya *et al.* 2006<sup>99</sup>)

Paulatinamente con la creación de nuevas familias de antibióticos se han reportado subsecuentemente nuevos casos de resistencia microbiana a los mismos, tal es el ejemplo de macrólidos creados en 1952 y que se reportaron los primeros casos de resistencia en 1953 (figura 2).

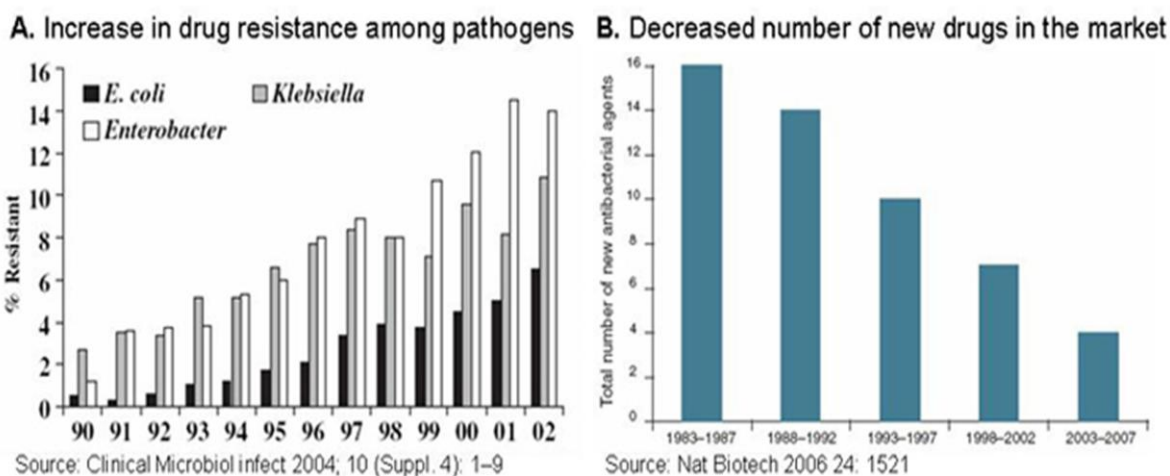
### Introduction of new antibiotic classes



### Development of bacterial resistance

**Figura 2:** Línea de tiempo de la emergencia de Resistencia microbiana (tomado de Lumibyte<sup>101</sup>)

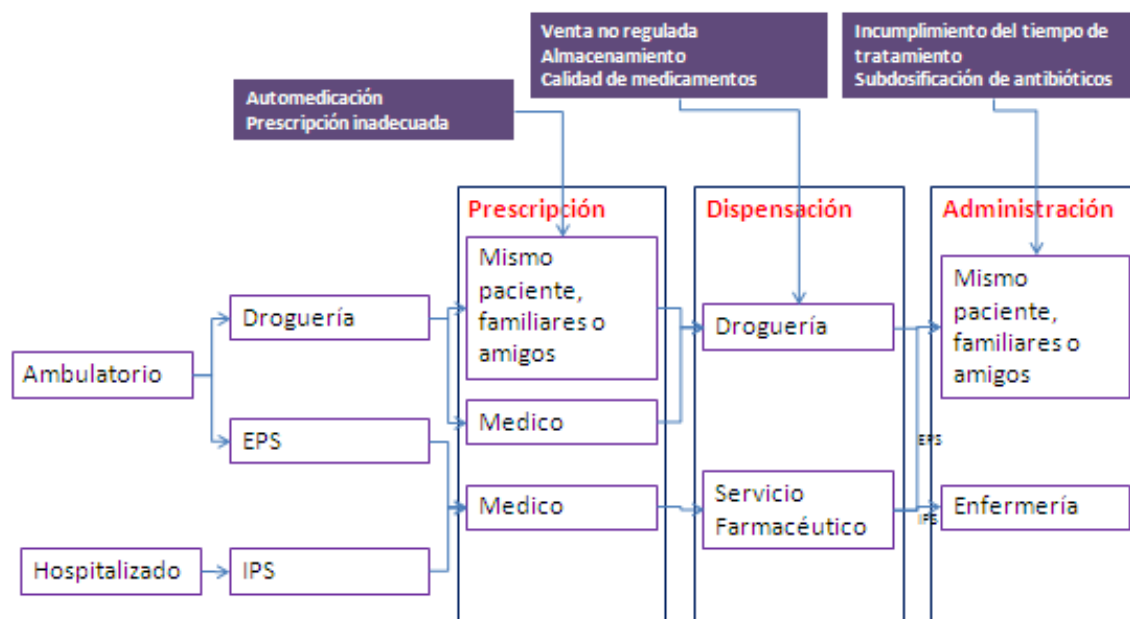
Los laboratorios farmacéuticos hoy en día no se preocupan mucho por la generación de nuevos antibióticos<sup>8</sup>, debido a que a estas enfermedades no se les considera de prioridad, en parte porque el interés de la industria se centra más en las enfermedades crónicas. Esta situación ha llevado a que el número de antimicrobianos valla en decrecimiento en contraste con un aumento progresivo de la resistencia de los microorganismos. Por ejemplo una creciente proporción de patógenos resistentes contra ciprofloxacina y otros antibióticos comúnmente utilizados, se ha visto contrastado con la reducción del número de nuevos fármacos antimicrobianos aprobados por la FDA entre los años 1983-2007 (figura 3).



**Figura 3.** Aumento de la resistencia microbiana y disminución del número de antibióticos nuevos comercializados (tomado de Rotem Sorek's Lab<sup>102</sup>)

Debido a esta preocupante situación la Organización Mundial de la Salud afirmó que: *“Si no se toman medidas se corre el riesgo de llegar a una situación en la que para estos microorganismos no existan medicamentos para combatirlos”*<sup>579</sup>.

Podemos tener dos tipos de pacientes el ambulatorio y el hospitalizado. En nuestro sistema de Salud el primero de estos puede ser atendido en las Entidades Promotoras de Salud (EPS), mientras que los segundos en las Instituciones Prestadoras de Salud (IPS). Los pacientes atendidos por la EPS y por la IPS pueden ser prescritos sus medicamentos por un médico, ser dispensado los medicamentos por el servicio farmacéutico y para el caso de las IPS administrado por el personal de enfermería. Todos estos actores que son profesionales preparados para ejercer esta labor. Por otro lado, el paciente ambulatorio además también puede adquirir medicamentos en droguerías que son establecimientos farmacéuticos por fuera de este sistema de Salud. En este caso quien recomienda los medicamentos puede ser el médico aunque en muchos otros casos puede ser el vendedor de la droguería, el mismo paciente, familiares o amigos, esta situación puede provocar problemas de automedicación y que puede contribuir a prescripción inadecuada. La dispensación de los medicamentos se realiza por la droguería las cuales por la falta de control por las entidades encargadas pueden presentar inconvenientes por la venta no regulada, problemas de almacenamiento y compromiso de la calidad de los medicamentos. Por último la administración de los medicamentos realizada por el mismo paciente, familiares o amigos puede contribuir al incumplimiento en el tiempo de tratamiento o a la subdosificación de los medicamentos (figura 4).



**Figura 4:** Factores relacionados con la Presión Selectiva en pacientes ambulatorios y hospitalizados

Estos factores (prescripción inadecuada, venta no regulada, incumplimiento en el tiempo de tratamiento y subdosificación), más probablemente encontrados al adquirir medicamentos en droguerías son los que se han relacionado con la presión selectiva y la propagación de la resistencia en la comunidad <sup>7,10</sup>(figura 1).

Diversos estudios han correlacionado el consumo de antibióticos o la instauración de programas de contención del consumo, con la reducción de las tasas de resistencia microbiana (OR=1.7, 95% IC=1.26-2.28)<sup>11,12,13,84</sup>. También se han encontrado asociaciones entre el consumo de antimicrobianos con otras variables. De esta manera se puede presentar una distribución diferencial entre zonas geográficas <sup>14,15,19,91</sup>, estructuras socioeconómicas <sup>15,16</sup>, estructura etaria <sup>15,16</sup>, condiciones climáticas <sup>15</sup>, períodos de tiempo <sup>12,15</sup> y dosis <sup>10</sup>,entre otros.

Esto ha llevado a considerar por la OMS y la OPS la importancia de instaurar en los países sistemas de vigilancia del consumo de antibióticos, como una de las estrategias para la contención de la resistencia microbiana. A este respecto se han implementado sistemas de vigilancia y se han llevado a cabo estudios en el mundo para determinar el consumo de antibióticos en la comunidad y en las instituciones de salud. Entre

ellos se encuentra el sistema de vigilancia Europeo de consumo de antibióticos (European Surveillance of Antimicrobial Consumption-ESAC) <sup>17</sup>, estudios en Latinoamérica<sup>18</sup> y países tales como España<sup>19</sup>. No obstante, estos estudios muestran limitaciones metodológicas que comprometen la validez interna de sus resultados<sup>17</sup>.

A pesar de que se han publicado estudios en Colombia sobre el consumo de antibióticos, no se encontró en la revisión bibliográfica estudios de consumo en la comunidad a partir de droguerías de barrio que son la fuente de adquisición de medicamentos de la población más vulnerable para el uso irracional de los mismos.

El objetivo de este trabajo es determinar el consumo, en dosis diaria definida de antibióticos de la utilización de estos fármacos en Santiago de Cali, correspondiente al período de 2010 a 2013, empleando la metodología de los estudios de utilización de medicamentos con la dosis diaria definida por 1000 habitantes día, a partir de las ventas en las droguerías. Los resultados del presente estudio pueden permitirnos identificar comunas y meses del año en riesgo de consumo alto de antimicrobianos, que potencialmente hagan un uso irracional de estos y por ende probablemente conlleven al aumento en las tasas de resistencia. Con base en esto se pueden plantear intervenciones dirigidas a estas poblaciones y en períodos de tiempo determinados. De esta manera se podrán diseñar políticas de restricción en la venta de determinados antibióticos y campañas para concientizar sobre el uso racional de estos en la población general, enfocado en determinadas comunas y meses del año identificados como de alto consumo

## 2 ESTADO DEL ARTE

### 2.1 Resistencia microbiana: una de las consecuencias del alto consumo de antibióticos

Los antimicrobianos son considerados fármacos “*sociales*” debido a las consecuencias que tiene su uso individual en los contactos del paciente, la comunidad local y las poblaciones microbianas de todo el mundo<sup>5,7,8</sup>. Sumado a esto se sabe que los microorganismos pueden generar de forma natural diversos mecanismos que les confieren inmunidad a estos medicamentos. A lo cual se le conoce como resistencia microbiana y que consiste en “el fenómeno por el cual un microorganismo deja de verse afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible, de modo que los tratamientos habituales se vuelven ineficaces, las infecciones persisten y pueden transmitirse a otras personas. La resistencia es una consecuencia del uso de los antimicrobianos, y en particular de su abuso, y surge por mutación del microorganismo o adquisición de genes de resistencia”<sup>3</sup>. Esto puede ser explicado en gran parte porque los antibióticos pueden ejercer sobre las bacterias lo que se conoce como “presión selectiva” que consiste en que las cepas que adquieren resistencia son las que pueden sobrevivir y reproducirse, aumentando su proporción y disminuyendo el de los microorganismos que son sensibles a ellos <sup>4,5,20,21</sup>.

Estas resistencias conllevan a que las personas permanezcan enfermas períodos más largos, corran mayor riesgo de morir y que al convertirse en epidemias estas sean más prolongadas<sup>5</sup>. Su costo es de US \$ 4-5 mil millones de dólares al año en los Estados Unidos <sup>22</sup> y de € 9 mil millones al año en Europa<sup>23</sup>. Por esta razón, cada vez más los antibióticos se encuentran en riesgo de perder su actividad, generando muchas veces un impacto económico negativo<sup>4,24</sup>. Según la OMS muchos de los antibióticos han perdido eficacia contra las dos causas principales de muerte entre los niños menores de 5 años, que son las infecciones respiratorias agudas y la diarrea<sup>25</sup>. En un estudio llevado a cabo en diferentes regiones del mundo, se encontró que América Latina mostró la tasa de resistencia más alta para *Pseudomona aeruginosa*, presentándose un aumento de la resistencia a los Aminoglucosidos <sup>24</sup>. También han surgido nuevos tipos de resistencia como la de la New Delhi Metalobetalactamasa (NMD1), enzima que confiere resistencia a una de las clases de antibióticos más potentes que son los carbapenémicos <sup>26,27</sup>. Para el caso de Colombia se encontró que *Pseudomona aeruginosa* apareció como un germen multirresistente y que la resistencia de *Escherichia coli* a Fluoroquinolonas es la más alta de todos los antibióticos estudiados<sup>29</sup>.

### 2.2 Estudios de utilización de medicamentos y vigilancia del consumo de antibióticos

Entre las recomendaciones de la OMS y la OPS para la contención de la resistencia microbiana se incluyó la vigilancia del uso clínico y abuso de los antibióticos<sup>25,28</sup>. Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) son estudios farmacoepidemiológicos que se ocupan de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y

económicas resultantes<sup>30,31,32,33</sup>. De esta manera se constituyen en una valiosa herramienta para evaluar el uso de los antimicrobianos en la población general<sup>19,34,35,36,37</sup> u hospitalizada<sup>38,39,40,41</sup> y a partir de ellos plantear diversas políticas que sirvan para intervenir sobre estas poblaciones<sup>42,43</sup>. Con el fin de estandarizar la manera de denominar e identificar los fármacos, emplear una clasificación común y proponer unidades susceptibles de comparación los expertos del Grupo de Investigación de Consumo de medicamentos (DURG por sus siglas en inglés), vinculado a la OMS, adoptaron la Denominación Común Internacional (DCI), la clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC) y la Dosis Diaria Definida (DDD) en los estudios de utilización de medicamentos<sup>32,44</sup>. La DCI es el nombre recomendado por la Organización Mundial de la Salud para cada medicamento identificándolo internacionalmente<sup>44,45</sup>, la ATC está basada en la clasificación anatómica que utiliza la industria farmacéutica<sup>32,44</sup> y la DDD es la dosis diaria definida en adultos cuando el principio activo es usado en su indicación principal<sup>32,44</sup>. Por las características de este tipo de estudios, esta metodología se ha empleado en Colombia<sup>36,39,46,47,48</sup> y en el mundo<sup>12,18,35,37,38,40,41,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60</sup> para determinar el consumo de antibióticos en diferentes áreas geográficas<sup>14,15,16,50</sup>, diferentes períodos de tiempo<sup>12,35,38</sup>, en pacientes hospitalizados<sup>38-41,46,47,49,51-56</sup> o en la comunidad general<sup>12,35-37,48</sup>. También se ha empleado para la evaluación de programas o estrategias de impacto<sup>61-64</sup> o para determinar factores asociados al consumo de los antimicrobianos<sup>15,16</sup>.

Dado lo anterior varios países y regiones se han sumado a la vigilancia en el consumo de antimicrobianos como estrategia propuesta por la OMS para contener la resistencia microbiana en el mundo, empleando para ello los estudios de utilización de medicamentos. En Europa se creó en 2001 el proyecto European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC), que se encarga de vigilar el consumo de antibióticos tanto a nivel hospitalario como en la comunidad en países Europeos<sup>17</sup>. Este proyecto ha encontrado una amplia variación en el consumo general de antibióticos entre países, siendo el más alto Francia (32,2 DDD/1000hab/día) y el de menor consumo los países bajos (10,0 DDD/1000hab/día)<sup>57</sup>. Se ha observado un cambio en el consumo de antibióticos desde los viejos de estrecho espectro hasta los nuevos de amplio espectro<sup>57</sup>. También fluctuaciones estacionales con picos de aumento en invierno<sup>57</sup>. En el caso de las Quinolonas el consumo ha fluctuado entre 0.25 y 3.1 DDD/1000 habitantes, siendo el país de mayor consumo Portugal. Las Quinolonas de segunda generación representan más del 50% del uso de este tipo de medicamentos. Las nuevas quinolonas respiratorias (Levofloxacin y Moxifloxacin) representan más del 10% del uso de quinolonas en 12 países, con variación estacional extrema en estos países<sup>59</sup>. Para las Cefalosporinas se encontró que el país de mayor consumo fue Grecia (6.18 DDD/1000 hab/día). Las de primera, segunda y tercera generación fueron las más usadas en 6, 16 y 3 países, respectivamente. Se observa uso de cuarta generación (principalmente Cefepime) en ambulatorios en 11 países. Un aumento relativo de segunda generación (principalmente Cefuroxime) o tercera generación (principalmente Cefpodoxime o Cefixime) por más del 10% en 12 países coincidió con una disminución mayor igualmente del uso de primera generación en 8 países (principalmente Cefadroxilo, Cefalexina o Cefatrizine). En seis países el uso de cefalosporinas de primera generación aumentó, el de segunda generación disminuyó o ambas situaciones ocurrieron<sup>60</sup>. Una de las desventajas de la metodología de

este proyecto es la falta de estandarización de la fuente de información, ya que el reporte de estos países puede hacerse a partir de las compañías farmacéuticas, comerciantes, farmacias, compañías de investigación de mercadeo, aseguradoras de salud, autoridades regulatorias, instituciones científicas o asociaciones profesionales de proveedores de salud (farmacéuticos). Por otro lado, el consumo entre ambulatorio y hospitalario es consolidado, pero en muchos países la metodología para ello no es muy clara. Otro aspecto es la diferencia de la representatividad de la información sobre el consumo que cada país entrega al proyecto. Además en el proyecto se reconocieron como desventajas los problemas de la cobertura de la población, los problemas de la cobertura de los medicamentos y los problemas con la mezcla de la información entre el consumo ambulatorio y hospitalario. Sin embargo como medida para estimar los sesgos presentados se categorizaron en diferentes grados de validez para cada dato en cada país y cada año reportado <sup>17</sup>.

Para el caso de Latinoamérica un estudio realizado en 8 países (incluyendo Colombia), se encontró que el país de mayor consumo de antibióticos fue Argentina con 16.64 DDD/1000 habitantes. Los subgrupos terapéuticos más consumidos de mayor a menor en todos los países incluyendo Colombia fueron los del grupo de Penicilinas, macrolidos, lincosamidas, estreptograminas y quinolonas. La Azitromicina fue el macrolido de mayor consumo y la utilización de las Quinolonas permaneció en aumento para todos los países. Situaciones tales como crisis económica (como en Argentina), implementación de reglamentaciones que prohíben el uso de antibióticos sin la prescripción médica en las farmacias y las campañas masivas (efectivas en Chile, aunque no lo fue tanto en Venezuela), son algunas de las razones que se postulan relacionadas con la reducción del consumo de antibióticos en países latinoamericanos<sup>18</sup>. Estas cifras muestran un panorama favorable para Colombia en donde se mostró una reducción general del consumo de antibióticos, sin que los autores planteen una posible razón para ello. Sin embargo no debe ser motivo de confianza absoluta por las limitaciones metodológicas de este estudio. Por ejemplo, la fuente de información no fue estándar, no se vislumbra la realización de un muestreo probabilístico, no se conoce cómo fue la distribución de consumo por ciudades (probablemente en algunas ciudades la magnitud y la tendencia pueda ser mucho mayor que en otras), etc. De manera casi inmediata, después de los resultados de este estudio se publicó el texto titulado “Regulación y promoción para el uso adecuado de antibióticos en México”, teniendo en cuenta que este fue uno de los países con mayor consumo general de antimicrobianos. En este documento se plantean 7 lineamientos para el manejo de esta situación <sup>43</sup>. Este puede considerarse como un claro ejemplo del efecto que sobre políticas nacionales pueden generar estudios encaminados a determinar el consumo de estos medicamentos.

En Colombia también se han realizado estudios de consumo de antibióticos tanto a nivel hospitalario como ambulatorio. En instituciones de salud se ha encontrado que entre los antibióticos más consumidos en UCI Neonatal se encuentran Amikacina, Penicilina, vancomicina e Imipenem <sup>39</sup>, en medicina interna por su parte los más consumidos han sido las cefalosporinas, penicilinas y Quinolonas <sup>47</sup>. Para el caso de ambulatorios un estudio realizado en pacientes del régimen contributivo del Sistema General de Salud en 10 ciudades de Colombia (incluyendo Santiago de Cali), encontró que el consumo general fue de 1.58 DDD/1000

habitantes/día, que los antibióticos más dispensados fueron las penicilinas (Amoxicilina y Doxiciclina), seguido de Cefalosporinas de primera generación y Sulfonamidas. Que el costo total de consumo de antibióticos fue de US \$ 1.708.350 y por 1000 habitantes día de US \$ 1.13 en 2005 y de US \$ 1.0 en 2006 <sup>36</sup>. También en un servicio de consulta externa se encontró que los antibióticos más prescritos fueron Cefalexina, Ciprofloxacina y Amoxicilina <sup>37</sup>. Para el caso específico de Santiago de Cali, un estudio realizado en la comuna 5, mostró que la Amoxicilina, Azitromicina, Doxiciclina y Ciprofloxacina que constituyeron el 15% (4/26) de los antibióticos revisados, fueron los de mayor consumo representando el 70% del consumo entre quienes adquirieron este tipo de medicamentos <sup>48</sup>. Además la amoxicilina se encontró asociada con que fuese el vendedor de droguería que la aconsejara y que se empleara para afecciones del tracto respiratorio<sup>100</sup>.

### **2.3 Asociación entre resistencia microbiana y el consumo de antibióticos**

Varios estudios han mostrado la relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia microbiana. Por ejemplo, se ha encontrado que el descenso del consumo de Quinolonas puede resultar en disminución significativa de la resistencia de *Escherichia coli* en la comunidad <sup>11</sup>, la asociación entre el uso previo de Ciprofloxacina con *Klebsiella pneumoniae* resistente a Ceftazidima <sup>65,66</sup>, se han planteado nuevos patrones de resistencia a Fluoroquinolonas para *S. pneumoniae*<sup>67</sup>, e incluso se ha establecido que existe probabilidad de encontrarse *E. coli* resistente a ciprofloxacina con niveles de consumo de ciprofloxacina entre 5 y 9 DHD<sup>91</sup>. Para las Cefalosporinas se ha reportado que restringiendo el consumo de las de tercera generación es posible la disminución de la resistencia de *K. pneumoniae* a estos antibióticos <sup>68,69</sup> y su relación incluso con la dosis<sup>10</sup>. También se ha mostrado que restringir este grupo de antimicrobianos en instituciones de salud ha sido efectivo para la reducción de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)<sup>13</sup> y que el aumento de su consumo lleva a generar falla del tratamiento<sup>70</sup>. También se ha mostrado que la resistencia a Macrolidos por *Streptococcus pneumoniae* se encuentra asociado con el consumo de Azitromicina<sup>10,12,71-74</sup>.

### **2.4 Determinantes del consumo de antibióticos en la comunidad**

Además de la distribución del consumo de estos fármacos por países, también se han generado reportes de asociaciones del consumo con otras variables. Siendo así, el consumo de antibióticos puede presentar una distribución diferencial en zonas geográficas, estructuras socioeconómicas y períodos de tiempo. Un estudio realizado en la población de British Columbia, mostró un alto consumo de antibióticos en las zonas del norte, que las mayores tasas de consumo se asociaron con mayores proporciones de población aborigen, menor nivel de educación e individuos menores de 15 años. Por otro lado, se encontró una relación inversa entre algunas clases de antibióticos y variables como individuos mayores de 65 años, tasa de mortalidad, razón de médicos a población, tamaño del hogar y altas temperaturas en el mes de julio <sup>15</sup>. Otro estudio llevado a cabo en 17 países Europeos arrojó que los ingresos de la población, la estructura demográfica, la densidad de internistas y

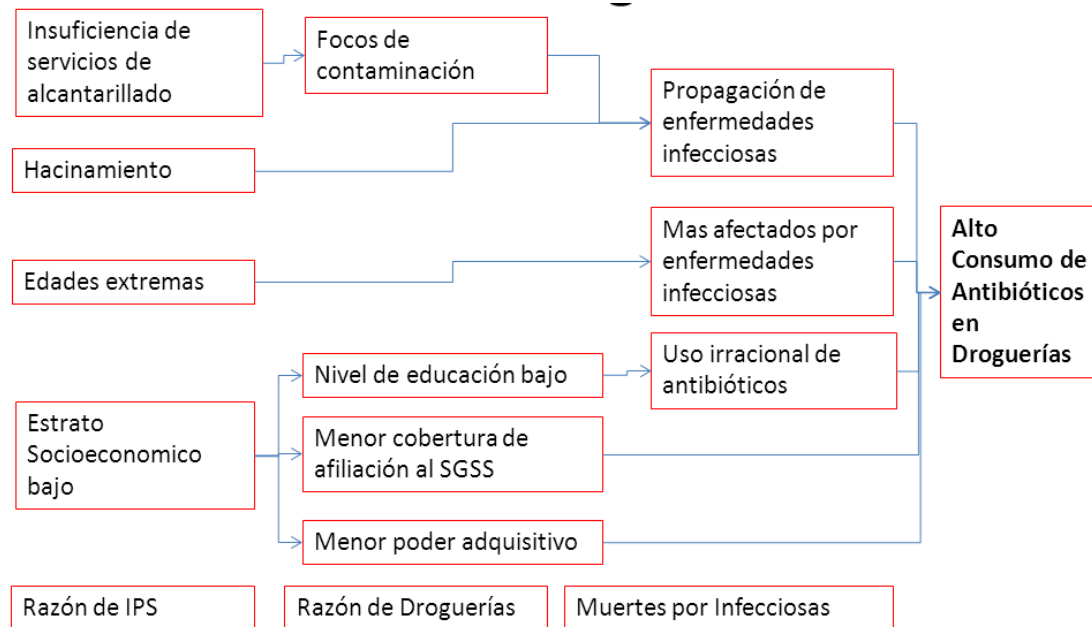
su método de remuneración fueron determinantes significantes del consumo de antibióticos<sup>16</sup>. Algunos estudios han encontrado relación entre meses de invierno<sup>11,58</sup> y las altas temperaturas <sup>15</sup> con un mayor consumo de antibióticos.

### 3 MARCO TEÓRICO

El marco teórico que guía el presente estudio se basa en dos componentes, uno relacionado con el comportamiento espacial y el otro con el comportamiento temporal del consumo de antibióticos. El consumo de antibióticos se ha asociado con la frecuencia de enfermedades infecciosas, por eso los modelos teóricos aquí planteados se fundamentan en el aumento de la propagación de este tipo de enfermedades, como a continuación se describe.

#### 3.1 Modelo espacial del consumo de antibióticos

El modelo que pretende explicar el comportamiento diferencial del consumo de antibióticos según áreas geográficas se basa en aspectos sociodemográficos de cada comuna como unidad de análisis. Algunos estudios relacionan el consumo de antibióticos con variables tales como la edad<sup>15,16,93</sup>, el nivel socioeconómico<sup>15,16,93</sup>, el nivel educativo<sup>16</sup>, la razón de profesionales y centros de salud por habitantes<sup>16,93</sup>, la tasa de mortalidad<sup>15,16</sup>, el hacinamiento<sup>15</sup>, la densidad de la población<sup>16</sup>, entre otros. No obstante, el modelo desarrollado en este proyecto incluye las siguientes variables sociodemográficas (figura 5):



**Figura 5.** Modelo de trabajo sobre el consumo de antibióticos relacionado con el componente espacial

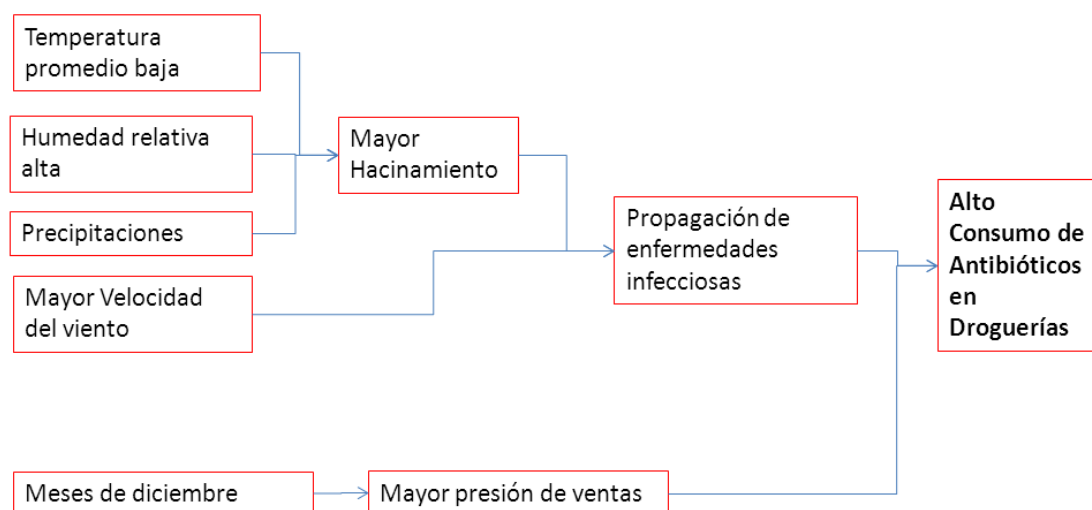
Las condiciones de hacinamiento pueden favorecer la propagación de enfermedades infecciosas, que a su vez pueden relacionarse con el mayor consumo de antibióticos. En este estudio se estimará como variable proxy para el hacinamiento la densidad de habitantes (habitantes/área) y la razón de habitantes/vivienda. Se ha encontrado que los niños y los adultos mayores son la población más afectada por enfermedades infecciosas y que por ser población vulnerable la preocupación por atender sus afecciones es mayor, es decir para esta población existe una preocupación global mayor por tratarles más oportunamente con medicamentos como los antibióticos en caso de que los requieran.

Comunas con habitantes de nivel de educación en promedio más alto probablemente tendrán mayor conocimiento de la importancia del uso racional de antibióticos y por ende su adquisición en droguerías sea más reducida. Se esperaría que las comunas de niveles económicos extremos tengan consumos de antibióticos menores que los de niveles intermedios. Los de mayores niveles económicos (por el mayor nivel educativo y quizás porque en estos se encuentren en mayor proporción profesionales del área de la salud) pueden ser una población cautelosa en el consumo de estos medicamentos, además con un alto porcentaje de afiliación a sistemas de salud y por ende probablemente con tendencia disminuida a la compra de estos medicamentos en droguerías, serán entonces una población relativamente de bajo consumo. Por otro lado, las comunas de bajo nivel económico a pesar de que por su menor nivel de educación sean más proclives al uso irracional de estos medicamentos, su situación económica probablemente no les permitan la compra de estos medicamentos de forma muy frecuente.

Una insuficiente cantidad de servicios de alcantarillado en una comuna puede aumentar las probabilidades de que las personas eliminen inadecuadamente sus residuos, conllevando a posibles focos de contaminación, que a su vez aumente el riesgo de propagación de enfermedades infecciosas, que a su vez puede desencadenar en aumento del consumo de antibióticos. Para este caso en el presente trabajo se evaluará esta situación con la variable de servicios de alcantarillado. Cabe anotar que esta variable no ha sido evaluada en otros estudios revisados.

## **2.1 Modelo temporal del consumo de antibióticos**

Para el aspecto temporal relacionado con el consumo de antibióticos las variables analizadas en este proyecto son las descritas en el figura 6.



**Figura 6.** Modelo de trabajo sobre el consumo de antibióticos relacionado con el componente temporal

Los cambios climatológicos que ocurren a lo largo del tiempo influyen en la frecuencia de enfermedades infecciosas, dependiendo la magnitud del impacto del cambio climático de las condiciones locales, la ecología y la epidemiología específica de las enfermedades. Los brotes de ciertas enfermedades infecciosas en el aire, como la gripe, el resfriado común, invasiva meningocócica y el virus sincitial respiratorio humano (VSR) en niños normalmente se producen durante la temporada de invierno en regiones. No obstante, este patrón estacional es más probable debido a la conducta humana, por ejemplo más personas en hacinamiento en el interior durante el invierno, que a variables climatológicas específicas<sup>94</sup>. De otro lado veranos más cálidos podrían, por ejemplo contribuir al riesgo de contraer la legionelosis si el calor provoca un aumento del uso de torres de refrigeración<sup>90</sup>. También se esperaría que ciertos meses del año el consumo de antibióticos aumente en relación con el aumento de las lluvias, la temperatura ambiental o la humedad relativa<sup>11,15,58,93</sup>. Otro aspecto temporal, pero que no necesariamente está relacionado con el clima puede ser la presión de ventas en ciertas temporadas del año. Se podría esperar que por situaciones de expectativas de venta se presente en el mes de diciembre mayor consumo de estos medicamentos, es decir la presión de las ventas a los vendedores de droguería puede incidir en que estos a su vez influyan en la necesidad de las personas para adquirir estos medicamentos.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo General**

Determinar, espacial y temporalmente, el consumo en Dosis Diaria Definida de antibióticos a partir de las ventas de un grupo de droguerías su asociación con variables sociodemográficas y climatológicas, en el municipio de Santiago de Cali, período de 2010 a 2013.

### **4.2 Objetivos específicos**

1. Estimar el consumo en Dosis Diaria Definida de los antibióticos Amoxicilina, Azitromicina, Doxiciclina, Cefalexina, Cefurxima, Ceftriaxona, Cefepima, Norfloxacin y Ciprofloxacina a partir de las ventas en droguerías para Santiago de Cali entre 2010 y 2013.
2. Establecer la correlación temporal entre el consumo en Dosis Diaria Definida mes a mes de cada antibiótico y variables climatológicas para Santiago de Cali entre 2010 y 2013.
3. Establecer la correlación espacial entre el consumo en Dosis Diaria Definida y variables sociodemográficas para Santiago de Cali.
4. Establecer la distribución espacial del consumo en Dosis Diaria Definida de antibióticos por comunas en Santiago de Cali.

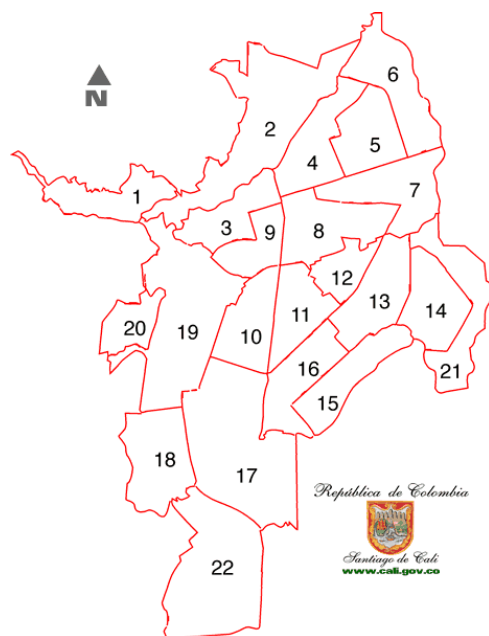
## 5 METODOLOGIA

### 5.1 Tipo de estudio

El presente fue un estudio ecológico, longitudinal y retrospectivo, sobre el análisis espacial y temporal del consumo de antibióticos de un grupo de droguerías en el municipio de Santiago de Cali entre 2010 y 2013. Como variable de exposición se consideraron variables climatológicas y demográficas, mientras que como variable resultado se definió el consumo mensual de antibióticos. Desde el punto de vista fármaco epidemiológico el presente trabajo se ubica dentro de los estudios de utilización de medicamentos del tipo de consumo<sup>30,31,32</sup>.

### 5.2 Área de estudio

Santiago de Cali es uno de los 42 municipios que conforman el departamento del Valle del Cauca, tiene una altitud de 995 m s.n.m, una temperatura promedio de 23 °C, con una extensión municipal de 564 Km<sup>2</sup> y se encuentra constituido por 22 comunas. Su población es de 2.119.908 habitantes en donde el 53% son mujeres, con un área de 56,026.20 y una densidad poblacional de 37.84. Para el presente trabajo el área de estudio lo conforma el municipio de Santiago de Cali, mientras que la unidad de análisis cada una de las 22 comunas que lo constituyen (figura 7)<sup>96</sup>.



**Figura 7.** Mapa por comunas de Santiago de Cali(tomado de la página web de la alcaldía de Santiago de Cali de2014<sup>96</sup>)

### 5.3 Población de estudio

La población de estudio la constituyeron las droguerías registradas oficialmente en la Unidad Ejecutora de Saneamiento (UES) del Valle del Cauca, en cada una de las comunas de Santiago de Cali y como unidad de muestreo se consideró cada droguería. A continuación se presenta la proyección de la población por comunas para Santiago de Cali por años para el periodo de estudio (tabla 1)<sup>92</sup>:

**Tabla 1.**Proyección de la población por comunas para Santiago de Cali por años desde 2010 a 2013

| Comuna | Total<br>Droguerías * | Población |        |        |        |          |
|--------|-----------------------|-----------|--------|--------|--------|----------|
|        |                       | 2010      | 2011   | 2012   | 2013   | Promedio |
| 1      | 13                    | 74729     | 77348  | 80028  | 82768  | 78718    |
| 2      | 50                    | 105499    | 107256 | 109050 | 110879 | 108171   |
| 3      | 21                    | 45843     | 45949  | 46057  | 46169  | 46005    |
| 4      | 15                    | 55012     | 54673  | 54339  | 54011  | 54509    |
| 5      | 26                    | 107379    | 108332 | 10928  | 110221 | 84215    |
| 6      | 60                    | 181165    | 182922 | 184668 | 186402 | 183789   |
| 7      | 35                    | 73913     | 73393  | 72876  | 7236   | 56855    |
| 8      | 43                    | 101400    | 101585 | 101777 | 101974 | 101684   |
| 9      | 23                    | 46848     | 46462  | 46083  | 45712  | 46276    |
| 10     | 53                    | 108639    | 109078 | 10952  | 109962 | 84658    |
| 11     | 33                    | 104302    | 104910 | 105518 | 106125 | 105214   |
| 12     | 22                    | 67751     | 67571  | 67394  | 67221  | 67484    |
| 13     | 40                    | 175688    | 176056 | 176437 | 176827 | 176252   |
| 14     | 51                    | 163405    | 165342 | 167237 | 169091 | 166269   |
| 15     | 22                    | 143612    | 146818 | 149995 | 153144 | 148392   |
| 16     | 34                    | 101974    | 103028 | 104075 | 105113 | 103548   |
| 17     | 29                    | 123676    | 126835 | 130014 | 133211 | 128434   |
| 18     | 35                    | 113474    | 116966 | 12051  | 124105 | 91649    |
| 19     | 42                    | 108156    | 109115 | 110074 | 111032 | 109594   |
| 20     | 18                    | 67587     | 67934  | 68283  | 68631  | 68109    |
| 21     | 23                    | 10155     | 103879 | 106113 | 108261 | 82102    |
| 22     | 9                     | 9718      | 10003  | 1029   | 10578  | 7832     |

|              |            |                |                |                |                |                |
|--------------|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Total</b> | <b>697</b> | <b>2089925</b> | <b>2205455</b> | <b>1914978</b> | <b>2188673</b> | <b>2099758</b> |
|--------------|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|

\*Según la relación de droguerías habilitadas por la Unidad Ejecutora de Saneamiento del 2011

### *Criterios de Inclusión*

Como criterios de inclusión de las droguerías en el estudio se tuvo en cuenta lo siguiente:

- Oficialmente registradas en la Unidad Ejecutora de Saneamiento del Valle.
- Que tuvieran registros de ventas de antibióticos de forma sistematizada, para asegurar la fiabilidad de la información
- Que tuvieran registros de ventas mensuales de estos medicamentos desde por lo menos el 2010 hasta el 2013, para que cumplan con el registro del tiempo de consumo considerado en el estudio
- Que tuvieran un kardex y registros de inventario de por lo menos una vez al año en el que se encuentren incluidos los antibióticos del estudio, para contribuir con la fiabilidad de la información.

### *Criterios de exclusión*

Como criterios de exclusión de las droguerías en el estudio se tuvo en cuenta al realizar el trabajo en campo lo siguiente:

- Droguería No visitada: Al no ser encontrada la droguería en las dos ocasiones que se buscara porque la dirección de la droguería no existía, la misma droguería no existía, la droguería estuviese cerrada, la droguería se ubicara en una dirección con problemas de seguridad y de acceso.
- Encargado ausente: Cuando después de que fue encontrada la dirección en las dos ocasiones que se visitara no se encontrara el encargado presente
- Incumplimiento de los criterios de inclusión: Cuando al encontrarse el encargado y verificar los criterios de inclusión, la droguería no cumpliera alguno de ellos

## **5.4 Diseño de Muestreo y Tamaño de muestra**

*Diseño de Muestreo:* Se planteó un diseño de muestreo estratificado donde los estratos correspondieron a las comunas de la ciudad de Cali. Dado el insuficiente tamaño de muestra en algunas comunas en el proceso de recolección de datos, no se pueden considerar los estratos como subpoblaciones por lo que las inferencias sobre los parámetros de estas subpoblaciones presentan limitaciones de tipo teórico y técnico en su construcción. Las limitaciones en su aplicación hacen que esta muestra se constituya en una muestra no probabilística.

### *Muestreo*

El muestreo finalmente se constituye en una muestra no probabilística, debido a que las droguerías de las cadenas de droguerías no tenían una distribución homogénea y uniforme y porque el resto de droguerías en muchos casos presentaban direcciones con problemas de acceso o no cumplían los criterios de inclusión. El equipo encuestador se presentó a las droguerías del listado obtenido de la Unidad Ejecutora de Saneamiento. En caso de que no fuese encontrada la droguería bien sea porque la dirección o la droguería no exista, porque estuviese cerrada en las dos ocasiones que se visitara por el equipo encuestador o porque su dirección se encontrara en un sector con problemas de seguridad, entonces serían catalogadas como droguerías no visitadas y quedarían excluidas. Al ser ubicadas y visitadas, se consultaba sobre la presencia del encargado de la droguería si este no se encontraba entonces se fijaba una nueva fecha de entrevista y si en esta nueva fecha tampoco se encontraba entonces esta droguería era descartada y se catalogaba como “encargado ausente”. Si el encargado se encontraba presente entonces se aplicaba la encuesta empleando el formato de identificación de la droguería (anexo 1). Con este formato se identificó si la droguería cumple con los criterios de inclusión, si no los cumple se catalogaba como “*no cumple los criterios de inclusion*” se excluye la droguería, mientras que si los cumple se consultaba al encargado la posibilidad de participar en el estudio. Si no acepta se catalogaba como “*Droguería no participante*” y se excluye de estudio, mientras que si acepta entonces se acuerda la recolección de la información. Se presentaron las consideraciones éticas del estudio y se hizo firmar el consentimiento informado (anexo 3). Este proceso se realizó hasta alcanzar el tamaño de muestra del estudio. No se realizó muestreo aleatorio, dado los problemas de accesibilidad, seguridad y de cumplimiento de los criterios de inclusión. Por lo tanto, las droguerías fueron seleccionadas por conveniencia y en la medida que se ubicara la dirección, cumplieran los criterios y aceptaran participar en el estudio.

*El tamaño de muestra:* se planeó para todas las droguerías oficialmente registradas en la UES para Santiago de Cali. Para ello se tuvo en cuenta: a) el total de droguerías registradas oficialmente en la UES para Santiago de Cali, que cumplieran los criterios de inclusión y potencialmente accedan a participar(N), b) la desviación estándar del valor de consumo en Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes-día antibiótico de mayor varianza en el consumo para la comuna 5 de Santiago de Cali <sup>48</sup>( $\sigma$ ) que fue de 0.412, c) un error admisible del 8,5% ( $\epsilon$ ) y d) un nivel de confianza del 95% (Z).

El valor del total de droguerías (N) se obtuvo de la prueba piloto de la siguiente manera. De acuerdo con esta prueba, de las droguerías visitadas en las que el encargado se encontraba presente y cumplían los criterios de inclusión, el 57% accedieron a participar en el estudio. Asumiendo que las droguerías del resto de Santiago de Cali se comportarían similarmente a esta comuna, entonces se extrapoló este valor al de las droguerías del municipio. De esta forma se calculó un total de 397 droguerías (57% de 697 droguerías).

Se tomó la desviación estándar de la Azitromicina que presentó el valor más alto de varianza para la comuna 5 de Santiago de Cali<sup>48</sup>, asumiendo que este antibiótico es también el de mayor consumo y presenta la misma variación para la ciudad. Empleando el software Epidat versión 4.0 se calculó el tamaño de muestra, en el cual se emplea la siguiente fórmula:

$$n_o = \frac{Z^2 * \sigma^2}{\varepsilon^2}$$

$$n = \frac{1}{(1 + (\frac{n_o}{N}))}$$

Aquí se obtuvo un tamaño de muestra (n) inicial de 74, al cual se le hizo ajuste por no respuesta del 10% (P), según la fórmula:

$$n = n * (\frac{100}{100 - P})$$

El tamaño de muestra (n) final ajustado por no respuesta fue de 82 droguerías. Este valor correspondió al 12% (82/697) del total de droguerías registradas y al 21%(82/397) del total de droguerías potencialmente participantes de acuerdo a la prueba piloto para Santiago de Cali. Al aplicar esta fracción muestral a cada comuna se obtuvieron la cantidad de droguerías para cada una de ellas (tabla 2).

**Tabla2.** Tamaño de Muestra y fracción de muestreo para cada comuna

| COMUNA    | TOTAL DROGUERIAS | Droguerías Potenciales (57% del total) | Droguerías a muestrear (21% de las potenciales) | Fracción de muestreo del total de droguerías | Fracción de muestreo de las Droguerías potenciales |
|-----------|------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Comuna 1  | 13               | 7                                      | 2                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 2  | 50               | 29                                     | 6                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 3  | 21               | 12                                     | 2                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 4  | 15               | 9                                      | 2                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 5  | 26               | 15                                     | 3                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 6  | 60               | 34                                     | 7                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 7  | 35               | 20                                     | 4                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 8  | 43               | 25                                     | 5                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 9  | 23               | 13                                     | 3                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 10 | 53               | 30                                     | 6                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 11 | 33               | 19                                     | 4                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 12 | 22               | 13                                     | 3                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 13 | 40               | 23                                     | 5                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 14 | 51               | 29                                     | 6                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 15 | 22               | 13                                     | 3                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 16 | 34               | 19                                     | 4                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 17 | 29               | 17                                     | 3                                               | 12%                                          | 21%                                                |
| Comuna 18 | 35               | 20                                     | 4                                               | 12%                                          | 21%                                                |

|              |            |            |           |     |     |
|--------------|------------|------------|-----------|-----|-----|
| Comuna 19    | 42         | 24         | 5         | 12% | 21% |
| Comuna 20    | 18         | 10         | 2         | 12% | 21% |
| Comuna 21    | 23         | 13         | 3         | 12% | 21% |
| Comuna 22    | 9          | 5          | 1         | 12% | 21% |
| <b>TOTAL</b> | <b>697</b> | <b>397</b> | <b>82</b> |     |     |

## 5.5 Variables

Se estableció el consumo a través de las ventas en droguerías teniendo en cuenta que esta es una variable proxy para determinar de forma indirecta el consumo de antibióticos en la población, asumiendo que todas las unidades vendidas son administradas. Se consideró droguería a todo establecimiento farmacéutico dedicado a la venta al detal de medicamentos y que se encontraran oficialmente registrados en la Unidad Ejecutora de Saneamiento del Valle. Esta entidad es una dependencia adscrita a la Secretaría Departamental del Valle del Cauca encargada, entre otras cosas, de emitir la autorización de funcionamiento de los Servicios Farmacéuticos, entre los que se encuentran las droguerías <sup>45</sup>.

Como variables independientes se establecieron las ambientales para cada mes durante el periodo de estudio y las sociodemográficas para cada comuna de Santiago de Cali.

### *Antibióticos Seleccionados*

Dentro de cada subgrupo terapéutico se escogieron los antibióticos con base en su consumo y su importancia en el tema de resistencia microbiana. Para el primer criterio los principios activos considerados fueron aquellos que en diferentes estudios se encontraron en mayor consumo, bien sea en la comuna 5 de Santiago de Cali<sup>48</sup>, en Colombia<sup>18,36</sup>, América Latina<sup>18</sup> o Europa<sup>58,59,60</sup>. En subgrupos terapéuticos con antibióticos de varias generaciones como el de las Cefalosporinas y las Quinolonas, se consideraron los fármacos más consumidos en cada grupo según su generación. Esto para apreciar la tendencia en el tiempo en el consumo con cada una de las diferentes generaciones. Para el segundo criterio se tuvo en cuenta, a partir del interés manifestado por el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), aquellos antibióticos marcadores de resistencia para los microorganismos pertenecientes al grupo ESKAPE (*Escherichiacoli*, *Staphylocousaureusmetilino resistente*, *Klebsiellapneumoniae*, *Acinetobacterbaumani*, *Pseudomona aeruginosa* y *Enterococcus* sp) y de importancia en resistencia microbiana encontrada en diversos estudios <sup>11,13,61,62, 64-72,75</sup>. De estos se consideraron aquellos que además mostraron mayores consumos en otros estudios.

Con base en las consideraciones anteriores se seleccionaron los antimicrobianos para este estudio (Tabla 3). Dentro de cada principio activo se tuvieron en cuenta todas las formas farmacéuticas, concentraciones y presentaciones comerciales registradas oficialmente en el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima)<sup>97</sup>.

**Tabla 3.** Descripción de los principios activos seleccionados para el estudio

| Subgrupo Terapéutico                 | Principio Activo              | Código ATC | DDD (mg)                        | Presentaciones Farmacéuticas                                                                     | Presentaciones Comerciales                                                                                                                    |
|--------------------------------------|-------------------------------|------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Penicilinas de amplio espectro       | Amoxicilina <sup>a</sup>      | J01CA04    | 1000                            | Suspensión oral (750mg/5mL, 500mg, 250mg/5mL, 125mg/5mL), cápsula (1000mg, 500mg, 250mg),        | Italmex, Amoxicilina, Moxylin, Amoxal, Amotex, Imaxilin, Amoxidal, etc                                                                        |
| Macrolidos                           | Azitromicina <sup>a</sup>     | J01FA10    | 300                             | Suspensión (200mg/5mL, 4%),), Tabletas (1000mg, 500mg)                                           | Azitromicina, Zaret, Azibax, Natrozim, Atromed, Cronozid, Bitrozil, Tromix                                                                    |
| Tetraciclinas                        | Doxiciclina <sup>a</sup>      | J01AA02    | 100                             | Tabletas (100mg)                                                                                 | Doxiciclina                                                                                                                                   |
| Quinolonas de Primera Generación     | Norfloxacin <sup>a,b</sup>    | J01MA06    | 800                             | Tabletas (400mg)                                                                                 | Norfloxacin, Norigran                                                                                                                         |
| Quinolonas de Segunda Generación     | Ciprofloxacina <sup>a,b</sup> | J01MA02    | 1000                            | Solución inyectable (200mg/10mL, 100mg/10mL), Solución Oftálmica (3%), Tabletas (500mg, 250mg, ) | Ciprofloxacina, Ciproftal, Espectroflex, Epritol, Ophardex, Tritonex,                                                                         |
| Cefalosporinas de primera generación | Cefalexina <sup>a</sup>       | J01DA01    | 2000                            | Suspensión (250mg/5mL, 125mg/5mL), Tabletas (1000mg, 500mg)                                      | Cellcor, Lospor, Endamox, Cefalite                                                                                                            |
| Cefalosporinas de Segunda generación | Cefuroxima <sup>a</sup>       | J01DA06    | 500 (oral)<br>3000 (parenteral) | Ampollas (1500mg, 750mg, ), Suspensión (500mg/5mL, 250mg/5mL), Tabletas (500mg, 250mg, 125mg)    | Cefuroxima, Biomicina, Cefxiro, Cefuren, Cesavess, Ciprocal, Fucerox, Furacetil, Pen-nil, Zinnat, Xorimax, Zinacef,                           |
| Cefalosporinas de Tercera generación | Ceftriaxona <sup>a,b</sup>    | J01DA13    | 2000                            | Ampollas (1000g, 500mg, 250mg),                                                                  | Ceftriaxona, Axtar, Biotaxona, Biotrif, Cefaxona, Ceftrian, Ceftridelt, Cetryn, IPCA-Stericef, Mesporin, Noctilan, Rocefin, Rusilin, Trixeft, |

| Subgrupo Terapéutico                | Principio Activo        | Código ATC | DDD (mg) | Presentaciones Farmacéuticas | Presentaciones Comerciales                                              |
|-------------------------------------|-------------------------|------------|----------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Cefalosporinas de Cuarta generación | Cefepime <sup>a,b</sup> | J01DA24    | 2000     | Ampollas (2000mg, 1000mg)    | Cefepime, Cefemin, Epibac, Cipen, Dimipra, Maxipime, Imation, Stricepim |

a - Antibióticos de mayor consumo<sup>36, 18,48,59,60, 58</sup>

b - Antibióticos de importancia en Resistencia microbiana<sup>11,65,66,67,68,69,70,71,72</sup>

### Consumo de Antibióticos

La variable dependiente es el consumo mensual de antimicrobianos en Dosis Diaria Definida / 1000 Habitantes /día. Para estimar esta variable es necesario utilizar otras covariables como son la cantidad de unidades vendidas de cada concentración del medicamento en cada droguería, la población de la comuna, los días del mes, la concentración y la dosis diaria definida de cada medicamento.

A continuación se presenta la definición operacional de las covariables (Tabla 4) y de la variable dependiente (Tabla 5):

**Tabla 4.** Definición operacional de las covariables para el cálculo de la variable dependiente.

| Variable                      | Definición operacional                                                      | Tipo de variable      | Posibles valores | Método de recolección                                       |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|-------------------------------------------------------------|
| Venta mensual                 | Cantidad en unidades del antibiótico vendido en cada droguería mensualmente | Cuantitativa discreta | 0, 1, 2, 3,...   | Formato de registro de ventas                               |
| Concentración del antibiótico | Peso en miligramos del principio activo en el medicamento                   | Cuantitativo discreta | 50, 100, ...     | Invima                                                      |
| Dosis Diaria Definida         | Dosis diaria en miligramos del                                              | Cuantitativo discreta | 50, 100, ...     | World Health Organization. Introduction to Drug Utilization |

|                        |                                    |                       |                    |                                                                                                  |
|------------------------|------------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | antibiótico                        |                       |                    | Research 2003 <sup>33</sup>                                                                      |
| Población de la comuna | Cantidad de personas de una comuna | Cuantitativo discreta | 8.971,..., 169.659 | Cali en Cifras 2011. Alcaldía de Santiago de Cali-Secretaria de Planeación de Cali <sup>92</sup> |
| Tiempo                 | Días del mes correspondiente       | Cuantitativo discreta | 28, 29, 30, 31     |                                                                                                  |

**Tabla 5.** Definición operacional de la variable dependiente, consumo de antibiótico

| Variable                     | Definición operacional                                                                                      | Tipo de variable      | Posibles valores                   | Método de recolección                                                                                                                |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DHD/1000<br>Habitantes / día | Es el consumo del antibiótico en la comuna expresado en dosis diaria definida por 1000 habitantes en un día | Cuantitativa continua | 0.0, 0.1, 0.2, 0.3,...<br>infinito | Cálculo a partir de las variables independientes<br><br>$\frac{DHD}{1000 \text{ hab/día}} = \frac{\sum_{i=1}^n Vi*Ci*1000}{DDD*t*P}$ |

Las variables independientes las constituyeron las climatológicas y las sociodemográficas.

*Variables Climatológicas*

Entre las variables climatológicas se escogieron las que se correlacionaron con el consumo de cada antibiótico a partir de estudios previos<sup>15,58,59</sup>. El valor de estas variables son los reportados por la estación meteorológica 802590 (SKCL) del clima en Cali desde el Alfonso Bonilla Aragón, no se trabajó con la información del IDEAM porque al realizar la consulta los datos disponibles eran hasta el 2009. Estas variables se describen operacionalmente a continuación (Tabla 6):

**Tabla 6.** Definición operacional de las variables independientes, climatológicas

| Variable                                   | Definición operacional                                                 | Tipo de variable      | Posibles valores | Método de recolección                |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|--------------------------------------|
| Temperatura media (T)                      | Temperatura promedio durante el mes de estudio (°C)                    | Cuantitativa continua | 22 a 26          | estación meteorológica 802590 (SKCL) |
| Humedad relativa media (H)                 | Humedad relativa media del mes de estudio (%)                          | Cuantitativa continua | 66 a 83 %        | estación meteorológica 802590 (SKCL) |
| Precipitación (PP)                         | Precipitaciones total de lluvias presentadas en el mes de estudio (Mm) | Cuantitativa continua | 0 a 272 mm       | estación meteorológica 802590 (SKCL) |
| Visibilidad media (VV)                     | Visibilidad media del mes de estudio (Km)                              | Cuantitativa continua | 8 a 11 Km        | estación meteorológica 802590 (SKCL) |
| Velocidad media del viento (V)             | Velocidad media del viento del mes de estudio (Km/h)                   | Cuantitativa continua | 5 a 10 Km/h      | estación meteorológica 802590 (SKCL) |
| Velocidad máxima sostenida del viento (VM) | Velocidad máxima sostenida del viento del mes de estudio (Km/h)        | Cuantitativa continua | 17 a 28 Km/h     | estación meteorológica 802590 (SKCL) |
| Indica si hubo lluvia o llovizna (RA)      | En la media mensual, total días que llovió en el mes de estudio        | Cuantitativa discreta | 4 a 24           | estación meteorológica 802590 (SKCL) |
| Indica si hubo tormenta (TS)               | En la media mensual, total días con tormenta en el mes de estudio      | Cuantitativa discreta | 0 a 16           | estación meteorológica 802590 (SKCL) |
| Indica si hubo niebla (FG)                 | En la media mensual, total días con niebla en el mes de estudio.       | Cuantitativa discreta | 0 a 13           | estación meteorológica 802590 (SKCL) |

### *Variables Socio demográficas*

Para las variables sociodemográficas se escogieron las reportadas del informe de Secretaría de planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali, del censo del DANE y de la Unidad Ejecutora de Saneamiento del Valle del Cauca. Se emplearon estas tres fuentes de información porque de cada una de ellas se obtuvo información sociodemográfica diferente de cada comuna de Santiago de, como aquí se muestra (Tabla 7):

**Tabla 7.** Definición operacional de las variables independientes, sociodemográficas

| Variable                           | Definición operacional               | Tipo de variable      | Posibles valores | Método de recolección                                                                         |
|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Densidad bruta (habitantes / área) | Total habitantes / área (m2)         | Cuantitativa continua | 9 a 400          | Informe del Departamento administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali 2011 |
| Menores o iguales a 14 años        | Total habitantes menores o iguales a | Cuantitativa continua | 0,1 a 0,3        | Informe del Departamento administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali 2011 |

|                                                  |                                                                          |                       |                |                                                                                              |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | 14 años / Total población                                                |                       |                |                                                                                              |
| Entre 15 y 59 años                               | Total habitantes entre 15 y 59 años / Total población                    | Cuantitativa continua | 0,1 a 0,3      | Informe del Departamento administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011 |
| Mayores o iguales a 60 años                      | Total habitantes mayores o iguales a 60 años / Total población           | Cuantitativa continua | 0,1 a 0,3      | Informe del Departamento administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011 |
| Estrato socioeconómico bajo                      | Lados de manzana de estrato bajo / lados de manzana total                | Cuantitativa continua | 0,0 a 1,0      | Informe del Departamento administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011 |
| Estrato socioeconómico medio y alto              | Lados de manzana de estrato medio y alto / lados de manzana total        | Cuantitativa continua | 0,0 a 1,0      | Informe del Departamento administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011 |
| Razón de habitante s / Institución de salud /    | Total instituciones de salud / habitante                                 | Cuantitativa continua | 5000 a 36000   | Informe del Departamento administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011 |
| Razón de habitantes / droguería                  | Total habitante s /Droguerías                                            | Cuantitativa continua | 440 a 6600     | Unidad Ejecutora de Saneamiento2011                                                          |
| Razón de habitantes / vivienda                   | Total habitantes / vivienda                                              | Cuantitativa continua | 0 a 41         | Informe del Departamento administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011 |
| Razón de habitantes / servicio de alcantarillado | Total habitantes / suscriptores de servicio de alcantarillado            | Cuantitativa continua | 0 a 570        | Informe del Departamento administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011 |
| Muertes por enfermedades infecciosas             | Número de muertes por enfermedades infecciosas / Total habitantes        | Cuantitativa continua | 0,0001 a 0,003 | Informe del Departamento administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011 |
| Habitantes con hasta educación preescolar        | Habitantes con nivel de educación hasta preescolar / total habitantes    | Cuantitativa continua | 0,3 a 0,8      | DANE, censo 2005                                                                             |
| Habitantes con hasta educación primaria          | Habitantes con el nivel de educación hasta primaria / total habitantes   | Cuantitativa continua | 0,3 a 0,8      | DANE, censo 2005                                                                             |
| Habitantes con desde educación secundaria        | Habitantes con el nivel de educación desde secundaria / total habitantes | Cuantitativa continua | 0,3 a 0,8      | DANE, censo 2005                                                                             |
| Distribución racial                              | Total habitantes de la raza respectiva / total habitantes                | Cuantitativa continua | 0,09 a 0,6     | DANE, censo 2005                                                                             |
| Habitantes de raza indígena                      | Habitantes de raza indígena / total habitantes                           | Cuantitativa continua | 0,3 a 0,8      | DANE, censo 2005                                                                             |
| Habitantes de raza                               | Habitantes de raza                                                       | Cuantitativa          | 0,3 a 0,8      | DANE, censo 2005                                                                             |

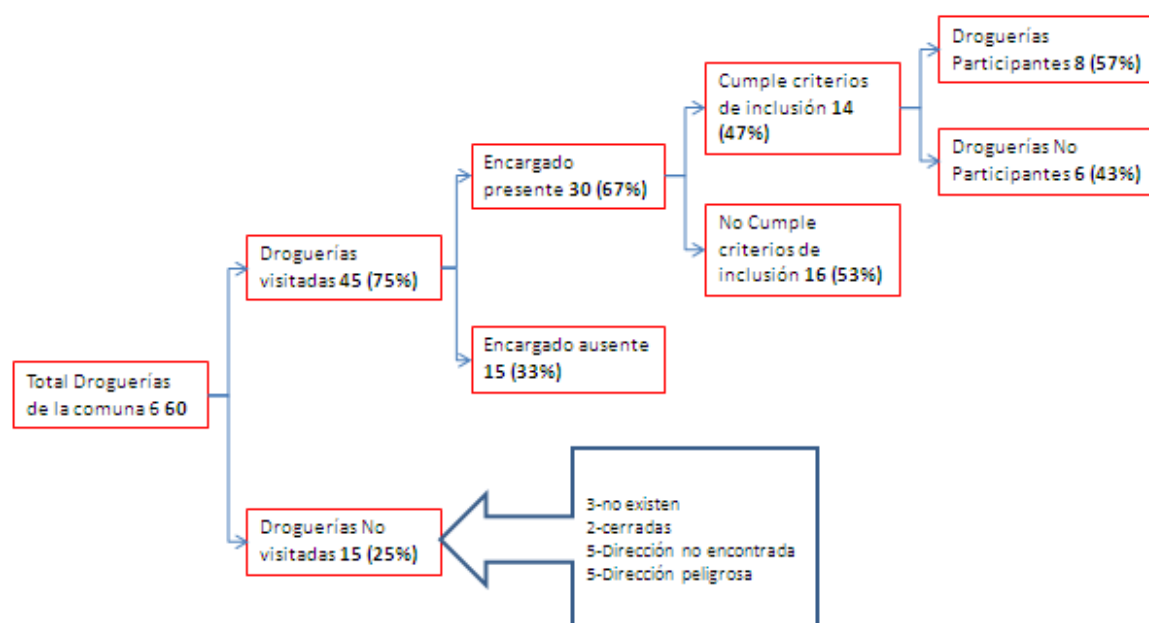
|                           |                                              |                       |           |                  |
|---------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|-----------|------------------|
| rom                       | rom / total habitantes                       | continua              |           |                  |
| Habitantes de raza raizal | Habitantes de raza raizal / total habitantes | Cuantitativa continua | 0,3 a 0,8 | DANE, censo 2005 |
| Habitantes de raza negra  | Habitantes de raza negra / total habitantes  | Cuantitativa continua | 0,3 a 0,8 | DANE, censo 2005 |
| Habitantes de otras razas | Habitantes de otras razas / total habitantes | Cuantitativa continua | 0,3 a 0,8 | DANE, censo 2005 |

Algunas variables forman subcategorías como son el caso de la edad, el estrato socioeconómico, la educación y la raza. Para estas se realizaron análisis especiales como más adelante se describe.

### 5.6 Recolección y administración de la información

Se realizó una prueba piloto en las droguerías de la comuna 6 que es la que mayor número de estas tiene registrado en la Unidad Ejecutora de Saneamiento, con un total de 60 representando un 8.6% del total de droguerías en Santiago de Cali. El objetivo de esta prueba fue determinar la proporción de droguerías que cumplieran con los criterios de inclusión y la posibilidad de participación que tendrían. Para ello el equipo encuestador se presentó a las direcciones de las droguerías del listado. En caso de que no fuese encontrada la droguería bien sea porque la dirección o la droguería no exista, porque estuviese cerrada en las dos ocasiones que se visitara o porque su dirección se encontrara en un sector con problemas de seguridad, entonces serían catalogadas como droguerías no visitadas y quedarían excluidas. Al ser ubicadas y visitadas las droguerías se consultaban sobre la presencia del encargado de la droguería si este no se encontraba entonces se fijaba una nueva fecha de entrevista y si en esta nueva fecha tampoco se encontraba entonces esta droguería se descartaba y se catalogaba como “encargado ausente”. Si el encargado se encontraba presente entonces se aplica la encuesta empleando el formato de identificación de la droguería (anexo 1). Con este formato se identifica si la droguería cumple con los criterios de inclusión, si no los cumple se excluye la droguería, mientras que si los cumple se consulta al encargado la posibilidad de participar en el estudio. Si no acepta se excluye del estudio, mientras que si acepta entonces se acuerda la recolección de la información. Se presentan las consideraciones éticas del estudio y se solicita la firma el consentimiento informado (anexo 3).

En la figura 8 se muestra el desarrollo de la prueba piloto. Se puede apreciar que el 57% de las droguerías que cumplieran los criterios de inclusión participaron en la prueba (8/14).



**Figura 8.** Descripción del proceso de muestreo para la prueba piloto en la comuna 6

*Diseño y prueba de Instrumentos:* se diseñó un instrumento de recolección de la información que permitiera recoger las ventas de los antibióticos para cada droguería de forma mensual entre 2010 y 2013 (anexo 2). Para determinar el grado de comprensión del formato, el mismo fue sometido a una prueba piloto con 5 de las personas que se encargaron de recoger los datos. De acuerdo con los resultados de esta prueba se realizaron los ajustes necesarios para obtener el formato final.

#### **a) Selección, capacitación y supervisión del personal de campo**

Para la recolección de la información se seleccionaron y entrenaron 6 encuestadores. La capacitación y el entrenamiento incluyó aspectos relacionados con la orientación general del estudio, la presentación de la investigación a los participantes, el manejo de la custodia de la información, los criterios de selección, el manejo del formato y normas para la entrega de la información a la dirección del proyecto.

#### **b) Captación y obtención de datos de las droguerías participantes**

Se contactaron a personas que tuvieran acceso a la información de ventas en cadenas de droguerías de la ciudad. Se les verificó el cumplimiento de los criterios de inclusión, se les presentó el estudio y se les solicitó participar en el mismo. Dado que el número de droguerías de las cadenas de droguerías participantes fue insuficiente se completó el tamaño de muestra con droguerías independientes ubicadas en distintos barrios y comunas de Santiago de Cali.

### *Administración de los datos*

La información se registró en los formatos por parte de los 6 encuestadores previamente capacitados. Los registros de las ventas de cada droguería mensualmente para cada antibiótico y la población total de cada comuna fueron ingresados en una plantilla en Excel. En este archivo se diseñó una hoja de cálculo para estimar el valor de las Dosis Diarias Definidas por 1000 habitantes día, para cada antibiótico, cuya fórmula se describe más adelante en el apartado de análisis estadístico.

*Control de Calidad:* Para el control de calidad de la información recolectada en terreno el supervisor del proyecto verificó el correcto diligenciamiento de cada uno de los formatos. Si se encontraron inconsistencias o datos incompletos los formatos fueron devueltos al encuestador respectivo para su corrección.

Otro control de calidad fue que el supervisor del proyecto verificó vía telefónica la veracidad de la información diligenciada de la droguería, para ello se empleó un muestreo simple por atributos de nivel de inspección normal (II) y nivel aceptable de calidad de 0.4 según NTC-ISO 2859-1<sup>78</sup>. Este control consistió en que si por ejemplo en la droguería se contaba con 1500 datos de ventas (tamaño del lote) empleando la tabla 1 del anexo 5 le correspondería para el nivel general de inspección normal (II) la letra K. Considerando un nivel aceptable de calidad de 0.4 se pasaría de la tabla 1 a la tabla 2, correspondiéndole a la letra k un tamaño de muestra de 125 unidades, lo que significa que de los 1500 datos de la droguería se revisarían 125 de estos datos. Empleando en la tabla 2 el nivel aceptable de calidad de 0.4 le correspondería aceptar la revisión con hasta 1 dato incorrecto y rechazarlo con a menos 2 datos incorrectos. En resumen para 1500 registros de ventas se tomaría por muestreo aleatorio simple una muestra de 125 datos. Estos datos vía telefónica o por email se corroborarían con los que tienen en la droguería y si uno de estos datos es incorrecto se considera aceptable, mientras que si 2 o más de estos datos eran incorrectos, se rechazaría el lote lo cual conllevaría a revisar todos los 1500 registros de la droguería. También se realizó control de calidad de la digitación empleando entrada doble de los datos por 2 digitadores independientes, para luego compararlos en pro de detectar y corregir datos discordantes entre ellos. Si los datos eran discordantes entonces se l supervisor verificó y corrigió el dato.

Los datos extremos identificados fueron posteriormente revisados en la base de datos original, para verificar si estos estaban correctos. Si no lo estaban se buscaba el error para corregirlos, sino se encontraba claramente el error se decidió retirar el dato del análisis. Si al verificar el dato se encontraba correcto se mantenía finalmente en el análisis.

### 5.7 Análisis estadístico

A continuación se presenta el plan de análisis enfocado en los objetivos específicos planteados.

#### **Objetivo 1. Estimación del consumo en Dosis Diaria Definida de antibióticos a partir de las ventas en droguerías para Santiago de Cali**

Empleando la metodología de la dosis diaria definida / 1000 habitantes/día (DHD/1000 habitantes) se calculó el consumo de los antibióticos para cada comuna y mes del periodo de estudio según la siguiente fórmula<sup>30,31,32</sup>:

$$\frac{DHD}{1000 \text{ hab/día}} = \frac{\sum_{i=1}^n Vi * Ci * 1000}{DDD * t * P}$$

Donde:

V = Ventas del antibiótico en el mes de estudio (unidades)

C = Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

n = número total de concentraciones diferentes

DDD = Dosis diaria definida (mg). Que es una constante para cada antibiótico <sup>44</sup>

t = número de días del mes de estudio (días)

P: número de personas de la comuna de estudio (personas).

En la fórmula de consumo se pueden tener en cuenta varias concentraciones de un mismo antibiótico, dado que en el numerador lo que realmente interesa son los miligramos vendidos los cuales se pueden obtener por la sumatoria de las ventas en unidades multiplicado por los miligramos de la presentación (  $\sum_{i=1}^n Vi * Ci$ ).

Teniendo en cuenta que para el consumo no se toman las ventas de todas las droguerías de la comuna sino de una muestra y que la población considerada en el cálculo es la de toda la comuna, se estimó el consumo de una forma ponderada, para lo cual la población se multiplicó por la fracción de muestreo de cada comuna, así:

$$\text{fracción de muestreo} = \frac{\text{numero de droguerías participantes}}{\text{numero de droguerías registradas en la UES}}$$

DHD / 1000 habitantes-día(ponderado) =DHD/1000 habitantes-día\*fracción de muestreo

### **Validación de la hoja de cálculo para estimar el consumo en Dosis Diaria Definida**

Los datos del consumo en DHD/1000 habitantes/día se calcularon en una plantilla en Excel diseñada especialmente para este proyecto. Esta hoja de cálculo fue validada, teniendo en cuenta la configuración de la validación de datos, comprobando la entrada no valida y validando la fórmula de resultado de consumo. A continuación se describe este proceso:

#### **Configuración de la validación de datos**

1. Configuración de la hoja de cálculo: Se introdujo primero los datos y fórmulas en la hoja de cálculo.
2. Definir la configuración de las celdas de ventas: Se designó el tipo de validación, el mensaje entrante y el mensaje de error, como se muestra a continuación:
  - Numéricos: Se especificó que la entrada a las celdas de ventas deben ser números mayores o iguales que cero.
  - Mensaje de entrada: Mensaje que aparece cuando el usuario se ubica en la celda, con el fin de guiarlo sobre el tipo de datos a introducir. En este caso para las celdas de las ventas fue: *“No debe ingresar números menores que cero, ni letras o símbolos”*.
  - Mensaje de error: Mensaje que aparece cuando el usuario escribe datos no validos en la celda y presiona la tecla entrar. Se empleó el tipo de mensaje Grave, en el que no se permite la entrada de datos no válidos. Incluyendo el texto: *“Dato menor que cero (Negativo)”*. El usuario no puede introducir los datos no válidos y puede hacer clic en Reintentar para modificar la celda o en Cancelar para empezar de nuevo
3. Prueba de las reglas de validación: Se introdujeron datos de ventas válidos y no válidos en las celdas, para asegurarse de que funcionara debidamente la configuración y los mensajes aparezcan en el momento previsto. Si se presentaron violaciones en estas pruebas, la configuración de las celdas fueron corregidas.
4. Protección de la hoja de cálculo: Se protegió la hoja de cálculo después de configurar la validación, desbloqueando las celdas validadas antes de proteger la hoja de cálculo.
5. Comprobar si los resultados incluyen datos no válidos Después de que los usuarios introduzcan datos en la hoja de cálculo, podrá comprobar si ésta incluye datos no válidos de acuerdo lo que se describe más adelante en este artículo.

Comprobar si hay entradas no válidas en una hoja de cálculo

Se configuró la hoja de cálculo de modo que mostrara círculos rojos alrededor de los datos que no cumplan los criterios, facilitando así la búsqueda de errores. Esto fue útil al recibir las hojas de cálculo de los digitadores que introdujeron las ventas.

Validación de la fórmula de consumo en Dosis Diaria Definida.

Se confeccionó en Microsoft Office Excel 2007 la fórmula de consumo en Dosis Diaria Definida de acuerdo a la formula antes descrita. Para ello se empleó un muestreo simple por atributos de nivel de inspección estricta (III) y nivel aceptable de calidad de 0.4 según NTC-ISO 2859-1<sup>78</sup>. La hoja de cálculo contaba con 9504 celdas de resultado de consumo obtenidas de la siguiente forma: 9 antibióticos, vendidos en 4 años (2010 a 2013), en 12 meses (enero a diciembre) y en las 22 comunas de Santiago de Cali. Este control consistió en que de este total de celdas de resultado de consumo (tamaño del lote) empleando la tabla 1 del anexo 5 le correspondería para el nivel general de inspección normal (II) la letra L. Considerando un nivel aceptable de calidad de 0.4 se pasaba de la tabla 1 a la tabla 4, correspondiéndole a la letra L un tamaño de muestra de 200 celdas de resultado de consumo, que fueron las que finalmente se revisaban. Empleando en la tabla 4 el nivel aceptable de calidad de 0.4 le correspondería aceptar la revisión con ningún dato incorrecto y rechazarlo con solo un dato incorrecto. En resumen para 9504 celdas resultado de consumo se tomaron por muestreo aleatorio simple una muestra de 200 celdas. Los datos de las covariables (ventas, concentración, DDD, días del mes y habitantes de la comuna) para las celdas resultado de consumo seleccionado en el muestreo aleatorio simple, fueron entregadas a dos Químicos Farmacéuticos conocedores de la metodología de consumo de medicamentos, para que de forma manual realizaran los cálculos respectivos. Se comparó lo calculado de forma manual por los Químicos Farmacéuticos con lo arrojado por la hoja de cálculo, si ninguno de los resultados de estos datos era incorrecto se consideraba aceptable el cálculo de la celda, mientras que si al menos uno era incorrecto, se rechazaba el resultado de la hoja de cálculo, lo cual conllevaría a revisar todos los 9504 celdas de resultado de cálculo de consumo de la hoja de cálculo, lo que implicaba la corrección de los errores de la formula.

### **Determinación del consumo en Dosis Diaria Definida**

Se estimó el consumo de cada antibiótico mes a mes para cada comuna desde 2010 a 2013. A partir de este se calculó de forma ponderada para cada antibiótico y para el total de antibióticos:

#### **a-consumo mes a mes de 2010 a 2013**

Se estimó el consumo del total y de cada uno de los antibióticos mes a mes de 2010 a 2013.

Para cada antibiótico se calculó de la siguiente forma:

$$\frac{DHD}{1000 \text{ hab/día}} = \frac{\sum_{i=1}^n Vi * Ci * 1000}{DDD * t * P}$$

Donde:

V = Ventas del antibiótico en el año de estudio (unidades)

C = Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

n = número total de concentraciones diferentes

m = año considerado (2010 a 2013)

DDD = Dosis diaria definida (mg). Que es una constante para cada antibiótico <sup>44</sup>

t = número de días del mes de estudio (días)

P: número de personas de la comuna de estudio (personas).

Para el total de antibióticos se calculó de la siguiente forma:

$$\frac{DHD}{1000 \text{ hab/día}} = \left( \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \frac{Vij * Cij}{DDDj} \right) * \left( \frac{1000}{t * P} \right)$$

Donde:

V = Ventas del antibiótico en el año de estudio (unidades)

C = Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

n = número total de concentraciones diferentes

m = antibiótico considerado (Amoxicilina, Azitromicina, Doxiciclina, Cefalexina, Cefuroxima, Ceftriaxona, Cefepima, Norfloxacin y Ciprofloxacina)

DDD = Dosis diaria definida (mg). Que es una constante para cada antibiótico <sup>44</sup>

t = número de días del mes de estudio (días)

P: número de personas de la comuna de estudio (personas).

### **b-consumo anual ponderado de 2010 a 2013 total y por antibióticos**

Para estimar este consumo en la formula se tuvo en cuenta las ventas totales en unidades para todo el año y los 365 días del año

$$\frac{DHD}{1000 \text{ hab/día}} = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m Vij * Cij * 1000}{DDD * t * P}$$

Donde:

V = Ventas del antibiótico en el año de estudio (unidades)

C = Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

n = número total de concentraciones diferentes

m = año considerado (2010 a 2013)

DDD = Dosis diaria definida (mg). Que es una constante para cada antibiótico <sup>44</sup>

t = número de días del mes de estudio (días)

P: número de personas de la comuna de estudio (personas).

### **c-consumo ponderado de cada mes del año total y por antibióticos**

Se estimó el consumo en Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes día ponderado por meses del año

$$\frac{DHD}{1000 \text{ hab/día}} = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m Vij * Cij * 1000}{DDD * t * P}$$

Donde:

V = Ventas del antibiótico en el año de estudio (unidades)

C = Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

n = número total de concentraciones diferentes

m = Mes considerado (enero a diciembre)

DDD = Dosis diaria definida (mg). Que es una constante para cada antibiótico <sup>44</sup>

t = número de días del mes de estudio (días)

P: número de personas de la comuna de estudio (personas).

#### **d-consumo ponderado por cada comuna total y para cada antibiótico**

Se estimó el consumo en Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes día por comunas total para los 4 años para el total y para cada uno de los antibióticos.

$$\frac{DHD}{1000 \text{ hab/día}} = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m Vij * Cij * 1000}{DDD * t * P}$$

Donde:

V = Ventas del antibiótico en el año de estudio (unidades)

C = Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

n = número total de concentraciones diferentes

m = comuna considerada

DDD = Dosis diaria definida (mg). Que es una constante para cada antibiótico <sup>44</sup>

t = número de días del mes de estudio (días)

P: número de personas de la comuna de estudio (personas).

Para cada venta por comuna-mes se calculó su intervalo de confianza al 95%, empleando la fórmula para muestras grandes (n>30) cuando no se conoce la varianza poblacional. Esto se llevó a cabo con el fin establecer los valores mínimos y máximos entre los cuales se encontraría el estimador de consumo, dado que los datos empleados fueron los de una muestra. Para esto se empleó el software Stata versión 10.

### *Análisis exploratorio*

Se realizó un análisis exploratorio de datos con los consumos de cada uno de los antibióticos, con las variables climatológicas y con las variables demográficas para Santiago de Cali. El consumo epidemiológico de cada antibiótico se expresó como Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes día (DHD/1000 hab-día). La medida resumen para variables cuantitativas continuas fue el consumo ponderado para la variable dependiente. Se identificaron los valores extremos del consumo de cada antibiótico a través de gráficas de cajas y bigotes.

**Objetivo 2. Establecer la correlación temporal entre el consumo en Dosis Diaria Definida mes a mes de cada antibiótico y variables climatológicas para Santiago de Cali entre 2010 a 2013.**

**Objetivo 3. Establecer la correlación espacial entre el consumo en Dosis Diaria Definida de cada comuna y variables sociodemográficas para Santiago de Cali**

La variable resultado Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes día es del tipo cuantitativo continua, y como en otros estudios<sup>15,93</sup> en el presente se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple. Para este análisis se desarrollaron dos abordajes:

- 1- El temporal en donde las variables independientes fueron cada una de las variables climatológicas mes a mes a lo largo del periodo de estudio.
- 2- El espacial en donde las variables independientes fueron las variables sociodemográficas de cada comuna en Santiago de Cali.

Algunas de las variables sociodemográficas presentan distintas subcategorías, como lo son: la edad, el estrato socioeconómico, el nivel de educación y las razas. En este caso se hicieron análisis multivariados de cada consumo de antibióticos con las variables de cada subcategoría. Se escogieron las variables de cada categoría que mostraran significancia estadística ( $p < 0.2$ ), luego estas variables fueron incluidas junto con el resto para generar el modelo final.

Para obtener cada uno de los modelos se utilizó el método paso a paso, escogiendo el modelo que en conjunto fuese significativo ( $p < 0.05$ ), con variables independientes que también resultaron significativas ( $p < 0.05$ ).

Para el modelo final se estimó el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) el cual indica con un valor de uno (1) una relación directa perfecta, de menos uno (-1) relación inversa perfecta y de cero (0) no relación entre la variable dependiente y las independientes. También se estimó el coeficiente de determinación ( $R$ ) para el modelo final y para cada variable independiente se estimó el coeficiente de regresión a través del método de mínimos cuadrados<sup>95</sup>. Luego cada uno de los modelos generados (tanto espaciales como temporales) fueron diagnosticados verificando el cumplimiento de los siguientes supuestos:

1. Que el número de datos fuese 5 o más veces superior que el número de variables independientes del modelo. Esto se contempló para evitar altos errores de estimación.
2. Que el término de perturbación estuviese normalmente distribuido. Después de realizar la regresión se generaron variables, con los residuos de esta. Dichas variables se generaron en 3 modalidades: a) residuos simples medidos en las mismas unidades que la variable dependiente (residuales), b) residuos tipificados, es decir transformados para que tengan media de cero y desviación típica igual a uno y c) los residuos “studentizados”, si se divide por la desviación típica de los residuales.
3. Que la varianza sea constante o que haya homocedasticidad. La homocedasticidad es el hecho de que las varianzas residuales sean las mismas independientemente de los valores de las variables climatológicas o sociodemográficas (variables independientes) y de los valores predichos del consumo de antibióticos (variable dependiente). Para identificar homocedasticidad se aplicó la prueba de Cook-Weisberg, en la que la hipótesis nula es que la varianza es constante.
4. Que no exista multicolinealidad en los regresores. Para evaluar la ausencia de multicolinealidad entre variables independientes de cada modelo se empleó el criterio de tolerancia y el factor de inflación de la varianza (*vif*). El valor de la tolerancia es la cantidad de variabilidad de las variables independientes no explicadas por el resto de dichas variables, va de cero (colinealidad) a uno (no colinealidad). El VIF es el inverso de la tolerancia y mide el grado en el que cada variable independiente se explica por otras variables independientes. Se estableció que no existe colinealidad si el valor de VIF es inferior a 5, equivalente a un coeficiente de correlación de 0.9.
5. Que el modelo de regresión sea lineal en sus parámetros. Esto se refiere a que se dé efectivamente una relación lineal y a que la variable dependiente depende efectivamente de los predictores de la ecuación. Con el test de *Ramsey* se verificó los errores de especificación para el caso de variables omitidas. Aquí se asume que los términos de perturbación son independientes y normalmente distribuidos, lo cual se evaluó con el supuesto 2 de esta validación<sup>98</sup>.

Para generar y diagnosticar los modelos tanto temporales con variables climatológicas como espaciales con variables sociodemográficas se empleó el software Stata versión 10.

#### **Objetivo 4. Establecer la distribución espacial del consumo en Dosis Diaria Definida de antibióticos por comunas en Santiago de Cali**

Aplicando los principios de la estadística espacial se llevó a cabo un análisis exploratorio de datos espaciales (EASD) con el objeto de describir y visualizar la distribución de los consumos, identificando localizaciones atípicas, asociaciones espaciales de patrones y la estructura espacial de la distribución<sup>79,80,81,82</sup>.

## Índices de autocorrelación espacial

Con la autocorrelación espacial se puede conocer si existe o no relación espacial entre los consumos es decir, se determina si la distribución del consumo es aleatoria o se debe a un factor determinado. Si hay concentración de datos del consumo en comunas vecinas o cercanas pudiera existir un factor espacial que provoque esto, si la distribución es dispersa su comportamiento pudiera ser aleatorio y no debido a un factor espacial.

*Global:* Con el índice global se obtiene un índice de autocorrelación espacial para todo Santiago de Cali teniendo en cuenta el valor del consumo en todas las comunas que lo integran. Se obtiene además la significación estadística de este consumo, que dice si es confiable o no el valor de consumo obtenido y si la distribución espacial es aleatoria o se debe a un patrón espacial.

**Local:** Con este se obtiene un índice de correlación espacial para cada unidad geográfica de la región teniendo un criterio de vecindad, es decir se analiza el comportamiento del indicador en cada uno de los vecinos a partir del área de vecindad establecida.

Para este análisis espacial se plantea la hipótesis:

Ho: Distribución aleatoria de los consumos

Ha: Existencia de patrón espacial, concentración espacial de regiones con valores de consumo similares o simplemente agrupación espacial.

**Estadístico I de Moran:** Mide la covariación entre comunas vecinas. Los consumos con una distribución espacial aleatoria dan un valor esperado de I próximo a cero; mientras que la presencia de patrón espacial conlleva a valores positivos de I, con un límite superior o igual a 1 para una agrupación extrema. Los valores negativos indican un conglomerado espacial de comunas con valores de análisis distintos y los valores positivos indican un conglomerado espacial de unidades territoriales con valores de análisis similares, sean estos altos o bajos. Los valores del I de Moran cercanos a cero indican la falta de una relación espacial entre los valores de análisis<sup>79</sup>.

$$I = n \sum_{i=1}^p \frac{w_i (x_i - \bar{x})^2}{\sum_{j=1}^p w_j (x_j - \bar{x})^2}$$

Estadístico **c de Geary**: incorpora comparaciones pareadas directas de los datos, en lugar del enfoque de covariación de I. El valor esperado de c para datos distribuidos aleatoriamente es 1, mientras que la existencia de patrones espaciales en los datos de valores de c menores que 1, y cero para agrupaciones extremas<sup>79</sup>.

$$c = (n - 1) \frac{\sum_i \sum_j w_{ij} (x_i - x_j)^2}{2 \sum_i \sum_j w_{ij} (x_i - \bar{x})^2}$$

Para estos dos indicadores se asume aproximación a la distribución normal, por lo que se utiliza la prueba z para determinar la significancia de los estadísticos

Para I de Moran:  $Z = [I - E(I)]/[Var(I)]^{1/2}$

Para C de Geary:  $Z = [c - E(c)]/[Var(c)]^{1/2}$

La probabilidad p se obtiene tomando el valor calculado de Z y evaluando la función de distribución normal estándar. El valor de p obtenido es comparado con el valor de  $\alpha$  prefijado. Si p es menor que  $\alpha$  se rechaza la  $H_0$ , lo que significa que existe un patrón espacial o agrupación de regiones con valores similares de sus consumos.

Se elaboró el diagrama de dispersión de Moran, en el que se estandariza la variable a analizar y se obtiene el retardo espacial de dicha variable estandarizada, representándose ambos valores en un eje cartesiano. La pendiente de la recta de regresión es el valor del estadístico I de Moran de autocorrelación espacial global, de forma que cuanto mayor sea el ángulo que forma con el eje de las abscisas, más fuerte será el grado de autocorrelación espacial y viceversa. Esta grafica divide la asociación espacial en cuatro categorías: dos para autocorrelación espacial positiva (valores alto de la variable rodeados de valores altos o valores bajos de la variable rodeados de valores bajos) y dos para autocorrelación espacial negativa (valores altos de la variable rodeados de valores bajos o viceversa)<sup>80</sup>. Para estos cálculos se empleó el software SIGEPI versión 1.26<sup>79,83</sup>

## 5.8 Consideraciones éticas

A cada encuestador se entregó la información sobre la descripción y propósitos del proyecto, los procedimientos a utilizar, el uso a dar de la información, los riesgos y beneficios, la voluntariedad de participar y los mecanismos que garanticen la confidencialidad de la información.

La información extraída de las ventas en las droguerías fue registrada en un formato de recolección de datos que setranscribió y almacenó en una hoja de cálculo en medio magnético. La hoja de cálculo manejó un

sistema de seguridad para la visualización de los consumos impidiendo que cualquier persona distinta al investigador acceda a su visualización.

En este estudio no se intervino sobre individuos, se desarrolló a partir de la información de ventas en las droguerías y a pesar de no presentar riesgos por intervención en la salud de las personas se manejó consentimiento informado, según la resolución 8430 de 1993. Se emitió un documento (anexo 2) en el que quienes conozcan los datos de las ventas de estos medicamentos, se comprometen con el manejo seguro y el cuidado de no emplear o divulgar esta información por fuera de los límites del presente estudio y otros compromisos sobre principios éticos. A los administradores de las droguerías se entregará el documento firmado para que de lo anterior tengan garantía. También se entregó a los administradores de las droguerías el documento entregado de la Unidad Ejecutora de Saneamiento (anexo 4) en el que se entrega al director del proyecto la información de las droguerías, como medio que demuestre la legalidad con la que se obtuvo esta información. En el programa de capacitación impartida se tuvo en cuenta estos aspectos éticos. Este trabajo fue aprobado por el comité institucional de revisión de Etica Humana de la Universidad del Valle (anexo 6).

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Análisis Descriptivo

En total se captaron 155.121 registros de ventas los cuales fueron procesados para convertirse en consumo en dosis diaria definida por 1000 habitantes día para un total de 7.312 registros (tabla 8), distribuidos en 48 meses (12 meses x 4 años) y en 19 comunas.

**Tabla 8.** Datos de ventas y consumos procesados

| Antibiótico    | Total datos de ventas recogidos | Total datos de consumo en DHD/1000 Hab-día |
|----------------|---------------------------------|--------------------------------------------|
| Amoxicilina    | 46678                           | 912                                        |
| Azitromicina   | 35323                           | 912                                        |
| Doxiciclina    | 11552                           | 912                                        |
| Cefalexina     | 26403                           | 912                                        |
| Cefuroxima     | 4024                            | 912                                        |
| Ceftriaxona    | 3009                            | 912                                        |
| Cefepima       | 19                              | 16                                         |
| Norfloxacin    | 7911                            | 912                                        |
| Ciprofloxacina | 20202                           | 912                                        |
| <b>Total</b>   | <b>155121</b>                   | <b>7312</b>                                |

Al momento de recolectar la información de las ventas se presentó el trabajo a propietarios de cadena de droguerías las cuales cumplían los criterios de inclusión. Después para completar el tamaño de la muestra el equipo encuestador se dirigió a las comunas de donde no se había obtenido información hasta el momento.

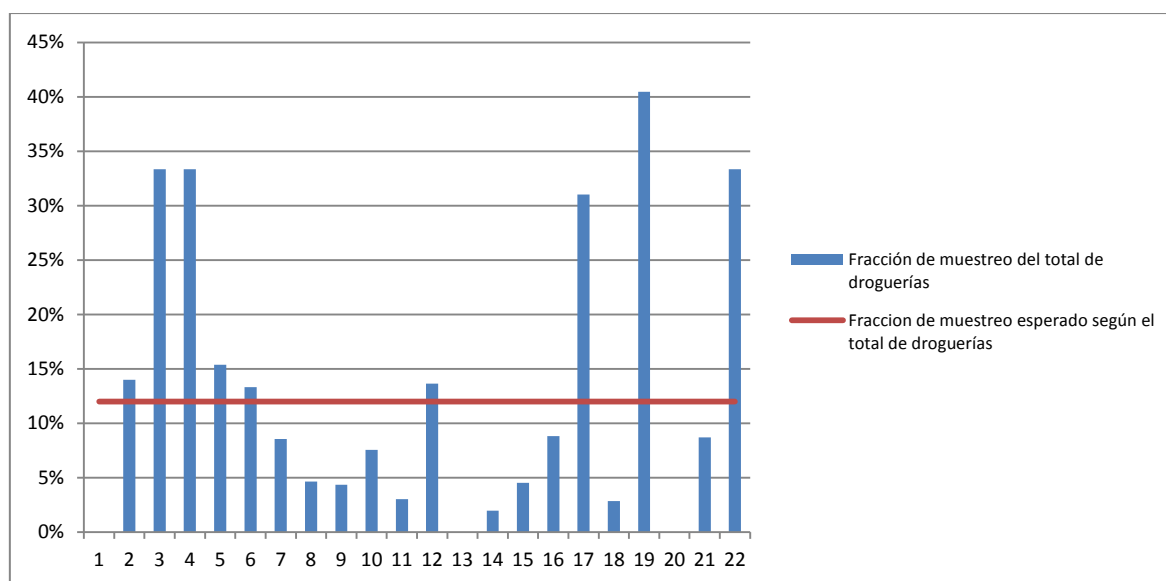
En total se recogió información de las 82 droguerías, pertenecientes a 11 independientes y 71de cadena (3 cadenas de droguerías)(tabla 9).

**Tabla 9.** Participación de droguerías por comunas

| COMUNA       | TOTAL DROGUERIAS | Droguerías Potenciales (57% del total) | Droguerías encuestadas | Ponderador | Fracción de muestreo del total de droguerías | Fracción de muestreo de las Droguerías potenciales |
|--------------|------------------|----------------------------------------|------------------------|------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Comuna 1     | 13               | 7                                      | 0                      | NC         | 0%                                           | 0%                                                 |
| Comuna 2     | 50               | 29                                     | 7                      | 7,1        | 14%                                          | 25%                                                |
| Comuna 3     | 21               | 12                                     | 7                      | 3,0        | 33%                                          | 58%                                                |
| Comuna 4     | 15               | 9                                      | 5                      | 3,0        | 33%                                          | 58%                                                |
| Comuna 5     | 26               | 15                                     | 4                      | 6,5        | 15%                                          | 27%                                                |
| Comuna 6     | 60               | 34                                     | 8                      | 7,5        | 13%                                          | 23%                                                |
| Comuna 7     | 35               | 20                                     | 3                      | 11,7       | 9%                                           | 15%                                                |
| Comuna 8     | 43               | 25                                     | 2                      | 21,5       | 5%                                           | 8%                                                 |
| Comuna 9     | 23               | 13                                     | 1                      | 23,0       | 4%                                           | 8%                                                 |
| Comuna 10    | 53               | 30                                     | 4                      | 13,3       | 8%                                           | 13%                                                |
| Comuna 11    | 33               | 19                                     | 1                      | 33,0       | 3%                                           | 5%                                                 |
| Comuna 12    | 22               | 13                                     | 3                      | 7,3        | 14%                                          | 24%                                                |
| Comuna 13    | 40               | 23                                     | 0                      | NC         | 0%                                           | 0%                                                 |
| Comuna 14    | 51               | 29                                     | 1                      | 51,0       | 2%                                           | 3%                                                 |
| Comuna 15    | 22               | 13                                     | 1                      | 22,0       | 5%                                           | 8%                                                 |
| Comuna 16    | 34               | 19                                     | 3                      | 11,3       | 9%                                           | 15%                                                |
| Comuna 17    | 29               | 17                                     | 9                      | 3,2        | 31%                                          | 54%                                                |
| Comuna 18    | 35               | 20                                     | 1                      | 35,0       | 3%                                           | 5%                                                 |
| Comuna 19    | 42               | 24                                     | 17                     | 2,5        | 40%                                          | 71%                                                |
| Comuna 20    | 18               | 10                                     | 0                      | NC         | 0%                                           | 0%                                                 |
| Comuna 21    | 23               | 13                                     | 2                      | 11,5       | 9%                                           | 15%                                                |
| Comuna 22    | 9                | 5                                      | 3                      | 3,0        | 33%                                          | 58%                                                |
| <b>TOTAL</b> | <b>697</b>       | <b>397</b>                             | <b>82</b>              | <b>9</b>   |                                              |                                                    |

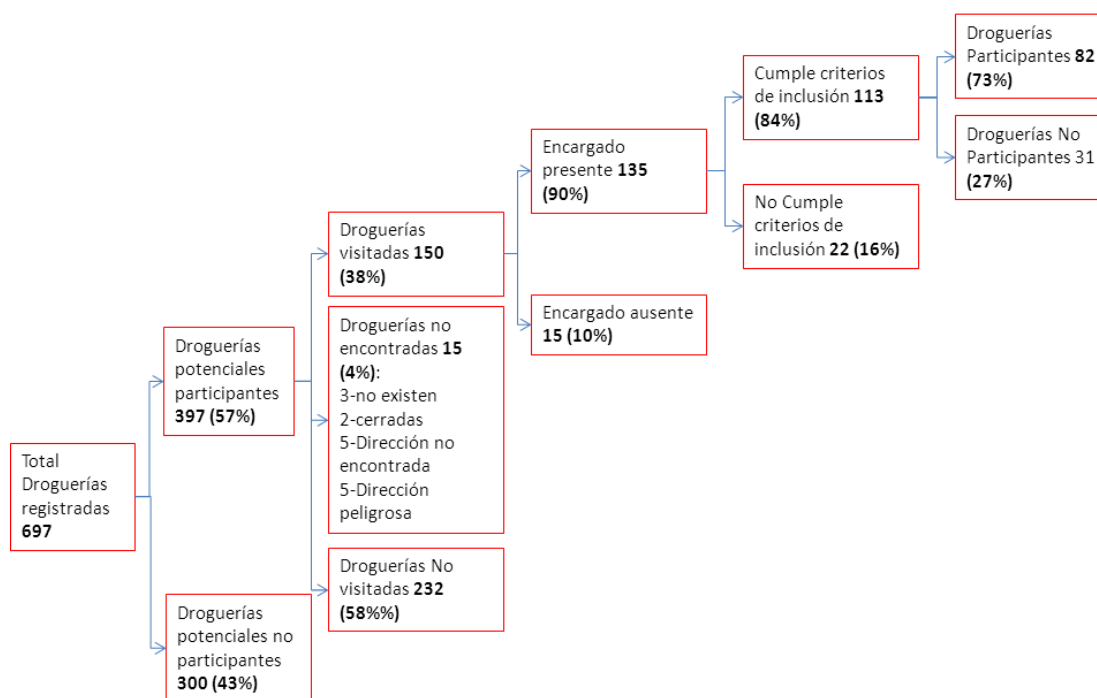
NC: No calculado

Hay que considerar que se obtuvo información de tres cadenas de droguerías de importancia tanto para Santiago de Cali como para el país. La comuna con mayor participación fue la 19 (40%) y la de menor participación fue la 14 (2%). La comuna con mayor número absoluto de droguerías participantes fue la 19 con 17 droguerías, mientras que la de menor número absoluto de droguerías participantes fueron la 9,11,14,15 y 18 con 1 droguería participante. Teniendo en cuenta que se planteó una participación global para Santiago de Cali del 9%, entonces 12 comunas (2,3,4,5,6,7,12,16,17,19,21 y 22) obtuvieron una participación mayor o igual a la esperada, mientras que 7 comunas (8,9,10,11,14,15 y 18) una participación inferior (figura 9).



**Figura 9.** Participación de droguerías por comuna y según la proporción de participación esperada

De las comunas 1, 13 y 20 no se obtuvo información dado que las cadenas de droguerías escogidas en el estudio no tenían sucursales ubicadas en estas y para las droguerías independientes por diferentes razones el acceso a las mismas no fue posible, por esta razón quedaron excluidas del estudio (figura 10).



**Figura 10.** Descripción del proceso de encuesta de las droguerías y su participación en el estudio

A continuación se presentan las medidas resumen y de dispersión de las variables independientes climatológicas (tabla 10) y sociodemográficas (tabla 11).

**Tabla 10.** Medidas resumen y de dispersión de las variables independientes climatológicas

| Variable                         | Promedio Total | Desviación Estándar total | Coeficiente de Variación |
|----------------------------------|----------------|---------------------------|--------------------------|
| Temperatura Media(°C)            | 23,7           | 0,7                       | 0,03                     |
| Humedad Relativa media(%)        | 73,9           | 3,5                       | 0,05                     |
| Precipitación(Mm)                | 77,9           | 73,2                      | 0,94                     |
| Visibilidad media(Km)            | 9,8            | 0,4                       | 0,04                     |
| Velocidad media del viento(Km/h) | 7,5            | 0,9                       | 0,12                     |

|                                             |      |     |      |
|---------------------------------------------|------|-----|------|
| Velocidad máxima sostenida del viento(Km/h) | 20,8 | 1,4 | 0,07 |
| Total días que llovió (días)                | 11,5 | 5,3 | 0,46 |
| Total días con tormenta (días)              | 6,3  | 3,9 | 0,61 |
| Total días con niebla (días)                | 3,5  | 3,0 | 0,85 |

**Tabla 11.** Medidas resumen y de dispersión de las variables independientes sociodemográficas

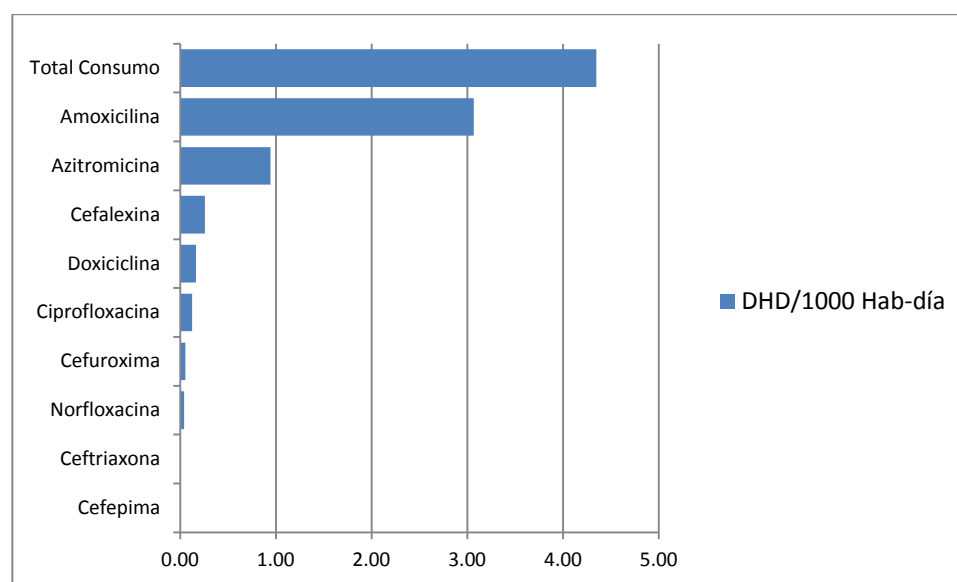
| Variable                                                         | Promedio<br>Total | Desviación<br>Estándar<br>Total | Coefficiente<br>de<br>variación |
|------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Total habitantes / área (m2)                                     | 205,0             | 109,0                           | 0,5                             |
| Infantes (menores a iguales a 14 años)                           | 0,3               | 0,1                             | 0,2                             |
| en Edad de Trabajar (15 a 59 años)                               | 0,63              | 0,03                            | 0,0                             |
| Adulto mayor (mayores o iguales a 60 años)                       | 0,42              | 0,03                            | 0,1                             |
| Estrato bajo                                                     | 0,2               | 0,2                             | 1,2                             |
| Estrato Medio y Alto                                             | 0,3               | 0,4                             | 1,0                             |
| Total habitante / instituciones de salud                         | 18356             | 8754                            | 0,5                             |
| Total habitantes / Droguerías                                    | 3097              | 1391                            | 0,4                             |
| Total habitantes / vivienda                                      | 8,5               | 12,4                            | 1,5                             |
| Total habitantes / suscriptores de servicio de<br>alcantarillado | 37,4              | 121,7                           | 3,3                             |
| Habitantes con hasta pre-escolar / total habitantes              | 0,04              | 0,01                            | 0,2                             |
| Habitantes con hasta primaria / total habitantes                 | 0,3               | 0,1                             | 0,3                             |
| Habitantes con hasta secundaria / total habitantes               | 0,22              | 0,04                            | 0,2                             |
| Indígena                                                         | 0,005             | 0,002                           | 0,3                             |
| Rom                                                              | 0,0004            | 0,0005                          | 1,2                             |
| Raizal                                                           | 0,000             | 0,001                           | 1,6                             |
| Negro (a), mulato, afrocolombiano                                | 0,2               | 0,1                             | 0,6                             |
| Otra Raza                                                        | 0,8               | 0,1                             | 0,2                             |
| Razón Muertes infecciosas/Habitantes                             | 0,001             | 0,001                           | 1,0                             |

La variable independiente que mayor coeficiente de variación presentó fue Total habitantes / suscriptores de servicio de alcantarillado (tabla 11).

A continuación se presentan los resultados de este trabajo por objetivo específico planteado.

## 6.2 Consumo en Dosis Diaria Definida de antibióticos a partir de las ventas en droguerías para Santiago de Cali

El consumo total de los 8 antibióticos en las 19 comunas para los 48 meses del periodo de estudio fue de 4,3 DHD/1000 Hab-día, lo cual significa que por cada 1000 habitantes para Santiago de Cali en promedio 4,3 consumieron diariamente por lo menos uno de estos antibióticos. El antibiótico más consumido fue la amoxicilina que correspondió al 72% (3,1/4,3) del consumo total de antibióticos, siguiéndole en orden de consumo la azitromicina, la Cefalexina, la Doxiciclina, la Ciprofloxacina, la Cefuroxima, la norfloxacin, la Ceftriaxona y la cefepima (figura 7).



**Figura 11.** Consumo en Dosis Diaria Definida total ponderado por 1000 habitantes-día para el total y para cada antibiótico entre 2010y 2013

### Consumo mes a mes de cada antibiótico

Para el total de antibióticos el mes-año de mayor consumo fue marzo de 2011 al igual que para la amoxicilina. En 4 antibióticos (Cefalexina, Cefuroxima, Ceftriaxona y Norfloxacin) el mes de mayor consumo durante el periodo de estudio se ubicó en el año 2012, siendo 3 de ellos cefalosporinas. El mes-año de menor consumo para el total fue abril de 2010 y para 5 antibióticos (Azitromicina, Doxiciclina, Cefalexina, Cefuroxima y Norfloxacin) el mes-año de menor consumo se ubicó en el año 2010. El mes ponderado de mayor consumo para el total fue diciembre y para cada antibiótico se ubicó entre los meses de diciembre, enero, marzo y abril.

El mes ponderado de menor consumo para el total fue agosto y para el resto de antibióticos se ubicó entre agosto, septiembre, octubre y noviembre (tabla 12).

**Tabla 12.** Mes-Año y mes ponderado de mayor y menor consumo para el total y para cada antibiótico

|                | Mes-Año de mayor consumo |                  | Mes-Año de menor consumo |                  | Mes ponderado de mayor consumo |                  | Mes ponderado de menor consumo |                  |
|----------------|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|
|                | mes-año                  | DHD/1000 hab-día | mes-año                  | DHD/1000 hab-día | Mes                            | DHD/1000 hab-día | Mes                            | DHD/1000 hab-día |
| Amoxicilina    | mar-11                   | 4,41             | oct-13                   | 1,76             | Diciembre                      | 3,90             | Agosto                         | 2,50             |
| Azitromicina   | dic-13                   | 1,33             | feb-10                   | 0,45             | Diciembre                      | 1,30             | Septiembre                     | 0,82             |
| Doxiciclina    | oct-13                   | 0,25             | feb-10                   | 0,09             | Enero                          | 0,19             | Noviembre                      | 0,15             |
| Cefalexina     | ene-12                   | 0,32             | feb-10                   | 0,13             | Marzo                          | 0,29             | Octubre                        | 0,23             |
| Cefuroxima     | mar-12                   | 0,10             | mar-10                   | 0,02             | Marzo                          | 0,07             | Septiembre                     | 0,04             |
| Ceftriaxona    | jun-12                   | 0,01             | dic-13                   | 0,00             | Abril                          | 0,01             | Noviembre                      | 7E-03            |
| Cefepima       | sep-11                   | 2E-03            | feb-12                   | 7E-05            | Diciembre                      | 6E-04            | Agosto                         | 3,7 x 10-5       |
| Norfloxacina   | jul-12                   | 0,07             | nov-10                   | 0,01             | Marzo                          | 0,05             | Octubre                        | 0,04             |
| Ciprofloxacina | ene-10                   | 0,16             | sep-11                   | 0,10             | Enero                          | 0,14             | Septiembre                     | 0,11             |
| Total          | mar-11                   | 6,21             | abr-10                   | 2,97             | Diciembre                      | 5,40             | Agosto                         | 3,70             |

Se aprecia claramente como la comuna de mayor consumo es la 22, siendo diferente solo para cefepima y norfloxacina. Lo mismo pasa para la comuna de menor consumo que para el total y para cada antibiótico es la 4, siendo diferente solo para la Azitromicina y para la Cefepima (tabla 13).

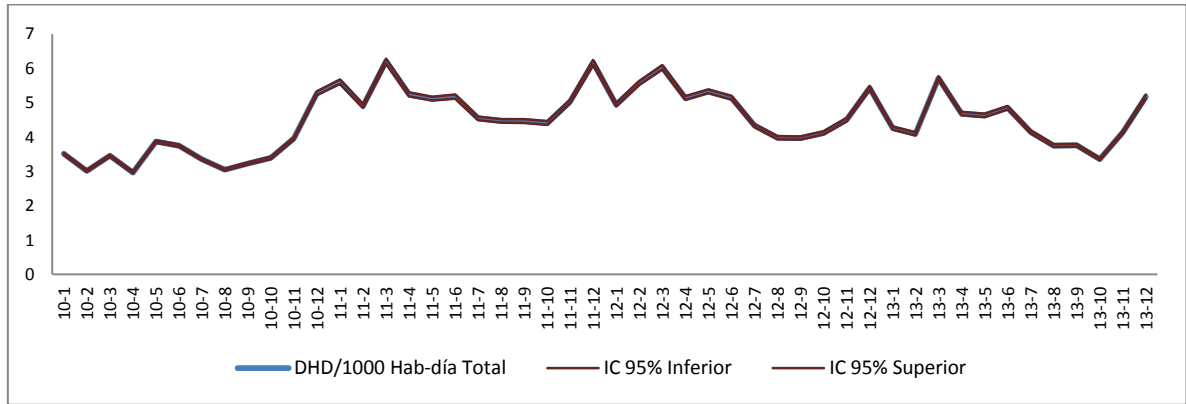
**Tabla 13.** Comuna de mayor y menor consumo para el total y para cada antibiótico durante el periodo de estudio

|              | Comuna de mayor consumo |                  | Comuna de menor consumo |                  |
|--------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
|              | Comuna                  | DHD/1000 hab-día | Comuna                  | DHD/1000 hab-día |
| Antibiótico  |                         |                  |                         |                  |
| Amoxicilina  | 22                      | 10,25            | 4                       | 0,68             |
| Azitromicina | 22                      | 4,83             | 15                      | 0,15             |
| Doxiciclina  | 22                      | 0,44             | 4                       | 0,02             |

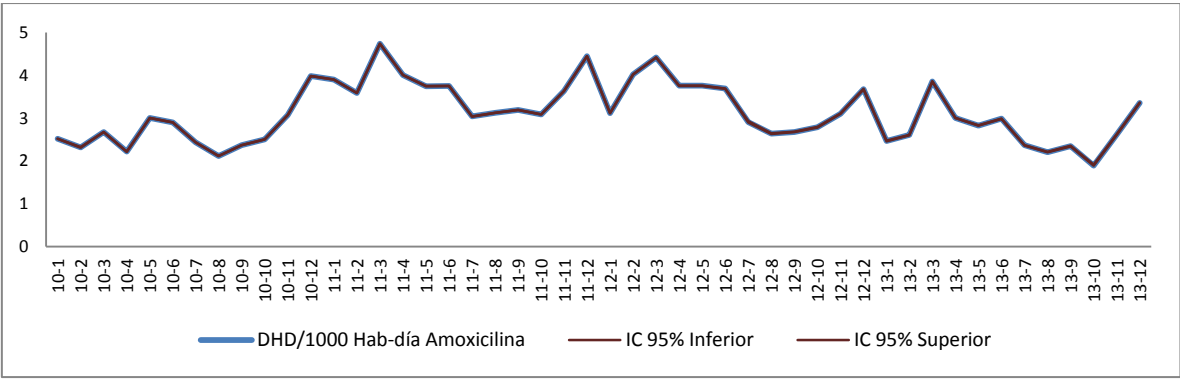
|                |    |         |    |       |
|----------------|----|---------|----|-------|
| Cefalexina     | 22 | 0,71    | 4  | 0,05  |
| Cefuroxima     | 22 | 0,29    | 4  | 0,01  |
| Ceftriaxona    | 22 | 0,03    | 4  | 0,00  |
| Cefepima       | 18 | 1,4E-03 | 17 | 4E-05 |
| Norfloxacin    | 3  | 0,09    | 4  | 4E-03 |
| Ciprofloxacina | 22 | 0,52    | 4  | 0,02  |
| <b>Total</b>   | 22 | 17,15   | 4  | 0,99  |

En las figuras8desde la a hasta la j aparecen los consumos mes a mes desde 2010 a 2013 del total y de cada uno de los antibióticos.

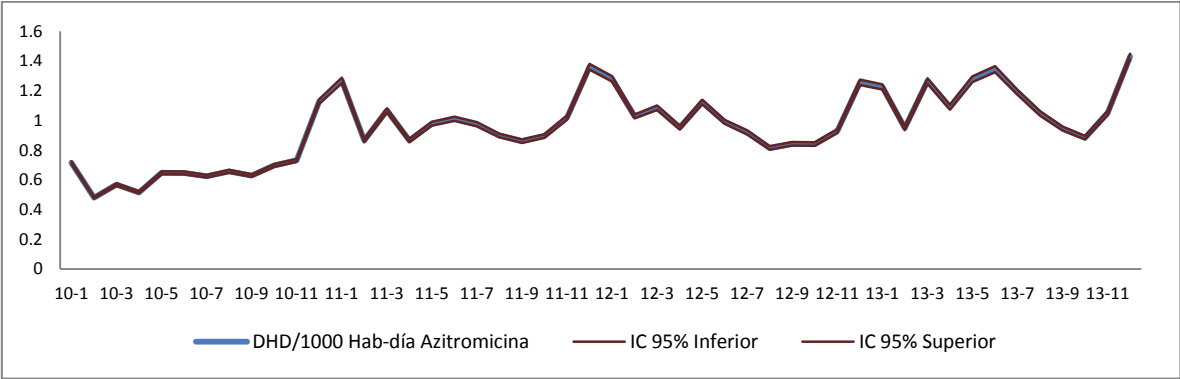
Para el ponderado total se aprecian picos de consumo en meses de diciembre y marzo, mientras que un comportamiento valle en los meses entre julio, agosto, septiembre y octubre. Se distingue una tendencia al aumento con un pico a finales de 2011 y luego a disminuir con una leve tendencia hacia el aumento en los últimos meses (figura 12-a).



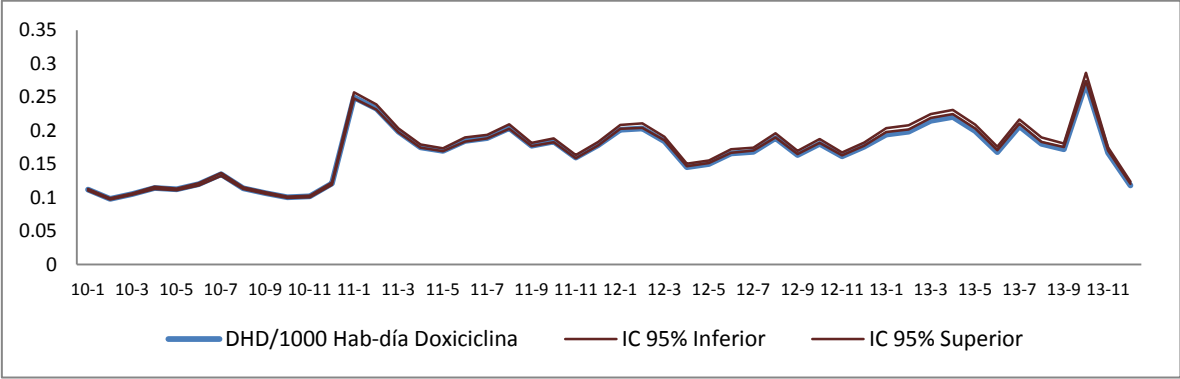
a-Total



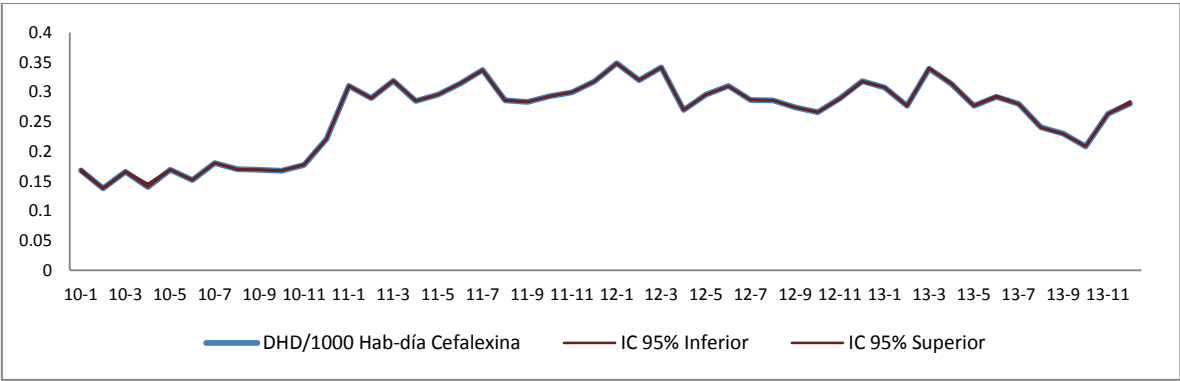
b-Amoxicilina



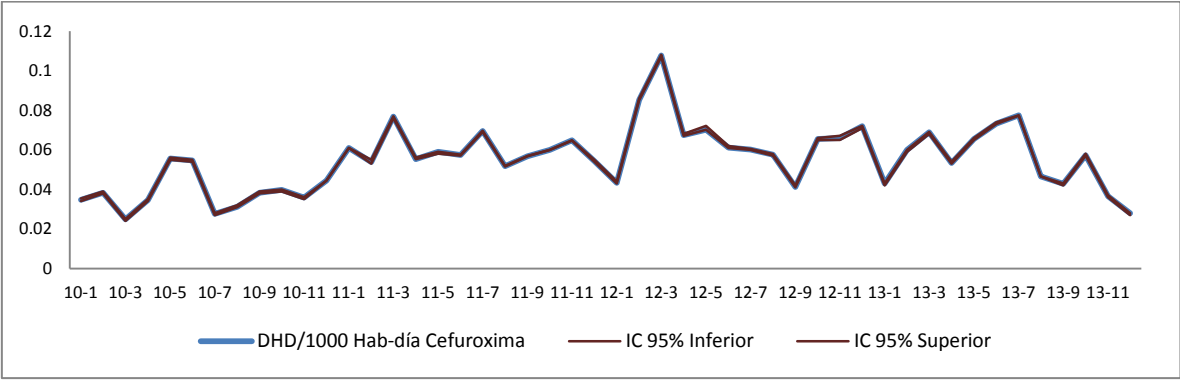
c-Azitromicina



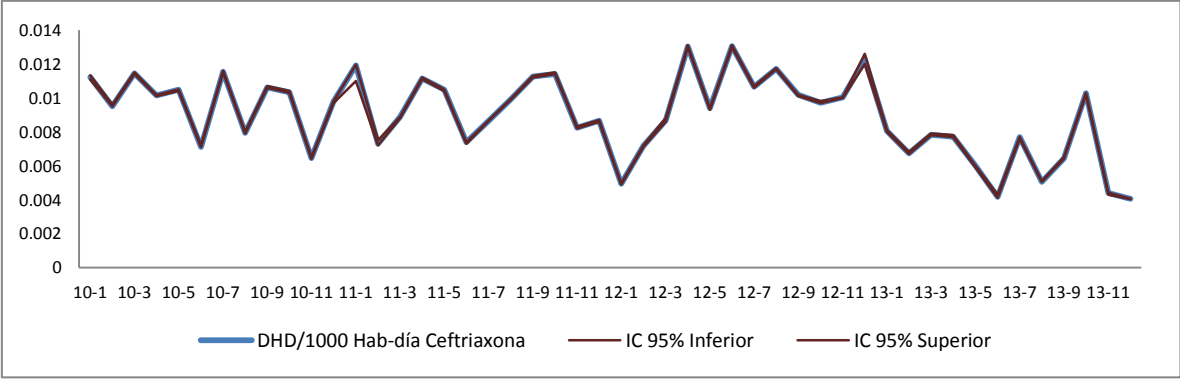
d-Doxiciclina



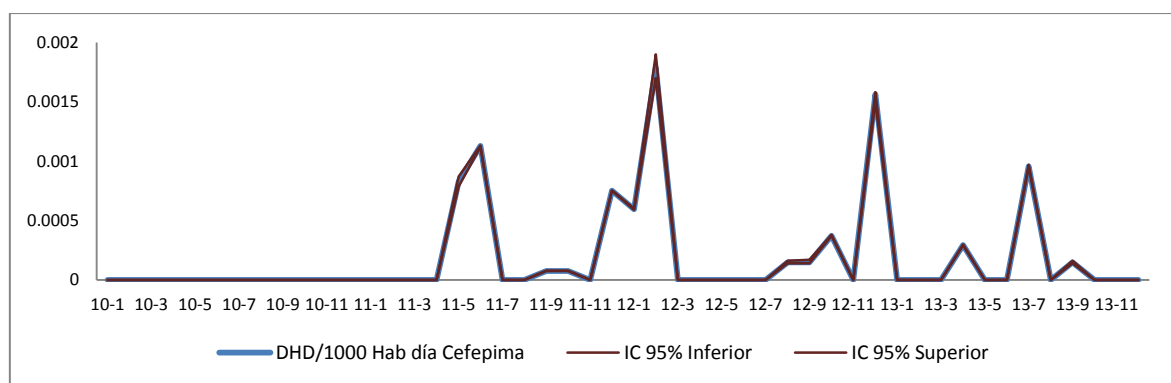
e-Cefalexina



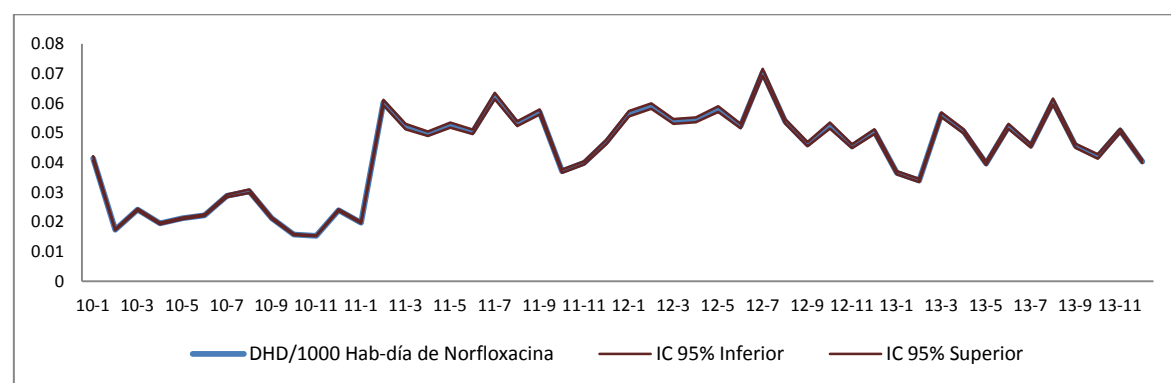
f-Cefuroxima



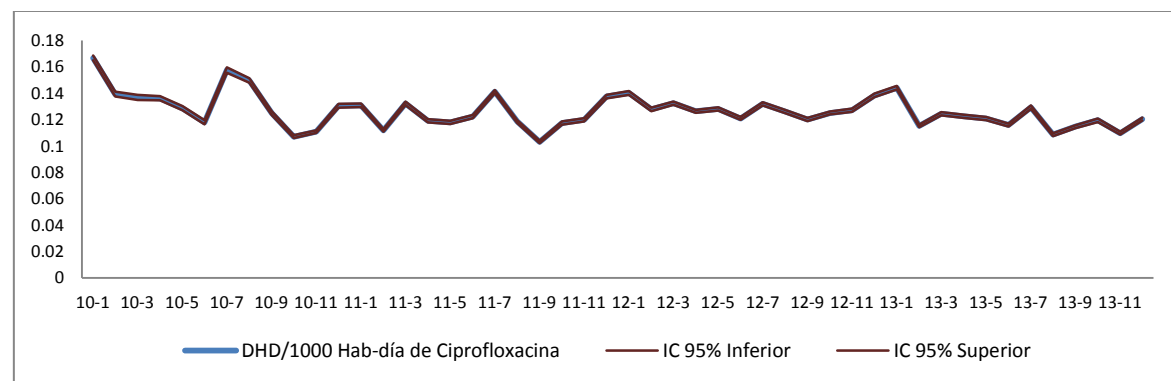
g-Ceftriaxona



### h-Cefepima



### i-Nonrfloxacin



### j-Ciprofloxacin

**Figura 12.** Consumo en DHD/1000 Habitantes-día ponderado de todos los antibióticos y cada uno de ellos mes a mes entre 2010 y 2013

Parecido al consumo total, para la amoxicilina se aprecian picos de consumo en meses de diciembre y marzo, mientras que un comportamiento valle en los meses entre julio, agosto, septiembre y octubre durante el tiempo de estudio. Se distingue una tendencia al aumento con un pico a finales de 2011 y luego a disminuir con una tendencia leve hacia el aumento en los últimos meses (figura 12-b). Para la azitromicina se aprecia una tendencia al aumento del consumo para el periodo de estudio. Se muestran picos de consumo entre diciembre y enero, mientras que un comportamiento valle en los meses entre agosto, septiembre y octubre. Se distingue una ligera tendencia al aumento durante el tiempo de estudio (figura 12-c). Para la doxiciclina se aprecian dos picos prominentes de consumo en noviembre de 2011 y en octubre de 2013. Se distingue una ligera tendencia al aumento durante el tiempo de estudio (figura 12-d). Para la cefalexina se aprecian picos de consumo en enero y marzo y una tendencia creciente hacia principios de 2012 y luego a disminuir en los siguientes meses del periodo (figura 12-e). Para la Cefuroxima se aprecia un comportamiento bastante irregular con picos de alto y bajo consumo seguidos, aunque es sobresaliente un pico en marzo de 2012. Los meses picos son variados, no se identifican meses específicos de consumo alto ni de consumos bajos. La tendencia es ligeramente hacia el aumento en los meses de mitad a finales de 2012 para luego ir en declive (figura 12-f). Para la Ceftriaxona se aprecia un comportamiento bastante irregular con picos de alto y bajo consumo seguidos. Los meses picos son variados, no se identifican meses específicos de consumo alto ni de consumos bajos. La tendencia es ligeramente hacia la disminución a mitad de 2010, luego permanece más o menos estable hasta más o menos finales de 2012, cuando empieza a caer su consumo (figura 12-g). Dado que la Cefepima es un antibiótico de poca utilización su consumo es más errático que el del resto. Se aprecia un comportamiento poco continuo, con meses picos variados, que no identifican meses específicos de consumo alto ni de consumos bajos (figura 12-h). Para la Norfloxacin se distingue una ligera tendencia hacia el aumento a principios de 2012 y luego una disminución para iniciar un leve aumento a finales de 2013 (figura 12-i). Para la Ciprofloxacina se aprecia un consumo hacia la disminución hasta finales de 2010 para luego mostrar un comportamiento ligeramente estable en el resto del periodo (figura 12-j).

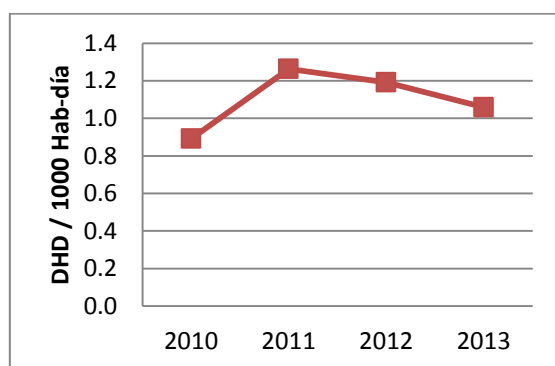
Se puede apreciar en el consumo ponderado total, en el de amoxicilina y el de la cefalexina que se presentó un aumento en el 2011 y que se ha venido presentando una leve reducción en los siguientes años (figura 12). Otros como la cefuroxima, la cefepima y el norfloxacin mostraron su aumento hacia el 2012 para luego disminuir. Antibióticos como la azitromicina y la doxiciclina muestran un aumento creciente interanual del consumo mientras que la Ciprofloxacina una reducción interanual. La ceftriaxona mostró un comportamiento más o menos estable hasta 2012 de donde empezó a disminuir.

Se podría decir en términos globales que para las cefalosporinas se presentaba una preferencia por la cefalexina hasta 2012 y que luego se pasó a cefuroxima y que después esta junto con la ceftriaxona empezaron a disminuir su uso. Los únicos que muestran un crecimiento de consumo son la azitromicina y la doxiciclina

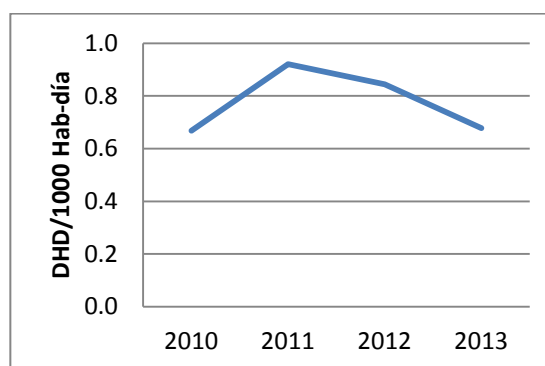
## Consumo ponderado Anual

El año de mayor consumo fue el 2011 para el total de antibióticos (figura 13-a), para la amoxicilina (figura 13-b) y la Cefalexina (figura 13-e), el 2012 para la Cefuroxima (figura 13-f), la Ceftriaxona (figura 13-g), la Cefepime (figura 13-h) y la Norfloxacin (figura 13-i), mientras que el 2013 lo fue para la Azitromicina (figura 13-c) y la Doxicilina (figura 13-d) y el 2010 para Ciprofloxacina (figura 13-j).

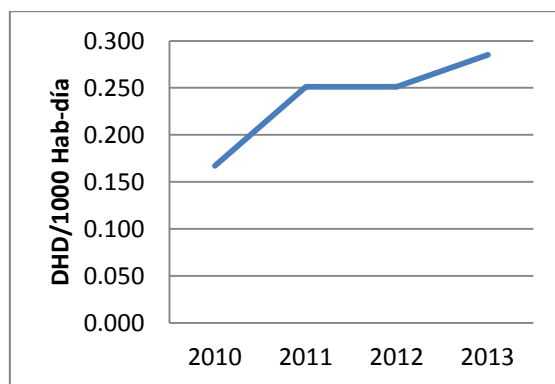
El año de menor consumo fue el 2010 para el total de antibióticos (figura 13-a), la amoxicilina (figura 13-b), la azitromicina (figura 13-c), la Doxicilina (figura 13-d), la Cefalexina (figura 13-e), la Cefuroxima (figura 13-f), el Cefepime (figura 13-h), la Norfloxacin (figura 13-i), mientras que lo fue el 2013 para la Ceftriaxona (figura 13-g) y la Ciprofloxacina (figura 13-j).



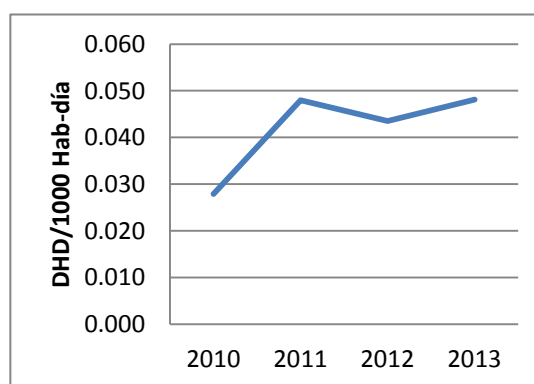
a-Total



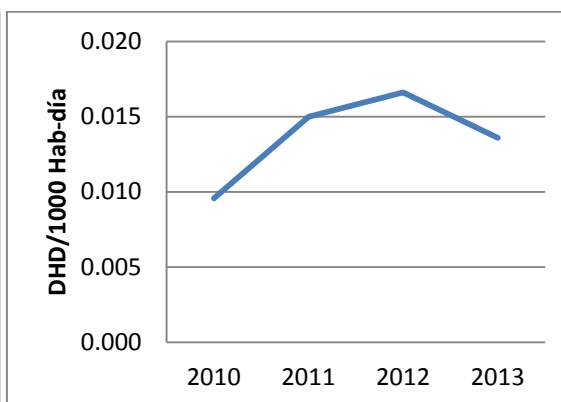
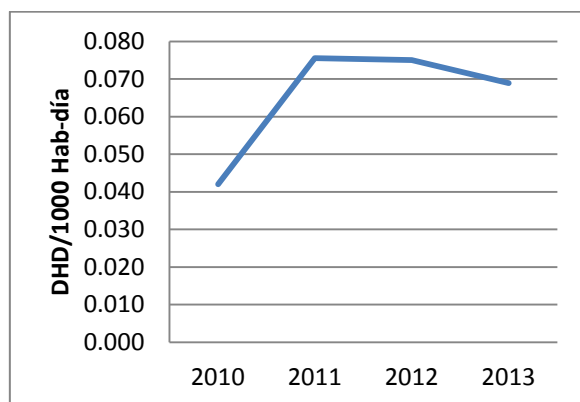
b-Amoxicilina



c-Azitromicina

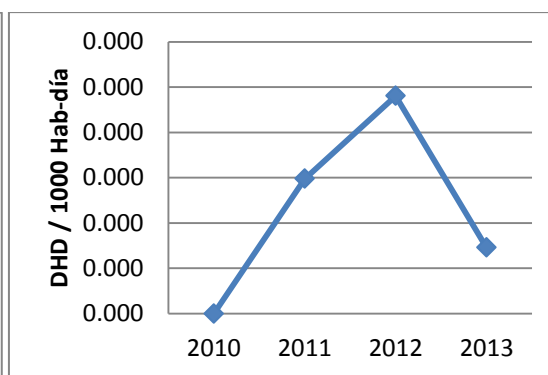
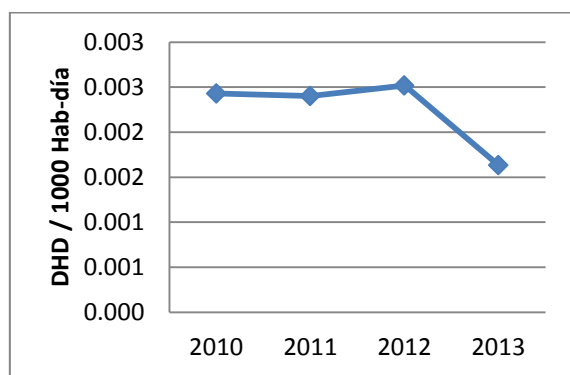


d-Doxiciclina



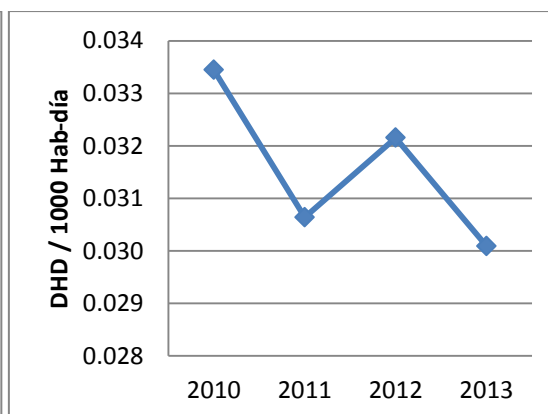
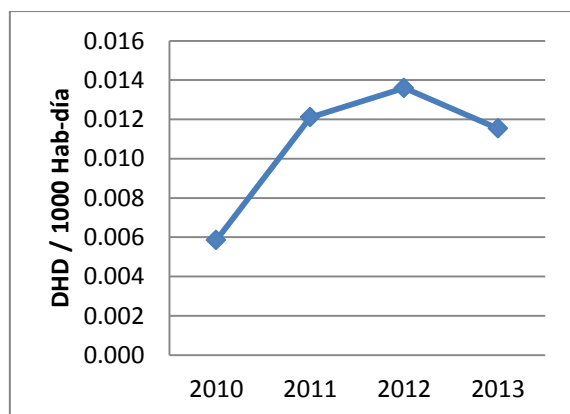
e-Cefalexina

f-Cefuroxima



g-Ceftriaxona

h-Cefepima



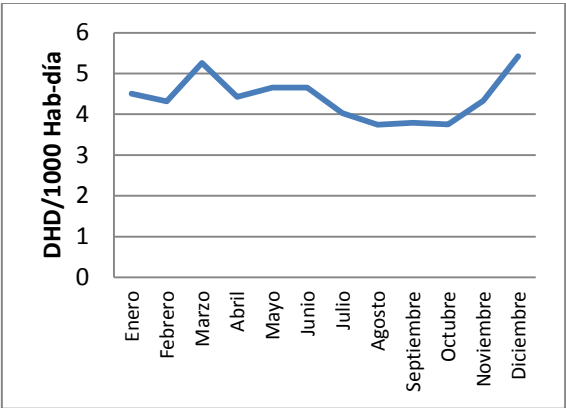
i-Norfloxacin

j-Ciprofloxacina

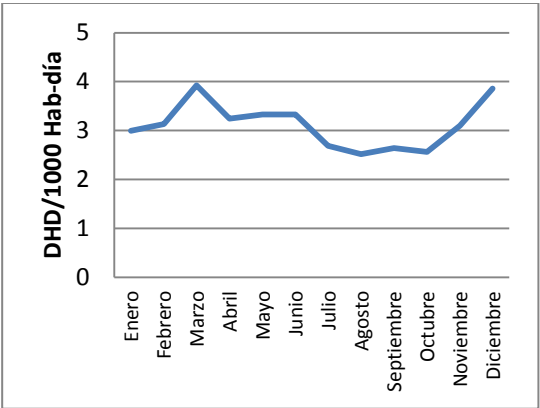
**Figura 13.** Consumo en DHD/1000 Habitantes-día ponderado de todos los antibióticos y cada uno de ellos anual de 2010 a 2013

**Consumos Ponderados Mensuales**

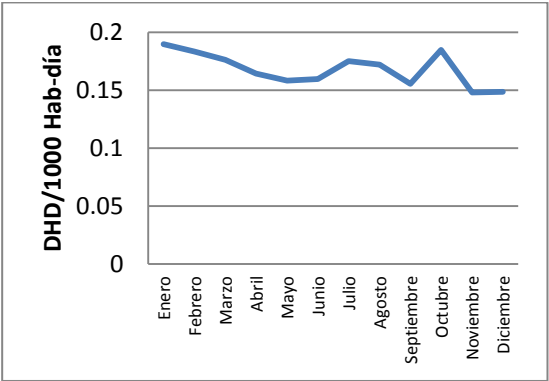
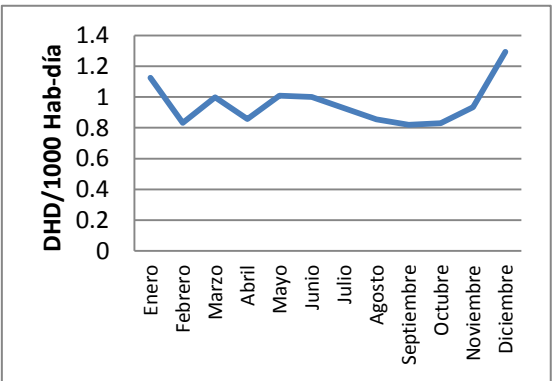
En la figura14de la a hasta la j aparecen los consumos ponderados mensuales del periodo 2010 a 2013 para cada uno de los antibióticos. Para el consumo ponderado mensual del total de antibióticos se aprecia un pico en marzo que después cae manteniéndose más o menos estable hasta junio en donde entra en un valle hasta octubre en donde empieza a ascender hasta diciembre. Se aprecia que en 4 antibióticos el mes en promedio de mayor consumo fue enero y que para otros 4 antibióticos el mes en promedio de mayor consumo fue marzo. Se puede decir que los antibióticos en promedio presentaron su pico más alto de consumo en los meses del primer trimestre (excepto la cefuroxima). Se aprecia que 6 antibióticos presentaron su consumo ponderado más bajo en el mes de noviembre. Se puede decir que todos los antibióticos presentaron su menor consumo ponderado en el último semestre del año.



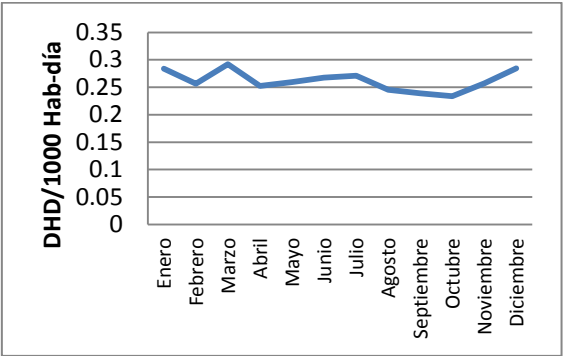
a-Total



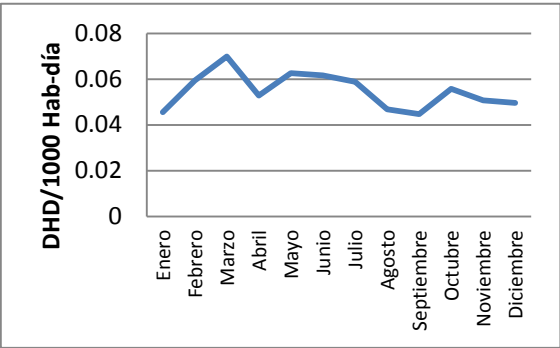
b-Amoxicilina



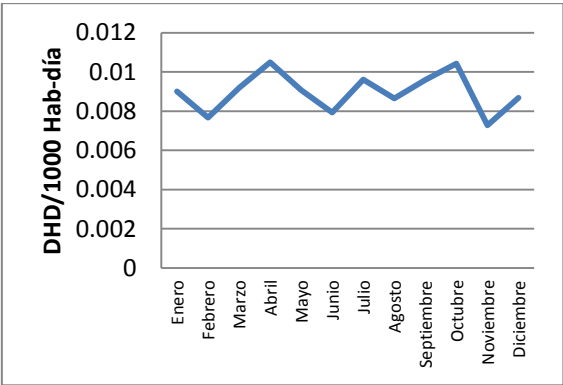
c-Azitromicina



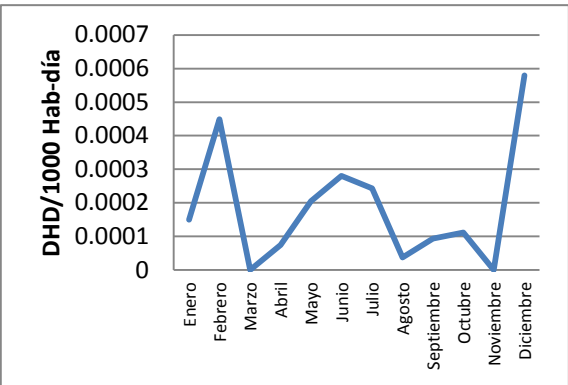
d-Doxiciclina



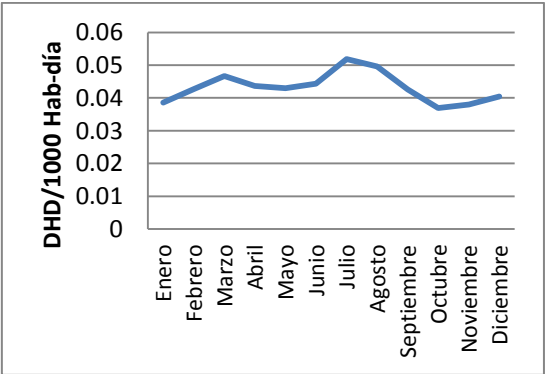
e-Cefalexina



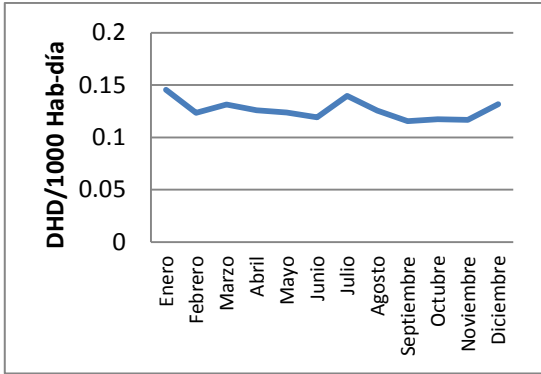
f-Cefuroxima



g-Ceftriaxona



h-Cefepima



i-Norfloxacin

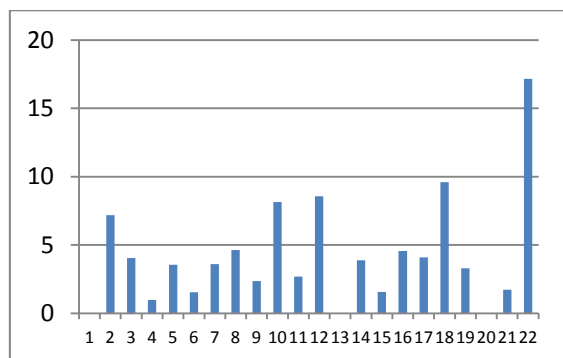
j-Ciprofloxacin

**Figura 14.** Consumo en DHD/1000 Habitantes-día ponderado de todos los antibióticos y cada uno de ellos mensual de 2010 a 2013

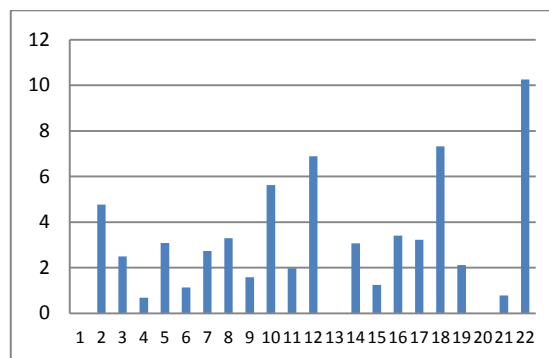
### Consumos Ponderados totales por Comunas

En la figura 15 de la a hasta la j aparecen los consumos ponderados por comunas del período 2010 a 2013 para cada antibiótico. Se aprecia que para todos los antibióticos la comuna de mayor consumo fue la 22, excepto para Cefepima en donde la de mayor consumo fue la 19.

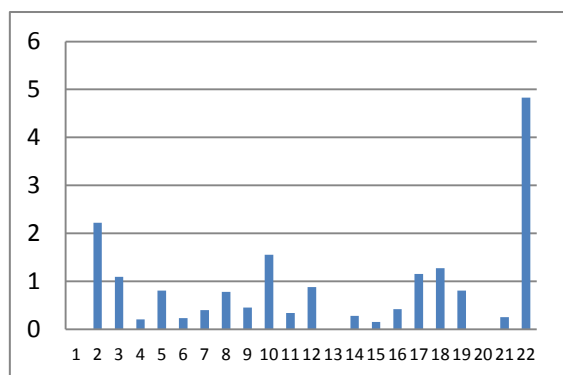
Para el total de antibióticos las 5 comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 17, 12, 19 y 2 (figura 15-a).



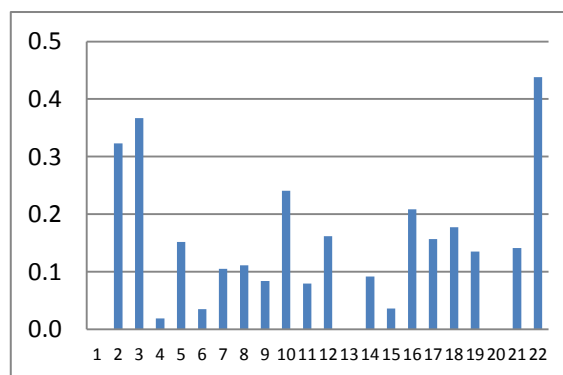
a-Total



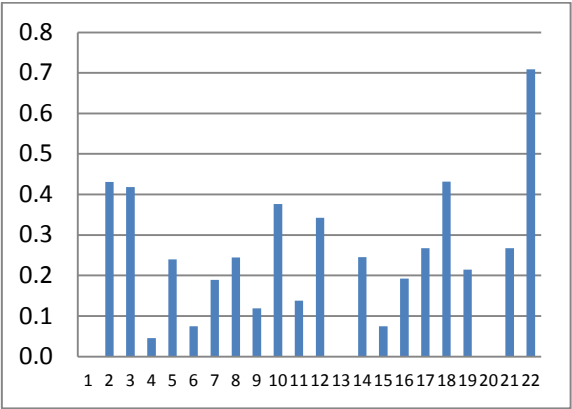
b-Amoxicilina



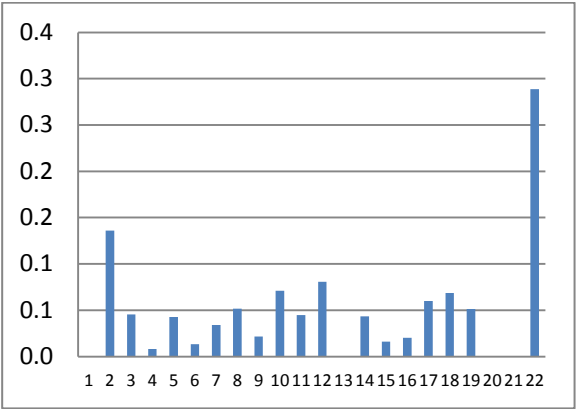
c-Azitromicina



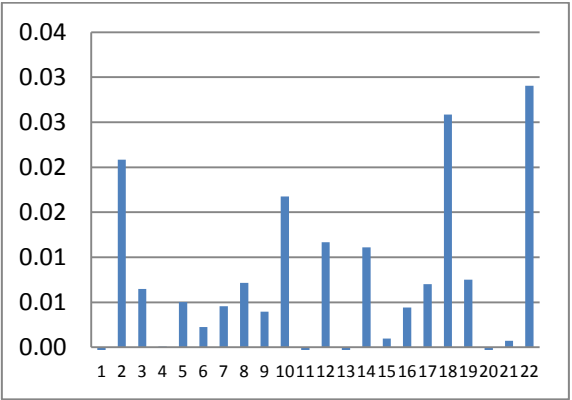
d-Doxiciclina



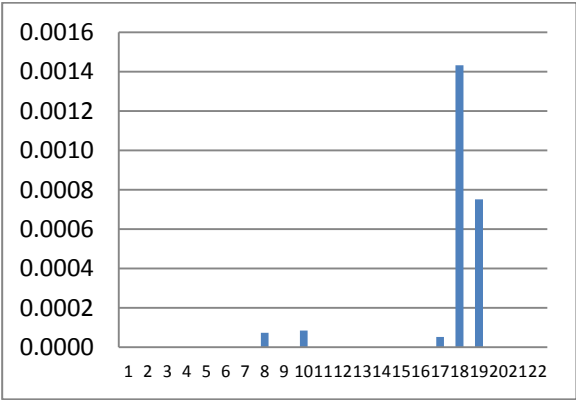
e-Cefalexina



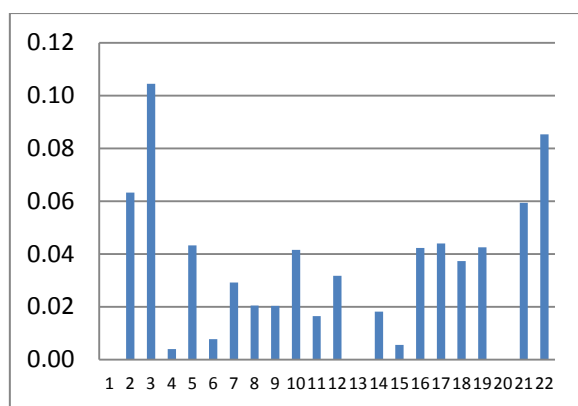
f-Cefuroxima



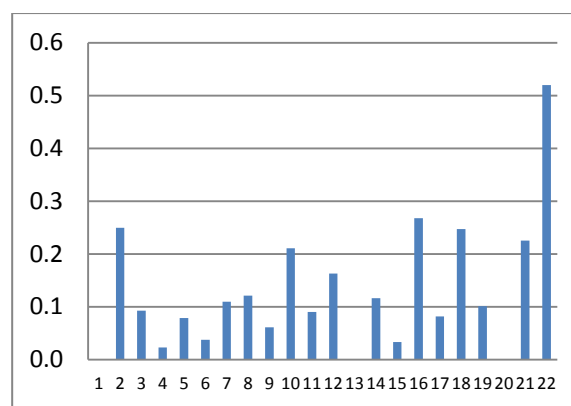
g-Ceftriaxona



h-Cefepima



i-Norfloxacin



j-Ciprofloxacin

**Figura 15.** Consumo en DHD/1000 Habitantes-día ponderado de todos los antibióticos y cada uno de ellos por comunas entre 2010 y 2013

Para la amoxicilina las 5 comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 17, 12, 19 y 2 (figura 15-b). Para la azitromicina las 5 comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 17, 2, 19 y 3 (figura 15-c). Para la doxiciclina las 5 comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 3, 19, 2 y 17 (figura 15-d). Para la cefalexina las 5 comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 17, 19, 2 y 12 (figura 15-e). Para la cefuroxima las 5 comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 19, 17, 2 y 12 (figura 15-f). Para la ceftriaxona las 5 comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 19, 2, 17 y 12 (figura 15-g). Para la cefepima las 5 únicas comunas de consumo en orden descendente fueron 19, 18, 17, 10 y 8 (figura 15-h). Para la Norfloxacin las 5 comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 3, 5, 19 y 17 (figura 15-i). Para la Ciprofloxacin las 5 comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 3, 19, 2 y 17 (figura 15-j).

### Identificación de consumos extremos

Se pudo apreciar que los únicos que presentaron valores extremos y que además fueron valores extremos superiores fueron la cefuroxima, la cefepima y la ciprofloxacin. La amoxicilina presenta un valor bastante superior al resto de antibióticos, cercano al consumo total, siguiéndole la azitromicina (Anexo 7).

### 6.3 Correlación temporal entre el consumo en Dosis Diaria Definida mes a mes de cada antibiótico y variables climatológicas para Santiago de Cali entre 2010 a 2013.

Para el análisis temporal de las variables climatológicas se emplearon 48 datos correspondientes al consumo de cada uno de los antibióticos mes a mes de los 12 meses (enero a diciembre) en los 4 años (2010 a 2013) del periodo de estudio y que fueron correlacionados con sus correspondientes datos de las variables climatológicas para el mismo periodo. El consumo total de antibióticos se correlacionó con variables climatológicas del mismo mes (rezago 0), de uno (rezago 1), de dos (rezago 2) y de tres (rezago 3) meses antes. Como se observa en la tabla 14 el mejor modelo fue el de rezago de un mes, por la significancia de cada una de sus variables y la del modelo total ( $p < 0.05$ ) y por su mayor coeficiente de correlación ajustado. Debido a esto los siguientes análisis se hicieron con datos de variables climatológicas de un mes anterior (rezago 1) al del consumo del antibiótico.

**Tabla 14.** Modelos de Consumo Total de antibióticos con variables Climatológicas de diferentes rezagos

|                         | Modelo de rezago 0 | Modelo de rezago 1 | Modelo de rezago 2 | Modelo de rezago 3 |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Temperatura media       | 0,362*             | 0,03               | 0,001              | 0                  |
| Humedad Relativa        | 0,249*             | 0,049              | 0,74*              | 0,073*             |
| Días con niebla         | 0,032              | 0,006              | 0,017              | 0,071*             |
| Valor de P              | 0,0199             | 0                  | 0                  | 0                  |
| R <sup>2</sup> ajustado | 0,1439             | 0,4592             | 0,369              | 0,3617             |

\* No significativo ( $p < 0.05$ )

#### *Modelos de consumo total de antibióticos*

En la tabla 15 se muestran los modelos para cada antibiótico y las variables climatológicas incluidas que mostraron significancia estadística ( $p < 0.05$ ). Para el consumo total de antibióticos se encontró correlación estadísticamente significativa con las variables temperatura media, humedad y días con niebla. Para el análisis de cada antibiótico se encontró que la temperatura media se asoció con el consumo de amoxicilina, la humedad con Azitromicina, Cefalexina y Ceftriaxona, los días con niebla con Azitromicina, Cefalexina, Ceftriaxona y Norfloxacin, la visibilidad con Doxiciclina, Cefalexina y Cefuroxima y los días que llovió con Cefuroxima. En cuanto a la dirección se encontró que hubo asociación positiva con las variables humedad (excepto para ceftriaxona), visibilidad y días que llovió, mientras que asociación negativa con la temperatura media y los días con niebla (excepto para ceftriaxona). La variable con mayor coeficiente de regresión fue la temperatura media. El modelo con mayor coeficiente de correlación fue el de la azitromicina y le seguían en

orden descendiente la Cefalexina, amoxicilina, Ceftriaxona, Doxiciclina, Norfloxacin y Cefuroxima. Es decir las variables climatológicas de este estudio tienen mejor capacidad de predicción para la azitromicina comparado con el resto de antibióticos. No se generaron modelos para la Cefepima ni para Ciprofloxacina porque con las variables climatológicas de este estudio no se encontraron modelos estadísticamente significativos (tabla 15).

**Tabla 15.** Modelos de regresión lineal múltiple del consumo total y de cada uno de los antibióticos vs las variables climatológicas

| Antibiótico    | Variable climatológica<br>* significativas | Coeficiente de<br>regresión | Intervalo de<br>confianza 95% |         | Valor<br>de p | Coeficiente de<br>Determinación<br>Ajustado | Coeficiente de<br>Correlación |
|----------------|--------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------|---------------|---------------------------------------------|-------------------------------|
|                |                                            |                             | Mínimo                        | Máximo  |               |                                             |                               |
| Amoxicilina    | Temperatura media                          | -0,600                      | -0,820                        | -0,379  | 0,000         | 0,381                                       | 0,617                         |
| Azitromicina   | Humedad                                    | 0,053                       | 0,037                         | 0,068   | 0,000         | 0,510                                       | 0,714                         |
|                | Días con niebla                            | -0,053                      | -0,071                        | -0,034  | 0,000         |                                             |                               |
| Doxiciclina    | Visibilidad                                | 0,043                       | 0,016                         | 0,071   | 0,002         | 0,166                                       | 0,407                         |
| Cefalexina     | Humedad                                    | 0,011                       | 0,006                         | 0,151   | 0,000         | 0,418                                       | 0,646                         |
|                | Días con niebla                            | -0,010                      | -0,016                        | -0,004  | 0,002         |                                             |                               |
|                | Visibilidad                                | 0,053                       | 0,012                         | 0,096   | 0,013         |                                             |                               |
| Cefuroxima     | Visibilidad                                | 0,016                       | 0,002                         | 0,029   | 0,022         | 0,089                                       | 0,299                         |
|                | Días que llovió                            | 0,001                       | 0,000                         | 0,002   | 0,042         |                                             |                               |
| Ceftriaxona    | Humedad                                    | -3,E-04                     | -5,E-04                       | -9,E-05 | 0,004         | 0,250                                       | 0,499                         |
|                | Días con niebla                            | 5,E-04                      | 2,E-04                        | 7,E-04  | 0,000         |                                             |                               |
| Cefepima       | No modelo                                  | N.M.                        | N.M.                          | N.M.    | N.M.          | N.M.                                        | N.M.                          |
| Norfloxacin    | Días con niebla                            | -0,002                      | -0,003                        | -0,001  | 0,004         | 0,153                                       | 0,391                         |
| Ciprofloxacina | No modelo                                  | N.M.                        | N.M.                          | N.M.    | N.M.          | N.M.                                        | N.M.                          |
| Total          | Temperatura media                          | -0,542                      | -1,030                        | -0,053  | 0,030         | 0,459                                       | 0,677                         |
|                | Humedad                                    | 0,106                       | 0,001                         | 0,212   | 0,049         |                                             |                               |
|                | Días con niebla                            | -0,114                      | -0,193                        | -0,035  | 0,006         |                                             |                               |

N.M.: No se generó modelo

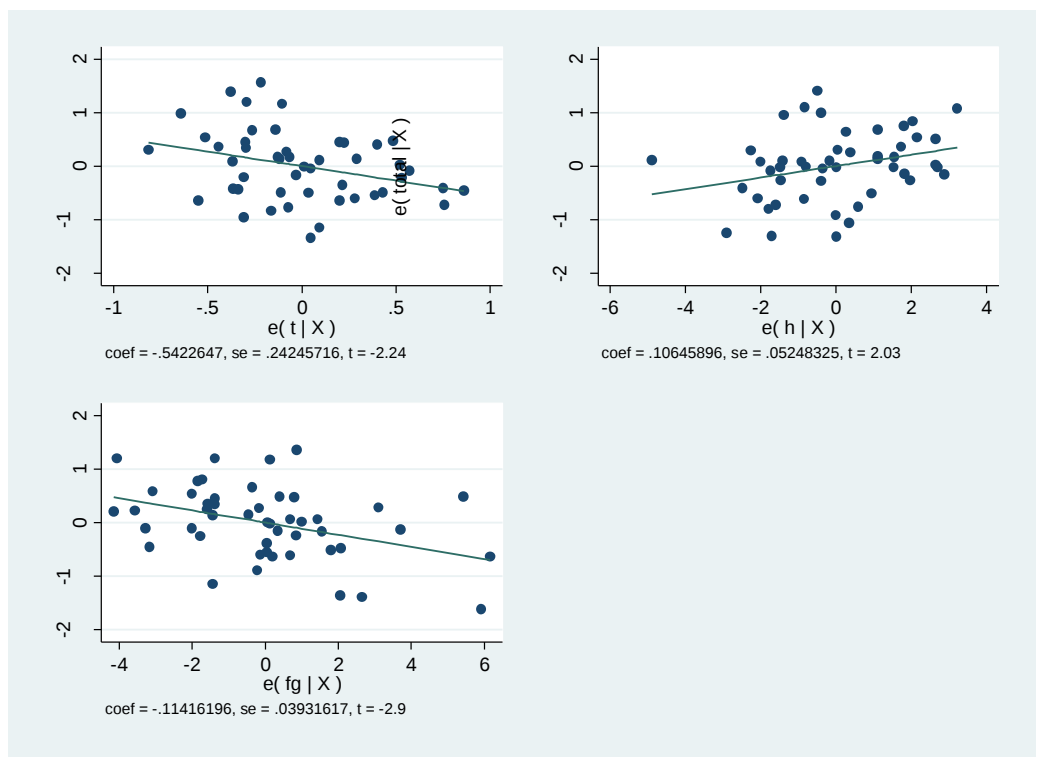
#### *Diagnósticos de cada uno de los modelos de consumo de antibióticos con variables climatológicas*

La razón de datos a variables independientes para cada modelo estuvo entre 16 (48/3) y 48 (48 /1), que es superior a 5, evitando que se presenten altos errores de estimación (cumplimiento del primer supuesto).

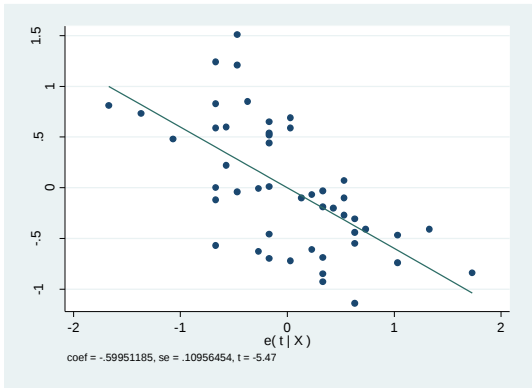
Se generaron para cada modelo los residuales, los residuales standarizados y los residuales studentizados cuyas medias y desviaciones estándar se muestran en el anexo 8. En esta se aprecia que para todos los modelos la media de los residuales estuvo cercana a cero, mientras que la desviación estándar de los residuales standarizados y studentizados estuvo cercana a uno. En el anexo 9-a se muestran la distribución de los residuales para cada modelo de los antibióticos, cuyos valores se ubican alrededor del cero. Se generaron las gráficas de distribución de los residuos, residuales standarizados y studentizados para cada uno de los modelos. En todas estas graficas se apreció como los puntos se distribuían uniformemente alrededor de la línea recta (anexo 10-a). Las pruebas de normalidad llevadas a cabo para cada uno de los residuales en casi todos los modelos de consumo de antibióticos aceptaron la hipótesis nula de normalidad de distribución de los datos ( $p > 0.05$ ), excepto para los residuales studentizados del modelo de la cefuroxima y la Ceftriaxona (anexo 11).

Las gráficas de densidad de Kernel muestran cómo se distribuyen los residuales, residuales standarizados y studentizados comparativamente con la distribución de campana de gauss de la normal. Estas graficas fueron generadas para los modelos obtenidos del consumo del total y de cada uno de los antibióticos con las variables climatológicas. Se aprecia en el anexo 12-a como la distribución de densidad de Kernel para los residuales muestra un comportamiento muy semejante al de la campana de gauss (cumplimiento del supuesto 2). Todos los modelos de regresión para cada uno de los antibióticos aceptaron la hipótesis nula de varianza constante, es decir hubo homocedasticidad, demostrada a través de la prueba de Cook-Weisberg (cumplimiento del supuesto 3). La prueba de Ramsey demostró que todos los modelos no omitieron variables importantes (cumplimiento del supuesto 5). Los resultados de estas pruebas se encuentran en el anexo 13. De forma gráfica se muestran los puntos entre las variables climatológicas independientes encontradas en los modelos de consumo de antibióticos, para visualizar posibles casos de colinealidad entre estas. Se aprecia gráficamente como hay posible distribución proporcionalmente inversa entre temperatura media y humedad, temperatura media y días que llovió, humedad y visibilidad; mientras que exista posiblemente distribución proporcionalmente directa entre humedad y días con niebla, humedad y días que llovió (anexo 14-a). No obstante hay que tener en cuenta que estas son apreciaciones visuales que serán verificadas con las pruebas que se muestran a continuación. Para cada uno de los modelos obtenidos en los que se presentaron más de una variable climatológica independiente se les calculó el factor de inflación de la varianza (VIF), su inverso ( $1/VIF$ ) y la media del VIF para evaluar posibles situaciones de multicolinealidad (anexo 15). Se obtuvieron valores del factor de inflación de la varianza inferiores a 10, lo cual demuestra que dichos modelos no presentaron multicolinealidad entre las variables climatológicas independientes (cumplimiento del supuesto 4).

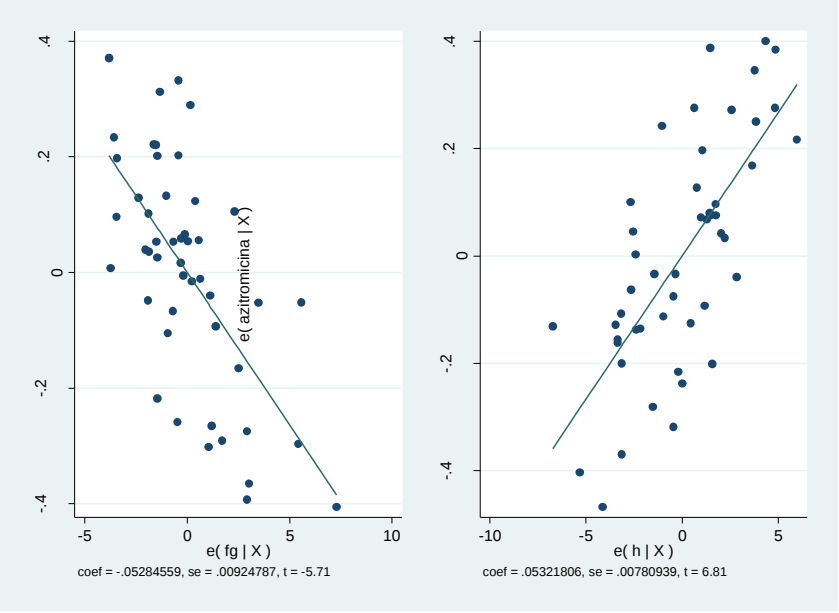
Se generaron las gráficas que muestran el comportamiento de cada una de las variables climatológicas independientes en cada uno de los modelos de consumo obtenidos (figura 16). De acuerdo a la pendiente de la línea recta se aprecian relaciones directas (pendiente positiva) o relaciones inversas (pendientes negativas)



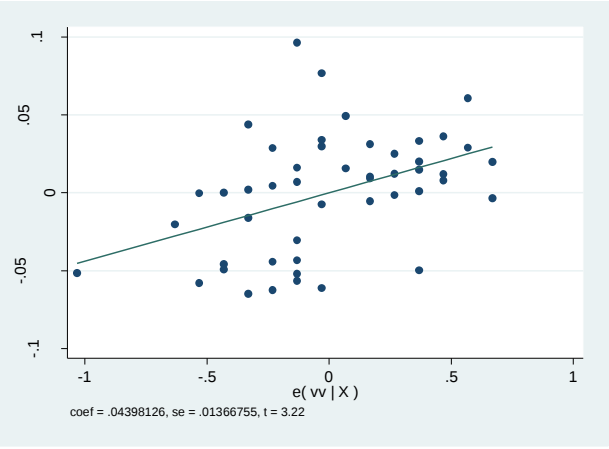
a- consumo total



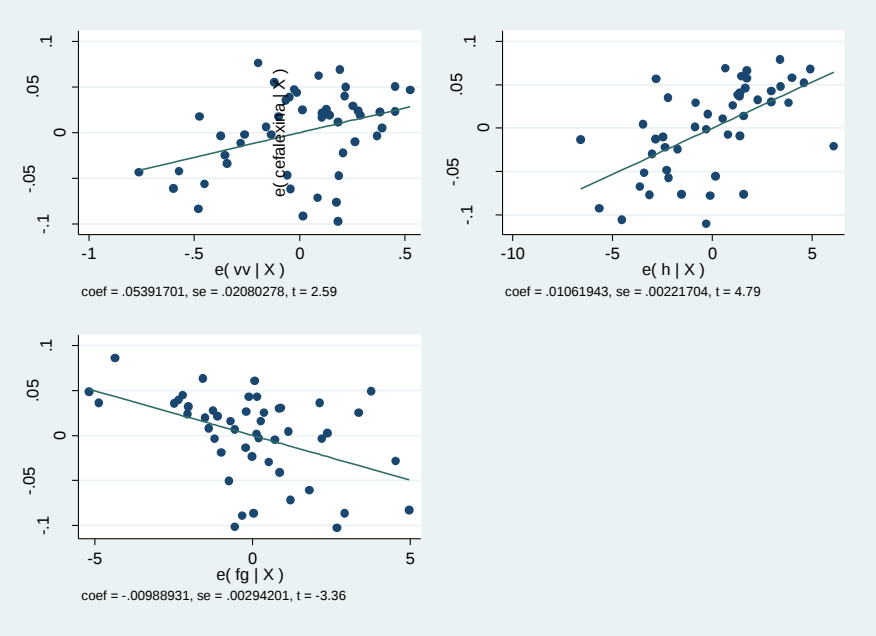
b-Amoxicilina



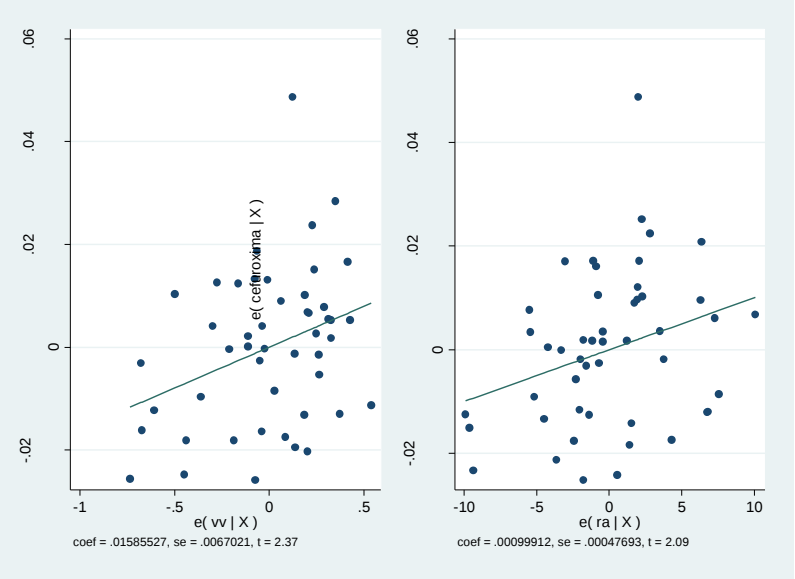
C-Azitromicina



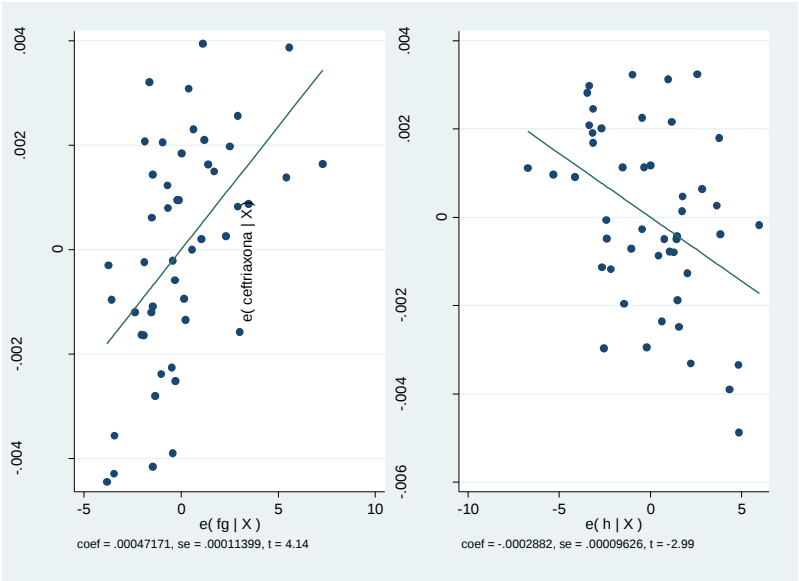
d-Doxiciclina



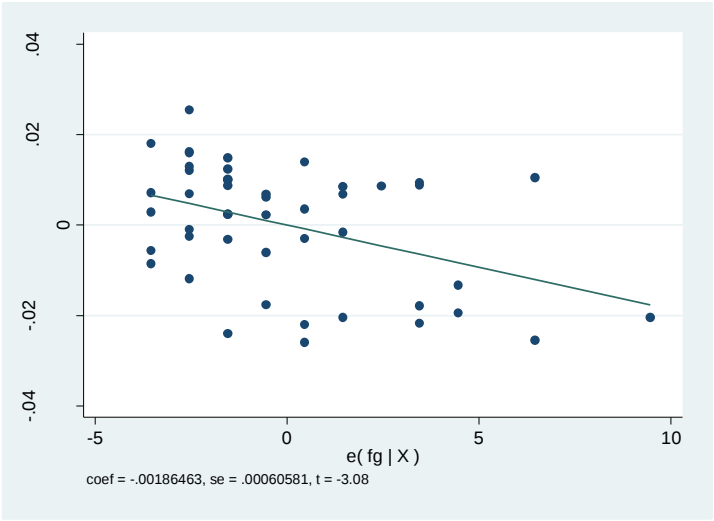
e-Cefalexina



f-Cefuroxima



g-Ceftriaxona



h-Norfloxacin

**Figura 16.**Comportamiento de cada una de las variables climatológicas independientes en cada uno de los modelos de consumo obtenidos

### 6.4 Correlación espacial entre el consumo en Dosis Diaria Definida de cada comuna y variables sociodemográficas para Santiago de Cali

Para el análisis espacial de las variables sociodemográficas se emplearon 19 datos correspondientes al consumo en cada una de las comunas y que fueron correlacionados con sus correspondientes datos de variables sociodemográficas. Se empleó este número de datos ya que corresponde al de las comunas de las que se logró obtener información de consumo.

#### Modelos de consumo total de antibióticos

En la tabla 16 se aprecian los modelos para cada antibiótico y las variables sociodemográficas incluidas que mostraron significancia estadística ( $p<0.05$ ). Para el consumo total de antibióticos se encontró correlación estadísticamente significativa con las variables muertes por enfermedades infecciosas, habitantes/droguería y raza rom. Para el análisis de cada antibiótico se encontró que la razón de habitantes/suscriptor de alcantarillado se correlacionó con el consumo de amoxicilina, Cefalexina y Ceftriaxona, la razón de habitantes/droguerías con Amoxicilina, Cefalexina y el total de antibióticos, la razón de habitantes/IPS con Doxiciclina y Ciprofloxacina, la razón de habitantes/vivienda con la ciprofloxacina, el grupo de edad de mayores de 59 años con la Doxiciclina, las muertes por enfermedades infecciosas con amoxicilina, ciprofloxacina y con el total, la raza rom con amoxicilina, ciprofloxacina y el total, el nivel de educación de secundaria en adelante con cefalexina y ceftriaxona. En cuanto a la dirección se encontró que hubo asociación positiva con las variables habitantes/alcantarillado, habitantes/vivienda, mayoresde59 años, raza rom y edad entre 15 y 59 años, mientras que correlación negativa con las variables habitantes/droguería, habitantes/IPS, muertes por infecciosas y con nivel de educación desde secundaria.El modelo con mayor coeficiente de correlación fue el dela amoxicilina y le seguían en orden descendente la ciprofloxacina, la cefalexina, la Ceftriaxona y la Doxiciclina. Es decir las variables sociodemográficas de este estudio tienen mejor capacidad de predicción para la Amoxicilina comparada con el resto de antibióticos (tabla 16). No se generaron modelos de regresión para azitromicina, Cefuroxima, Cefepima y Norfloxacin, porque con las variables sociodemográficas de este estudio no se encontraron modelos significativos o porque a pesar de ser significativos se violaron alguno de los supuestos de homocedasticidad, omisión de variables o multicolinealidad.

**Tabla 16.** Modelos de regresión lineal múltiple del consumo total y de cada uno de los antibióticos vs las variables sociodemográficas

| Antibiótico | Variable Sociodemográficas<br>* significativas | Coeficiente de<br>regresión | Intervalo de confianza<br>95% |        | Valor<br>de p | Coefici<br>ente de<br>Correla<br>ción | Coeficien<br>te de<br>Determin<br>ación | Coeficien<br>te de<br>Determin<br>ación |
|-------------|------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------|---------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|             |                                                |                             | Mínimo                        | Máximo |               |                                       |                                         |                                         |

|                |                           |           |          |          |       |      |      | Ajustado |
|----------------|---------------------------|-----------|----------|----------|-------|------|------|----------|
| Amoxicilina    | Habitantes/alcantarillado | 0,006     | 0,0007   | 0,0114   | 0,030 | 0,89 | 0,80 | 0,74     |
|                | Muerte por infecciosas    | -3775     | -5310    | -2241    | 0,000 |      |      |          |
|                | Raza rom                  | 3551      | 1687     | 5414     | 0,001 |      |      |          |
|                | Habitantes/Droguería      | -0,001    | -0,0015  | -0,0003  | 0,009 |      |      |          |
| Doxiciclina    | Mayores                   | 1,890     | 0,231    | 3,548    | 0,028 | 0,66 | 0,43 | 0,36     |
|                | Habitantes/IPS            | -5,0E-06  | -9,2E-09 | -7,0E-07 | 0,025 |      |      |          |
| Cefalexina     | Habitantes/Droguería      | 0,000     | 0,000    | 0,000    | 0,008 | 0,78 | 0,61 | 0,54     |
|                | Habitantes/alcantarillado | 0,000     | 0,000    | 0,001    | 0,025 |      |      |          |
|                | Secundaria                | -1,50     | -2,81    | -0,189   | 0,028 |      |      |          |
| Ceftriaxona    | Secundaria                | -0,0852   | -0,156   | -0,015   | 0,021 | 0,77 | 0,59 | 0,54     |
|                | Habitantes/alcantarillado | 4,E-05    | 2,E-05   | 6,E-05   | 0,002 |      |      |          |
| Ciprofloxacina | Muerte por infecciosas    | -131,8599 | -209,04  | -54,7    | 0,003 | 0,87 | 0,75 | 0,07     |
|                | Habitantes/IPS            | -5,4E-06  | -9E-06   | -1,3E-06 | 0,014 |      |      |          |
|                | Habitantes/Vivienda       | 3,5E-03   | 8,4E-04  | 6,3E-03  | 0,014 |      |      |          |
|                | Raza rom                  | 231,098   | 138,886  | 323      | 0     |      |      |          |
| Total          | Muerte por infecciosas    | -6264     | -8802    | -3726    | 0,000 | 0,85 | 0,72 | 0,67     |
|                | Habitantes/Droguería      | -1,6E-03  | -0,003   | 0,000    | 0,008 |      |      |          |
|                | raza rom                  | 6475      | 3491     | 9460     | 0,000 |      |      |          |

### *Diagnósticos de cada uno de los modelos sociodemograficos de consumo de antibióticos*

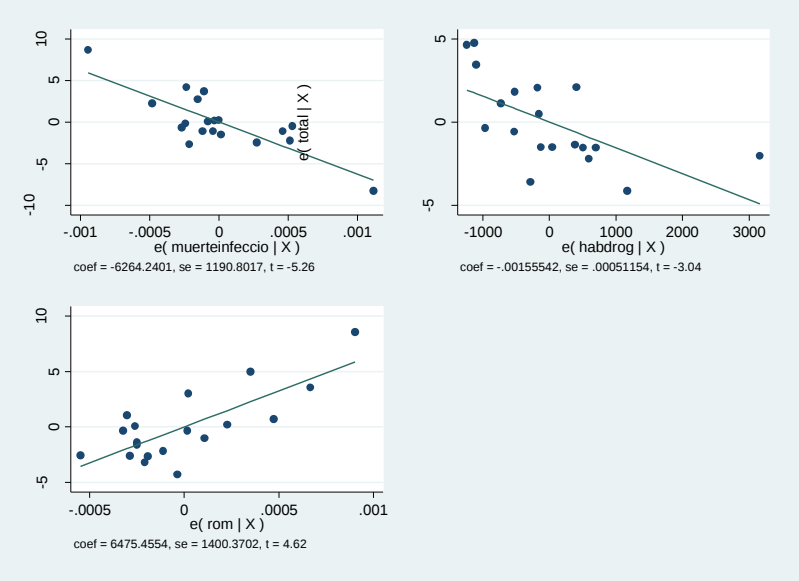
Se generaron para cada modelo los residuales, los residuales standarizados y los residuales studentizados cuyas medias y desviaciones estándar se muestran en el anexo 8. En esta se aprecia que para todos los modelos la media de los residuales estuvo cercana a cero, mientras que la desviación estándar de los residuales standarizados y studentizados estuvo cercana a uno.

En el anexo 9-b se muestran la distribución de los residuales para cada modelo de los antibióticos. En estas graficas se observa que sus valores se ubican alrededor del cero.

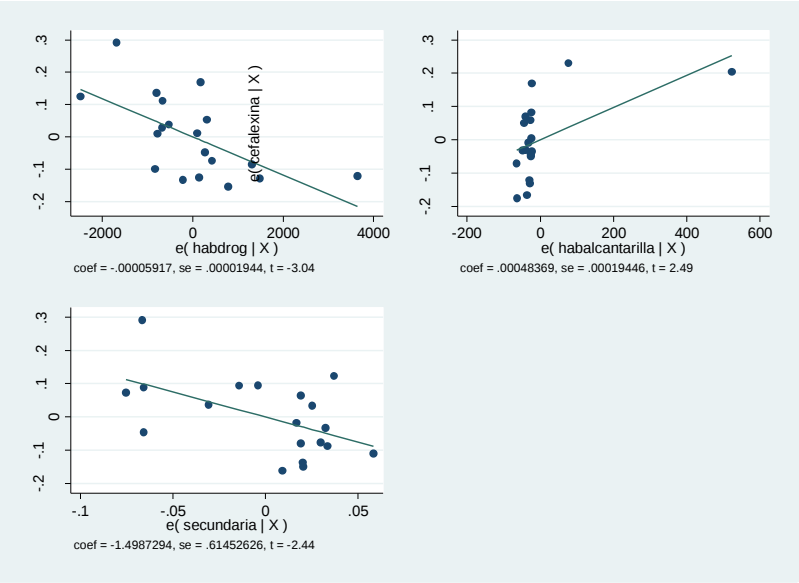
También se puede ver en el anexo 10-b la distribución de los residuos, residuales standarizados y studentizados alrededor de la línea recta para los modelos sociodemograficos de consumo del total y para cada antibiótico.

Las pruebas de normalidad llevadas a cabo para cada uno de los residuales en todos los modelos de consumo de antibióticos aceptaron la hipótesis nula ( $p > 0.05$ ) de normalidad de distribución de los datos (anexo 11). Las gráficas de densidad de Kernel muestran cómo se distribuyen los residuales, residuales standarizados y studentizados comparativamente con la distribución de campana de gauss de la normal (cumplimiento del supuesto 2) (anexo 12-b). Todos los modelos de regresión para cada uno de los antibióticos aceptaron la hipótesis nula de varianza constante, es decir hubo homocedasticidad, demostrada a través de la prueba de Cook-Weisberg (cumplimiento del supuesto 3). La prueba de Ramsey demostró que todos los modelos no omitieron variables importantes (cumplimiento del supuesto 5). Los resultados de estas pruebas se encuentran en el anexo 13-b. De forma gráfica se muestran los puntos entre las variables sociodemográficas independientes encontradas en los modelos de consumo de antibióticos, para visualizar posibles casos de colinealidad entre estas. Se aprecia gráficamente como hay posible distribución proporcionalmente inversa entre grupo de edad mayor a 59 años y nivel de educación desde secundaria; mientras que exista distribución proporcionalmente directa entre mayores de 59 años y de edad entre 15 y 59 años y entre total habitantes/droguería y total habitantes/instituciones de salud (anexo 14). No obstante hay que tener en cuenta que estas son apreciaciones visuales que serán verificadas con las pruebas que se muestran a continuación. Para cada uno de los modelos obtenidos en los que se presentaran más de una variable sociodemográfica independiente se les calculó el factor de inflación de la varianza (VIF), su inverso ( $1/VIF$ ) y la media del VIF para evaluar posibles situaciones de multicolinealidad (anexo 15). Se obtuvieron valores del factor de inflación de la varianza inferiores a 10, lo cual demuestra que dichos modelos no presentaron multicolinealidad entre sus variables sociodemográficas independientes (cumplimiento del supuesto 4).

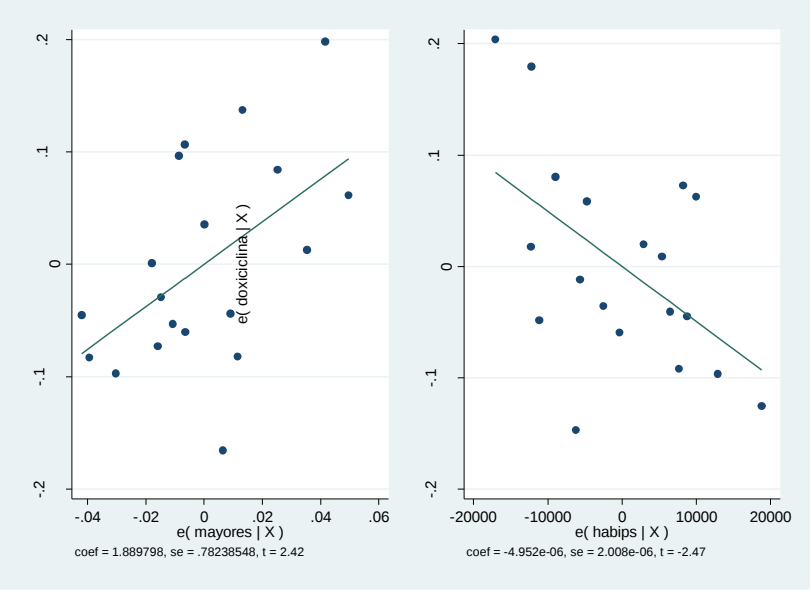
Se generaron las gráficas que muestran el comportamiento de cada una de las variables sociodemográficas independientes en cada uno de los modelos de consumo obtenidos (figura 17). De acuerdo a la pendiente de la línea recta se aprecian relaciones directas (pendiente positiva) o relaciones inversas (pendientes negativas)



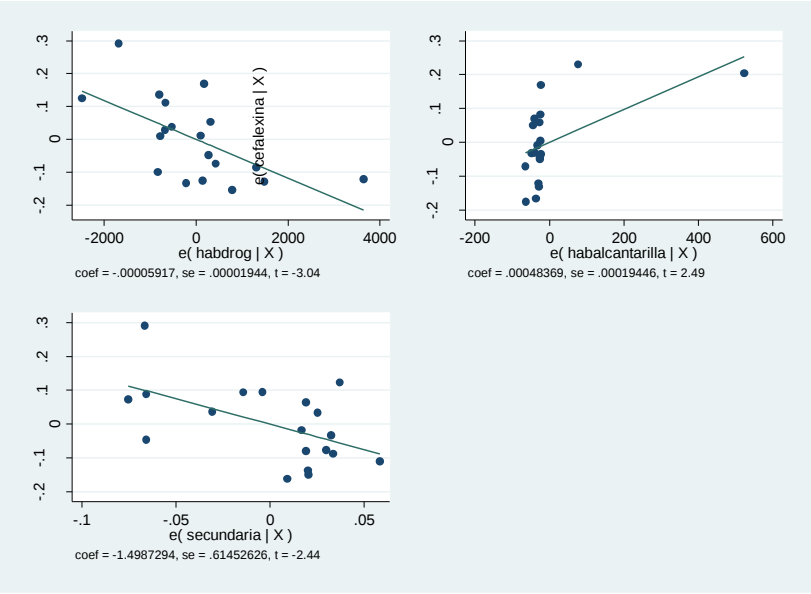
a-Total



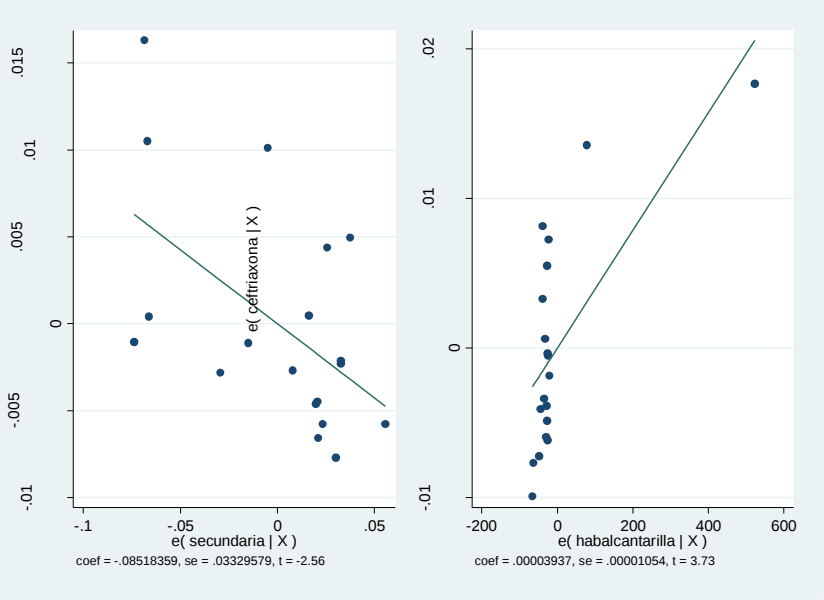
b-Amoxicilina



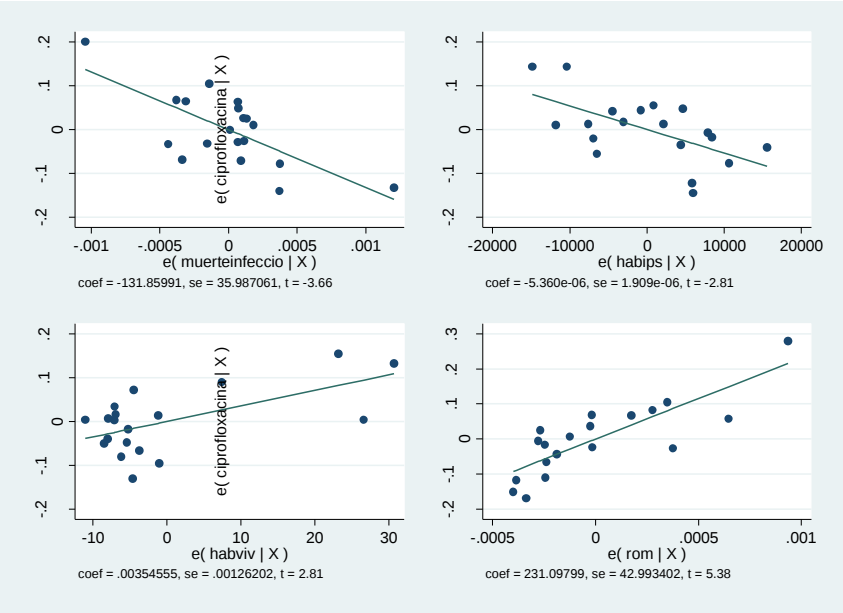
c-Doxiciclina



d-Cefalexina



e-Ceftriaxona



f-Ciprofloxacin

**Figura 17.**Comportamiento de cada una de las variables sociodemográficas independientes en cada uno de los modelos de consumo obtenidos

En la tabla 17 se muestra de forma resumida las variables climatológicas y sociodemográficas de los modelos que se encontraron significativos ( $p < 0.05$ ) para el consumo total y para cada uno de los antibióticos.

**Tabla 17.** Resumen de las variables climatológicas y sociodemográficas de los modelos del consumo total y para cada una de los antibióticos

| Antibiótico    | Variables climatológica | Variables Sociodemográficas |
|----------------|-------------------------|-----------------------------|
| Amoxicilina    | Temperatura media       | Habitantes/alcantarillado   |
|                |                         | Muerte por infecciosas      |
|                |                         | Raza rom                    |
|                |                         | Habitantes/Droguería        |
| Azitromicina   | Humedad                 | No modelo                   |
|                | Días con niebla         |                             |
| Doxiciclina    | Visibilidad             | Mayores de 59 años          |
|                |                         | Habitantes/IPS              |
| Cefalexina     | Humedad                 | Habitantes/Droguería        |
|                | Días con niebla         | Habitantes/alcantarillado   |
|                | Visibilidad             | Secundaria                  |
| Cefuroxima     | Visibilidad             | No modelo                   |
|                | Días que llovió         |                             |
| Ceftriaxona    | Humedad                 | Secundaria                  |
|                | Días con niebla         | Habitantes/alcantarillado   |
| Norfloxacin    | Días con niebla         | No modelo                   |
| Ciprofloxacina | No modelo               | Muerte por infecciosas      |
|                |                         | Habitantes/IPS              |
|                |                         | Habitantes/Vivienda         |
|                |                         | Raza rom                    |
| Total          | Temperatura media       | Muerte por infecciosas      |
|                | Humedad                 | Habitantes/Droguería        |
|                | Días con niebla         | raza rom                    |

## 6.5 Distribución espacial del consumo del total y de cada uno de los antibióticos por comunas en Santiago de Cali

Para llevar a cabo las autocorrelaciones es indispensable que todas las unidades geográficas tengan valores. Debido a que para las comunas 1, 13 y 21 no se pudo obtener valores de consumo, por las razones antes mencionadas, para poder realizar las autocorrelaciones espaciales se asignó a estas comunas el valor de la

media de todos los consumos para el antibiótico respectivo. Se escogió la media porque la categorización de alto o bajo consumo y las autocorrelaciones locales se realizaron con base en la media.

### *Autocorrelación Global*

En la tabla 18 aparecen los estadísticos generados en la autocorrelación global para el total y para cada uno de los antibióticos. Dado que  $p < 0,05$  (excepto para el C de Geary de la Doxiciclina y de la Norfloxacin) se rechaza la  $H_0$ , lo que significa que hay evidencia de que los datos de consumo estén relacionados espacialmente, o es muy probable que exista un patrón espacial del consumo.

**Tabla 18.** Estadísticos de la Autocorrelación espacial Global para el total y para cada uno de los Antibióticos

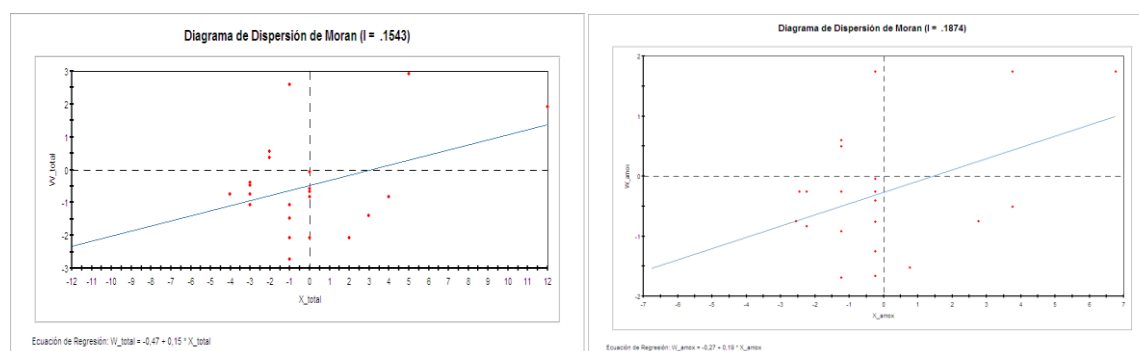
| Antibiótico    | Índice de Autocorrelación Espacial Global | Valor calculado | Valor de esperado | Desviación Estándar | Z Score | Significación (p) |
|----------------|-------------------------------------------|-----------------|-------------------|---------------------|---------|-------------------|
| Amoxicilina    | I de Moran                                | 00.000          | 00.000            | 00.000              | 00.002  | 00.000            |
|                | c de Geary                                | 00.001          | 00.001            | 00.000              | 00.003  | 3,63E-03          |
| Azitromicina   | I de Moran                                | 00.000          | 00.000            | 00.000              | 00.001  | 00.000            |
|                | c de Geary                                | 00.000          | 00.001            | 00.000              | 00.003  | 4,53E-04          |
| Doxiciclina    | I de Moran                                | 00.000          | 00.000            | 00.000              | 00.000  | 00.000            |
|                | c de Geary                                | 00.001          | 00.001            | 00.000              | 00.001  | 0,0917 *          |
| Cefalexina     | I de Moran                                | 00.000          | 00.000            | 00.000              | 00.001  | 00.000            |
|                | c de Geary                                | 00.001          | 00.001            | 00.000              | 00.002  | 1,16E-02          |
| Cefuroxima     | I de Moran                                | 00.000          | 00.000            | 00.000              | 00.001  | 00.000            |
|                | c de Geary                                | 00.000          | 00.001            | 00.000              | 00.003  | 3,99E-04          |
| Ceftriaxona    | I de Moran                                | 00.000          | 00.000            | 00.000              | 00.002  | 00.000            |
|                | c de Geary                                | 00.001          | 00.001            | 00.000              | 00.002  | 1,13E-02          |
| Cefepima       | I de Moran                                | 00.000          | 00.000            | 00.000              | 00.001  | 00.000            |
|                | c de Geary                                | 00.001          | 00.001            | 00.000              | 00.002  | 1,89E-02          |
| Norfloxacin    | I de Moran                                | 00.000          | 00.000            | 00.000              | 00.000  | 00.000            |
|                | c de Geary                                | 00.001          | 00.001            | 00.000              | 00.001  | 0,126 *           |
| Ciprofloxacina | I de Moran                                | 00.000          | 00.000            | 00.000              | 00.001  | 00.000            |
|                | c de Geary                                | 00.001          | 00.001            | 00.000              | 00.003  | 5,75E-03          |
| Total          | I de Moran                                | 00.000          | 00.000            | 00.000              | 00.002  | 00.000            |
|                | c de Geary                                | 00.001          | 00.001            | 00.000              | 00.003  | 2,16E-03          |

\* No significativa ( $p > 0.05$ )

### Autocorrelación local

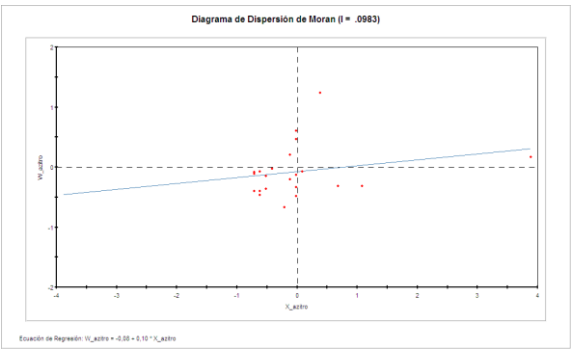
Para la autocorrelación espacial local se generó el diagrama de dispersión de Moran y su estadístico, el mapa de tipos de asociación local, el mapa de significancia de indicadores locales y el de significación por tipo de asociación para el consumo total y para cada uno de los antibióticos.

Para el diagrama de dispersión de Moran se tiene en cuenta que las categorías de asociación espacial positiva son la de los cuadrantes I y III, mientras que las de asociación espacial negativa son la de los cuadrantes II y IV (el cuadrante I es el superior derecho y continua en orden inverso a las manecillas del reloj). Para el cuadrante I se encuentran las comunas de consumo superior al de la media y que se encuentran rodeadas de comunas también de consumo superior al de la media para Santiago de Cali (retardo espacial positivo). Para el cuadrante III se encuentran las comunas de consumo inferior al de la media y que se encuentran rodeadas de comunas de consumo inferior al de la media para Santiago de Cali (retardo espacial negativo)<sup>80</sup>. En los cuadrantes II y IV se presentan las comunas de consumo alto/bajo rodeados de comunas de consumo bajo/alto respectivamente<sup>80</sup>. En concordancia con la autocorrelación espacial global en donde no se encontró significancia estadística para el análisis espacial local de la Doxiciclina y la Norfloxacin, se encontró con el diagrama de dispersión de Moran que el primer de estos antibióticos presenta una pendiente negativa de su línea recta, mientras que el segundo una pendiente cercana a cero, reflejado esto en el valor de sus estadísticos I de Moran (figura 18).

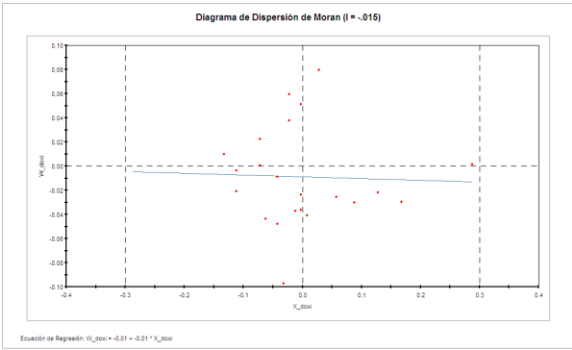


**a-Total**

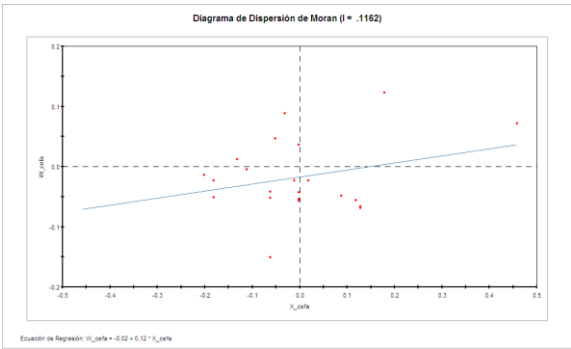
**b-Amoxicilina**



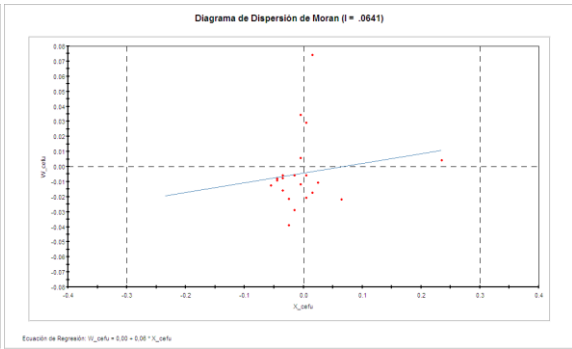
**c-Azitromicina**



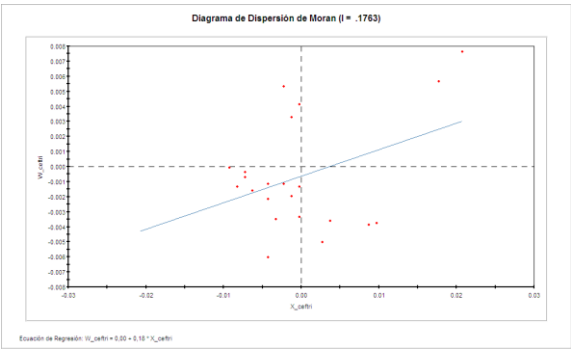
**d-Doxiciclina**



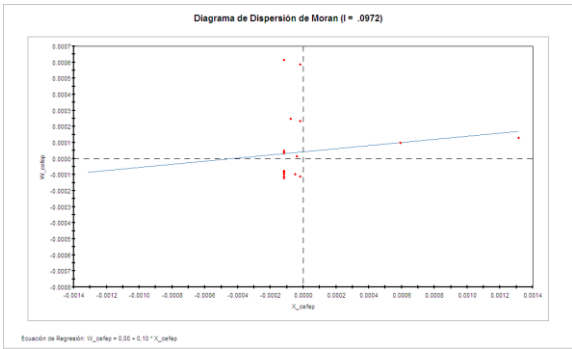
**e-Cefalexina**



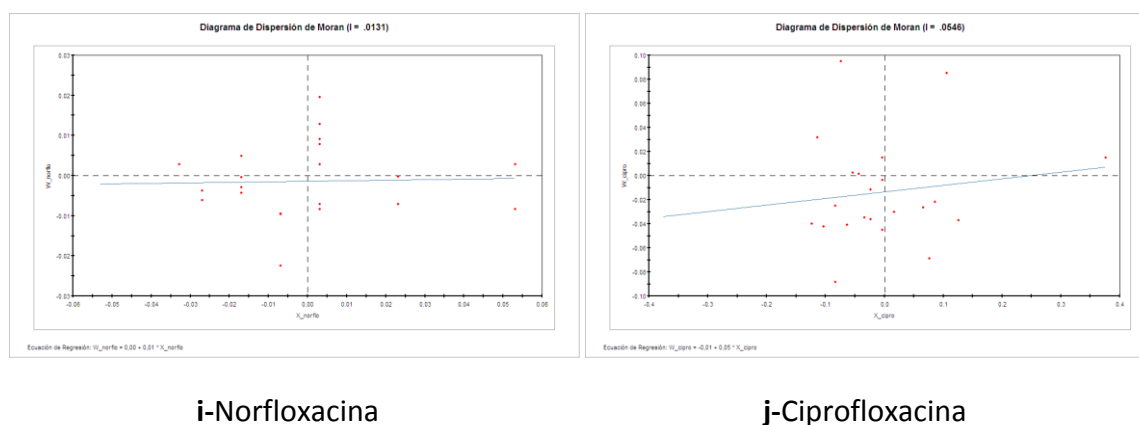
**f-Cefuroxima**



**G-Ceftriaxona**

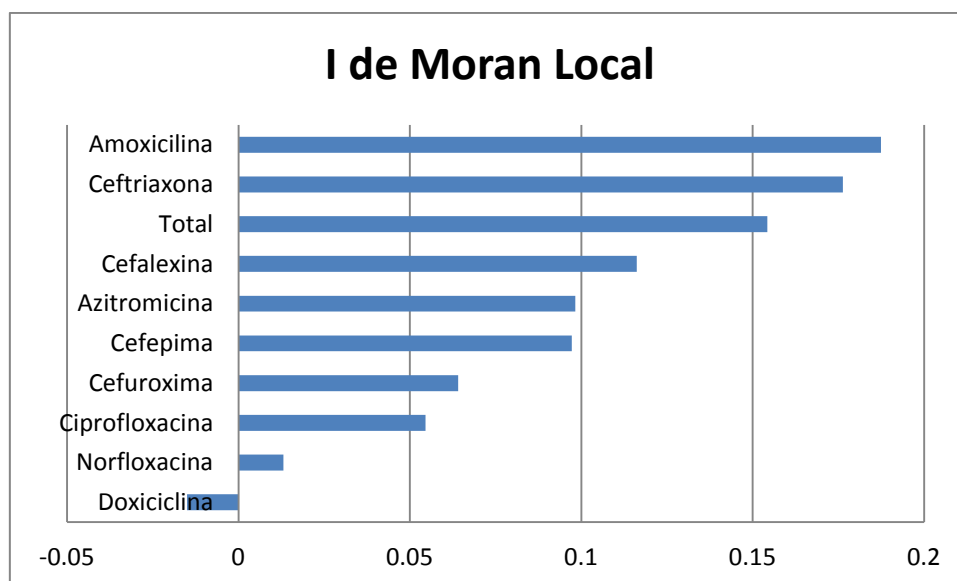


**h-Cefepima**



**Figura 18.** Diagrama de Dispersión de Moran para el consumo total y para cada uno de los antibióticos

Debido a que los valores de las variables se encuentran estandarizados en el diagrama de dispersión de Moran, es posible encontrar información global (pendiente de la recta de regresión) y local<sup>80</sup>. El test I de Moran permite conocer el grado en el que este estadístico resume la estructura global de asociación lineal existente en un fenómeno espacial<sup>80</sup>, que en el caso de la Amoxicilina sería del 18%, expresado en términos porcentuales (figura 19).

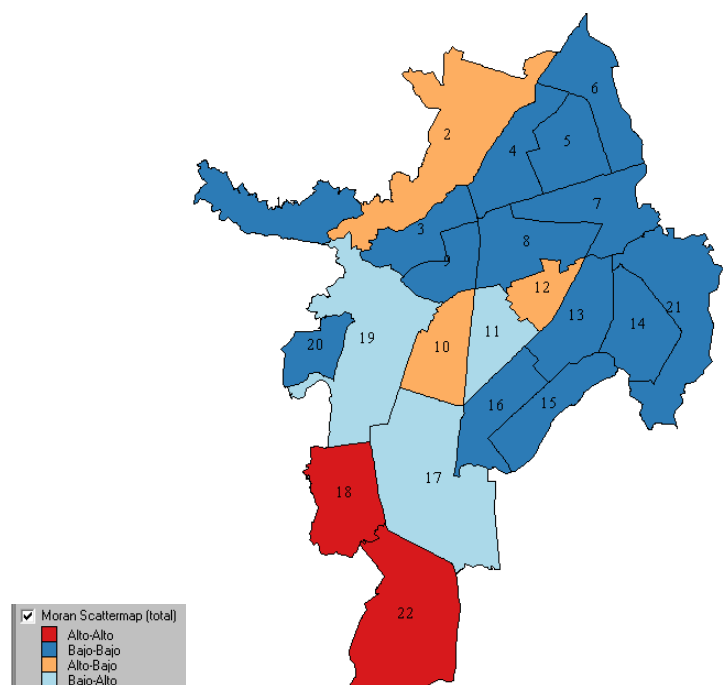


**Figura 19.** I de Moran Local para el total y para cada uno de los antibióticos

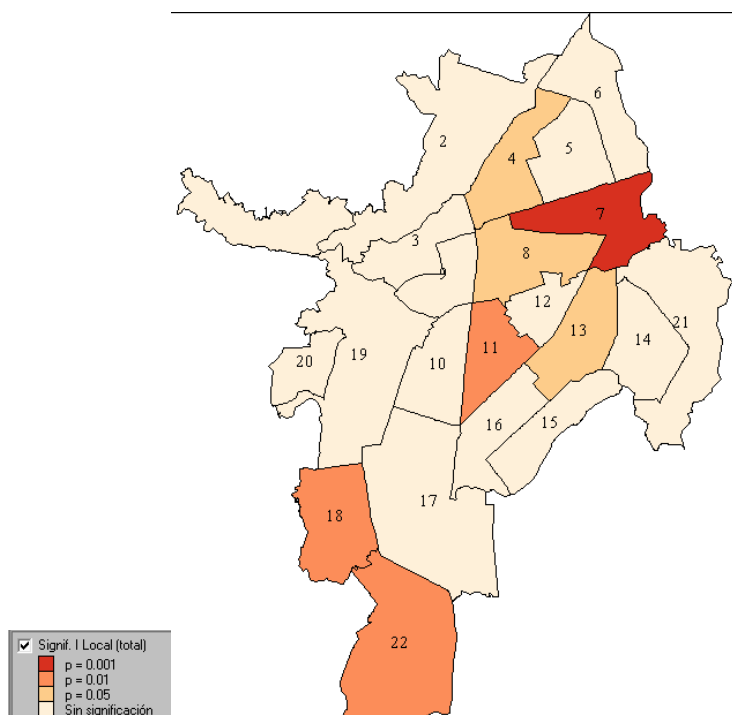
A continuación se realizarán análisis para el consumo total de antibióticos. Se pueden identificar en este análisis de autocorrelación local cuatro situaciones importantes:

- Alto-Alto: Son comunas de alto consumo rodeadas de otras también de alto consumo. Según esto se identificaron las comunas 18 y 22, lo cual estaría generando un cluster de alto consumo al sur de Santiago de Cali.
- Alto-Bajo: Son comunas de alto consumo rodeadas de comunas de bajo consumo. Según esto se identificaron las comunas 2, 10 y 12, las cuales pueden influenciar a sus comunas vecinas más adelante para que se conviertan en de alto consumo, serían entonces comunas de riesgo para sus vecinas.
- Bajo-Alto: Son comunas de bajo consumo rodeadas de otras de alto consumo. Según esto se identificaron las comunas 11, 17 y 19, si bien son de bajo consumo estas serían susceptibles de convertirse más adelante en de alto consumo.
- Bajo-Bajo: Son comunas de bajo consumo rodeadas de otras de bajo consumo. Según esto se identificaron las comunas 3, 4, 5, 6, 7, 9, 14, 15, 16 y 21 las cuales forman un cluster de bajo consumo al nororiente de Santiago de Cali (mapa 1).

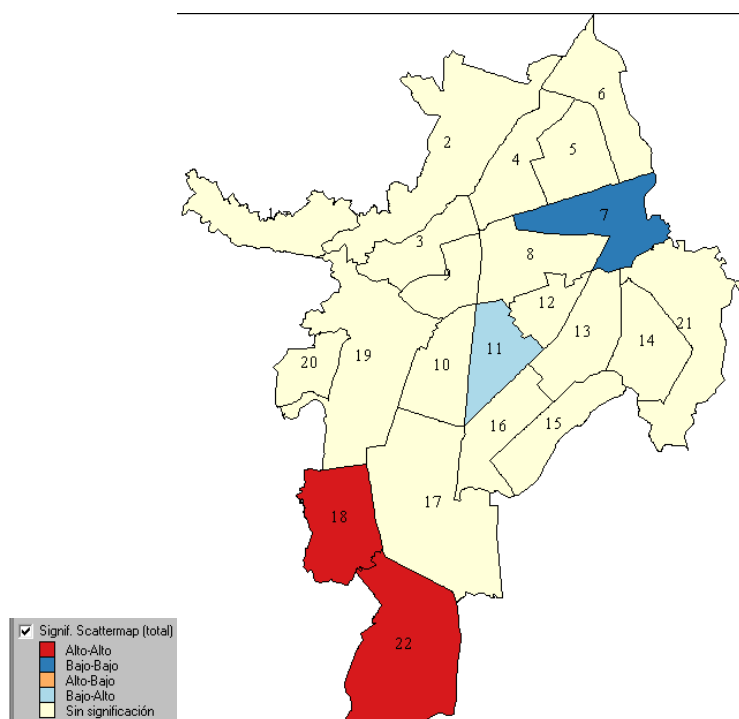
Después de definir el nivel de consumo de las comunas y su relación con sus vecinas se evaluó su significancia estadística. La comuna de mayor significancia estadística fue la 7 ( $p < 0.001$ ), le siguieron la 11, 18 y 22 ( $p < 0.01$ ) y por último las 4 y la 8 ( $p < 0.05$ ), el resto no fueron significantes estadísticamente (mapa 2). Por último se llevó a cabo un análisis de la significancia estadística de las comunas según su nivel de consumo y su relación con sus vecinas. De esta forma se identificaron como significantes la 18 y 22 (alto-alto), la 7 (bajo-bajo) y la 11 (bajo-alto), mientras que el resto no fueron significantes (mapa 1).



**a- Tipos de asociación Local para el consumo total de antibióticos**



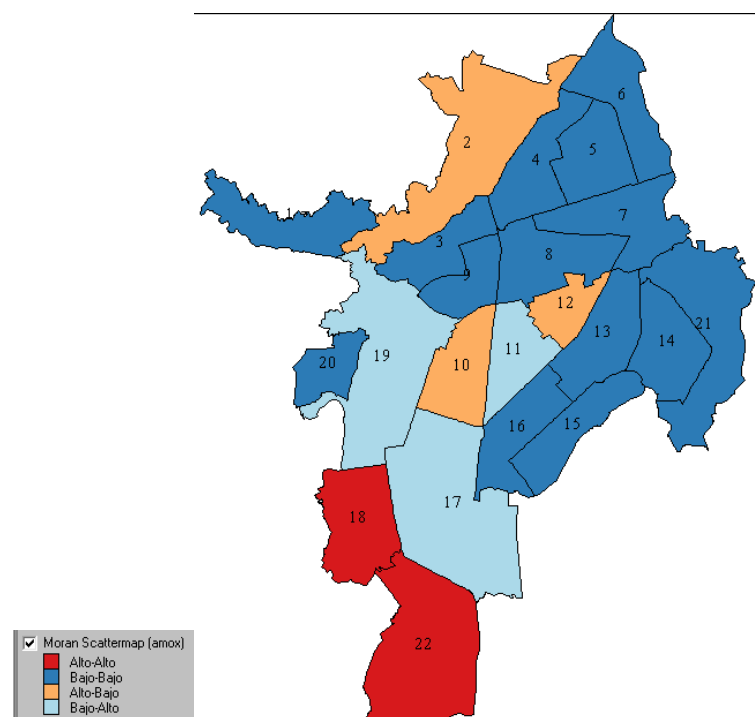
**b- Significación de indicadores Locales (LISA) para el consumo total de antibióticos**



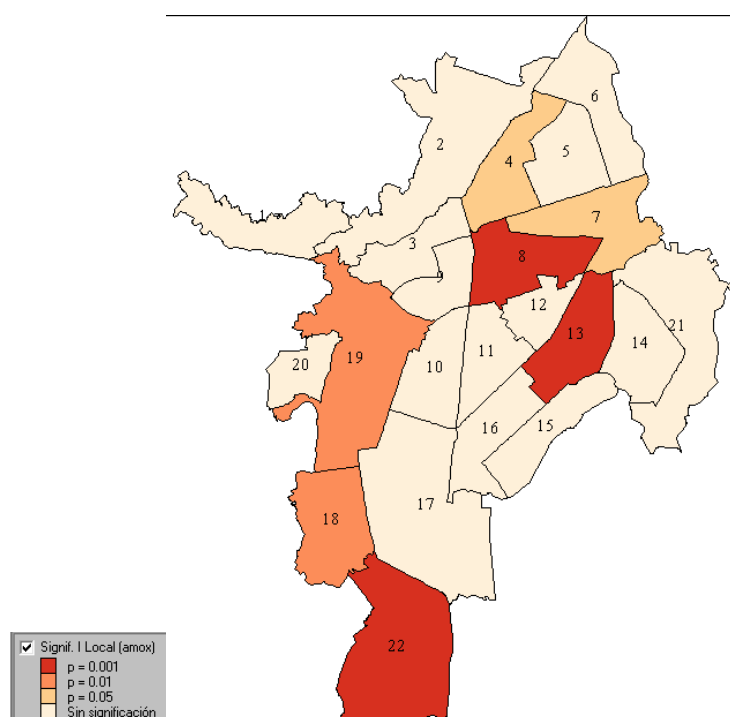
c-Significación por tipos de asociación espacial para el consumo total

**Mapa 1.** Distribución espacial del Consumo total por comunas

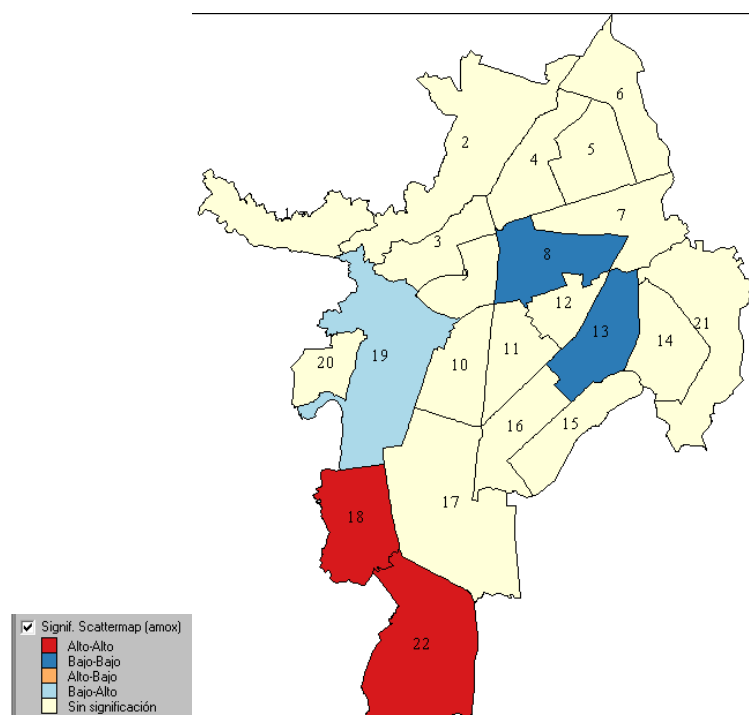
Estos mismos análisis se hicieron con cada uno de los antibióticos como sigue:



**a-** Tipos de asociación Local para el consumo de Amoxicilina

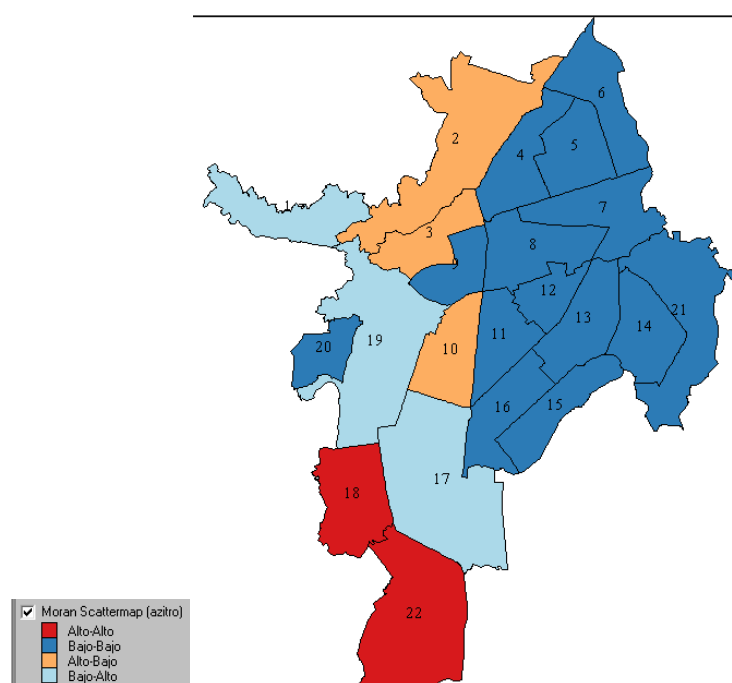


**b-** Significación de indicadores Locales (LISA) para el consumo de Amoxicilina

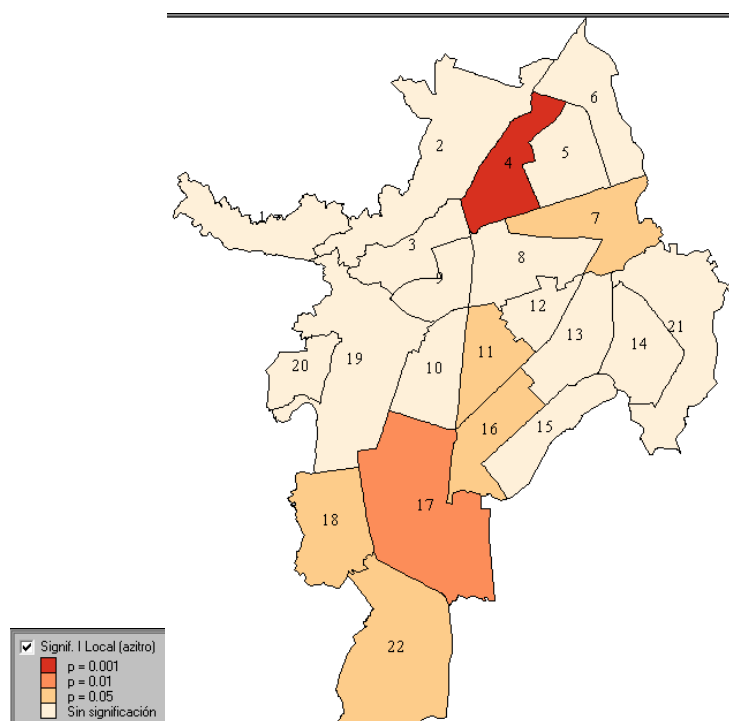


c-Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de Amoxicilina

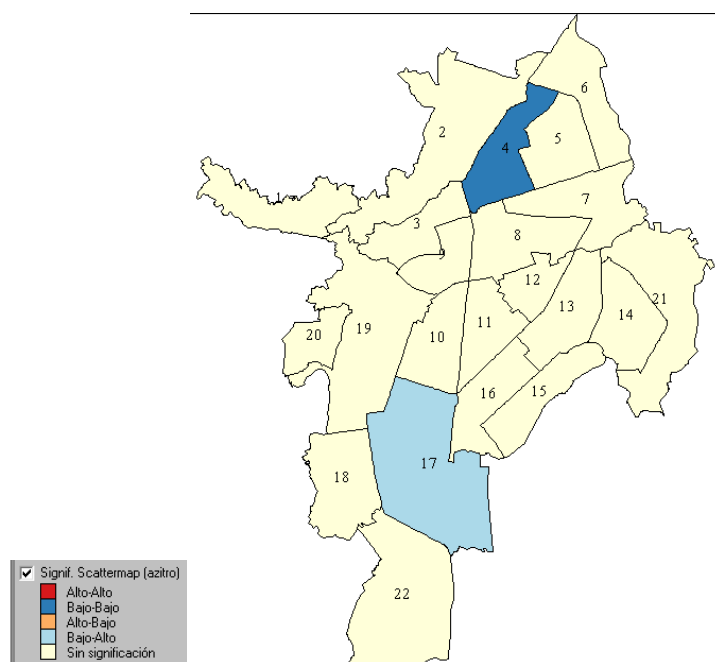
**Mapa 2.** Distribución espacial del Consumo de Amoxicilina por comunas



a-Tipos de asociación Local para el consumo de Azitromicina

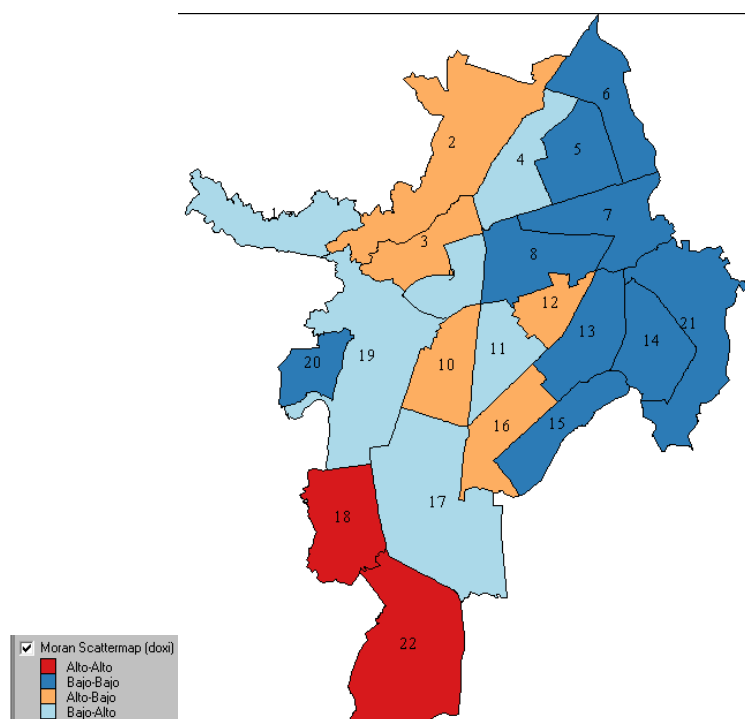


**b-** Significación de indicadores Locales (LISA) para el consumo de Azitromicina

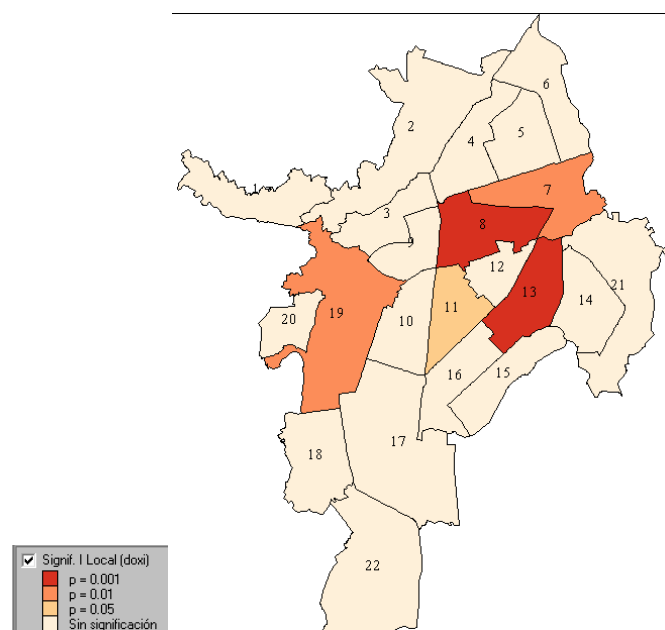


**c-** Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de Azitromicina

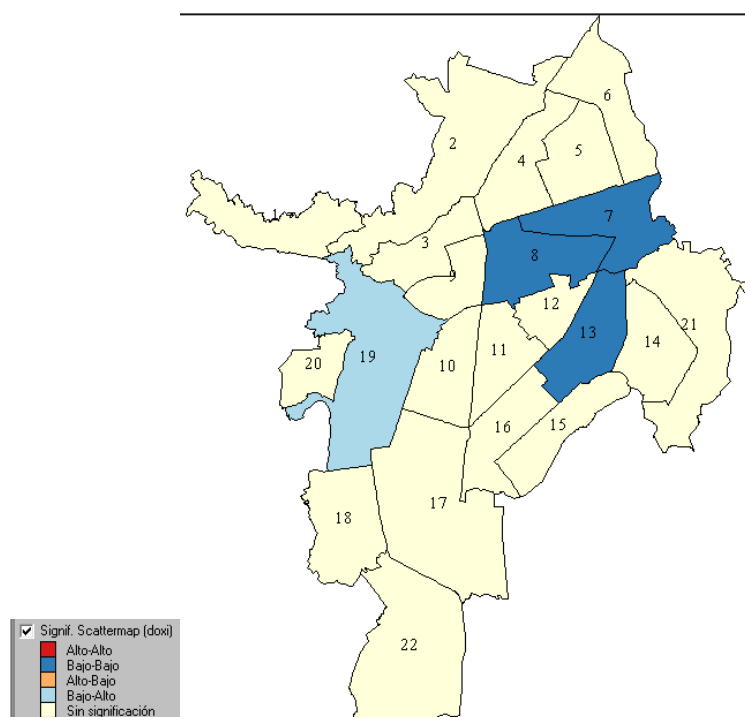
**Mapa 3.** Distribución espacial del Consumo de Azitromicina por comunas



**a-** Tipos de asociación Local para el consumo de Doxiciclina

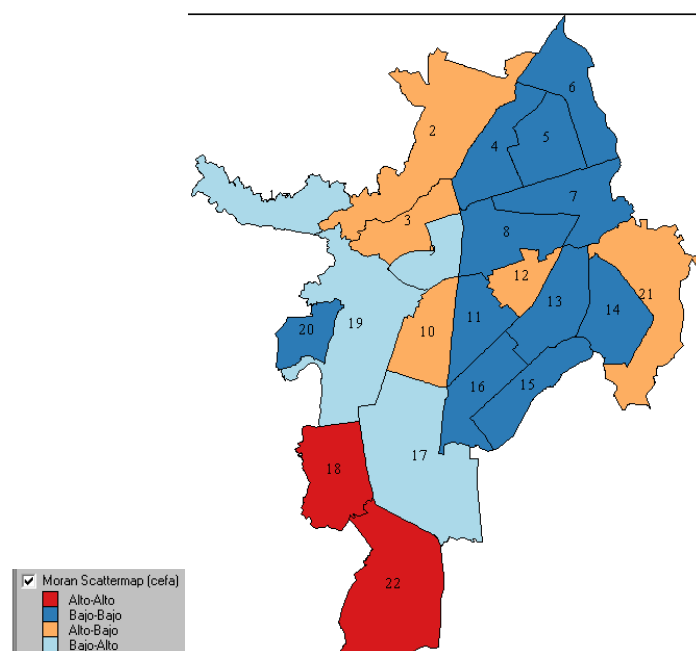


**b-** Significación de indicadores Locales (LISA) para el consumo de Doxiciclina

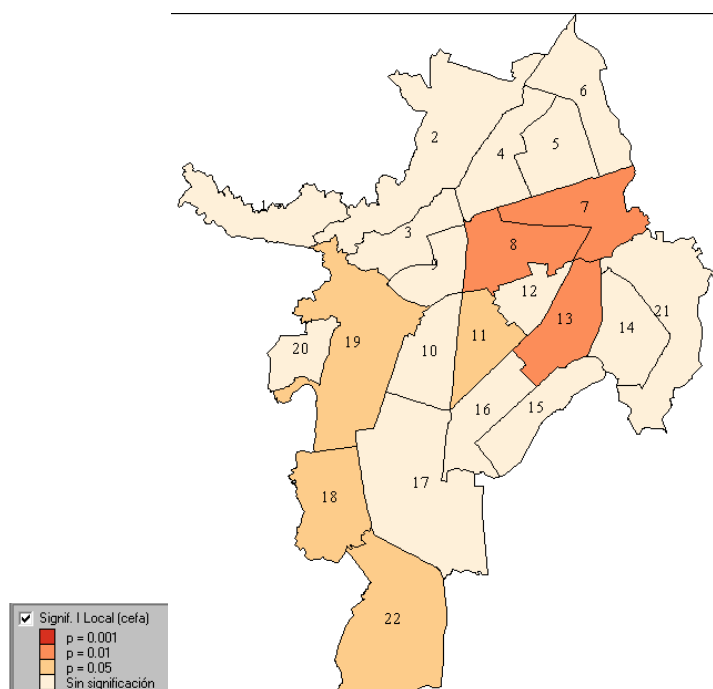


c-Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de Doxiciclina

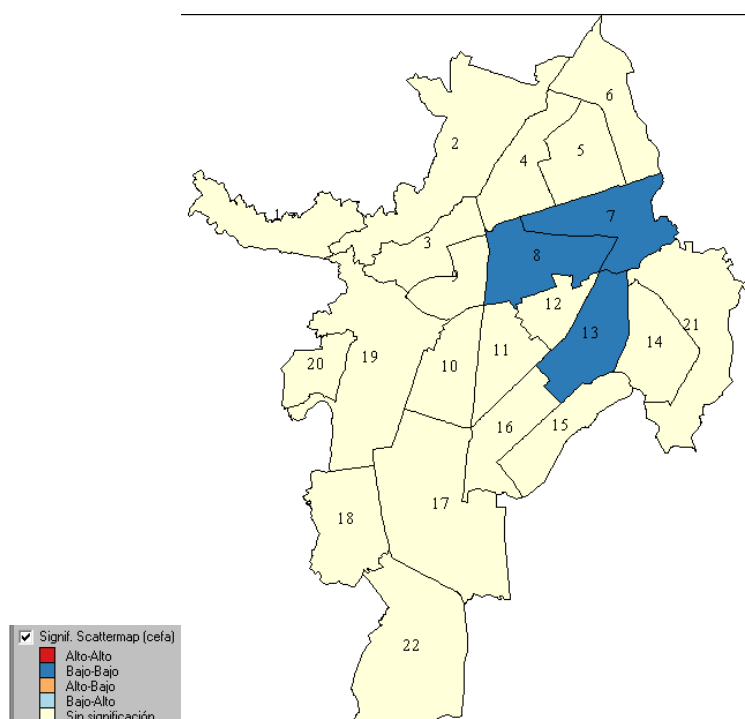
**Mapa 4.** Distribución espacial del Consumo de Doxiciclina por comunas



a- Tipos de asociación Local para el consumo de Cefalexina

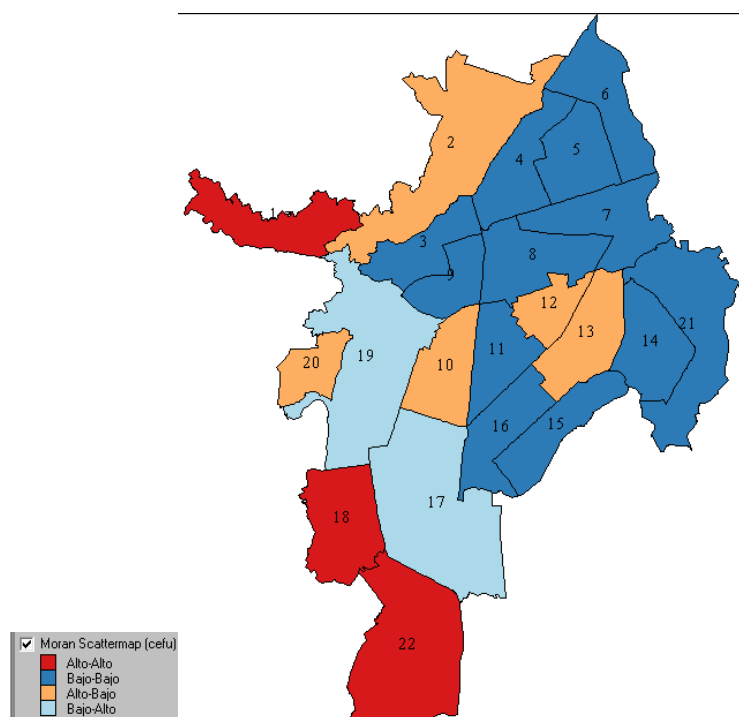


**b-** Significación de indicadores Locales (LISA) para el consumo de Cefalexina

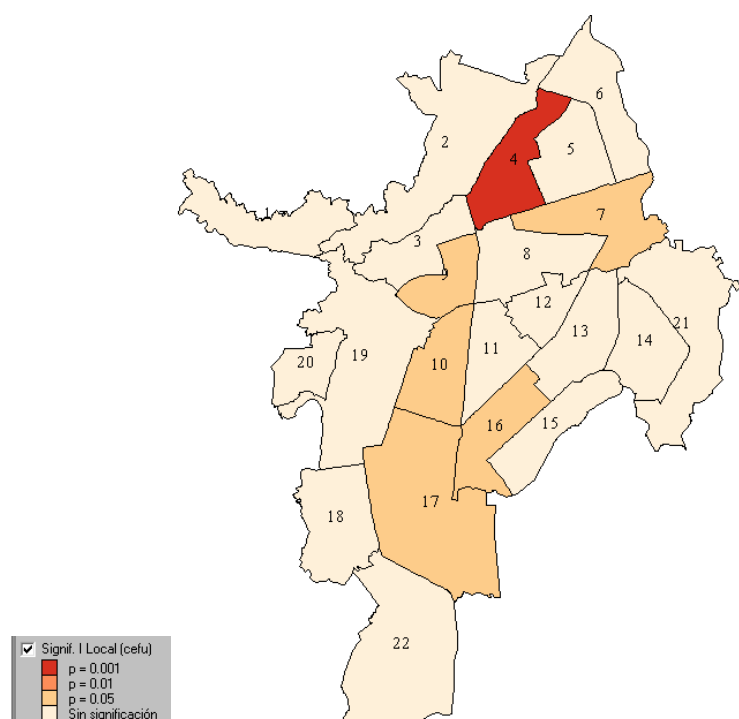


**c-**Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de Cefalexina

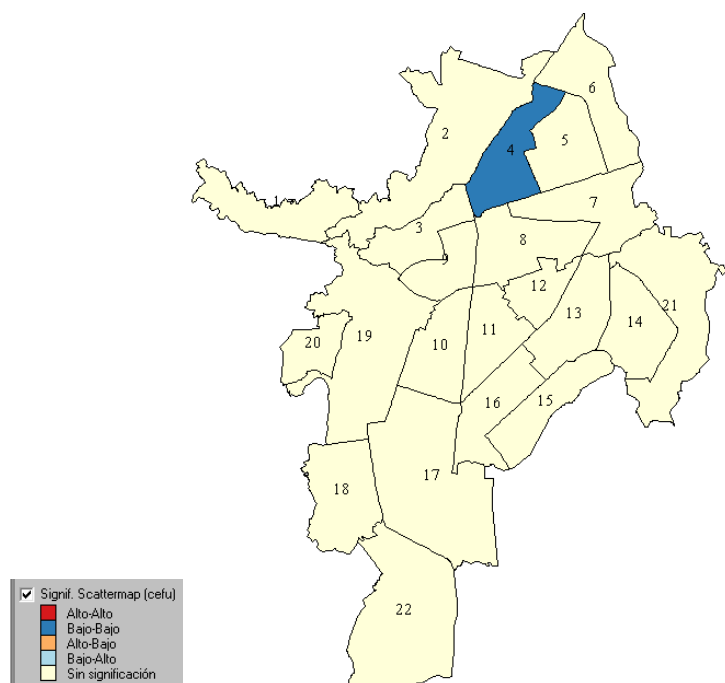
**Mapa 5.** Distribución espacial del Consumo de Cefalexina por comunas



**a-** Tipos de asociación Local para el consumo de Cefuroxima

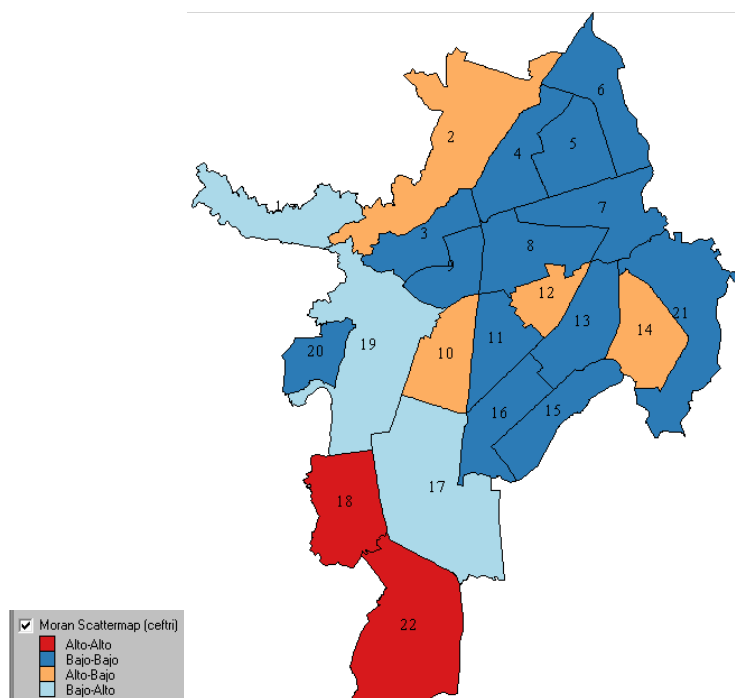


**b-** Significación de indicadores Locales (LISA) para el consumo de Cefuroxima

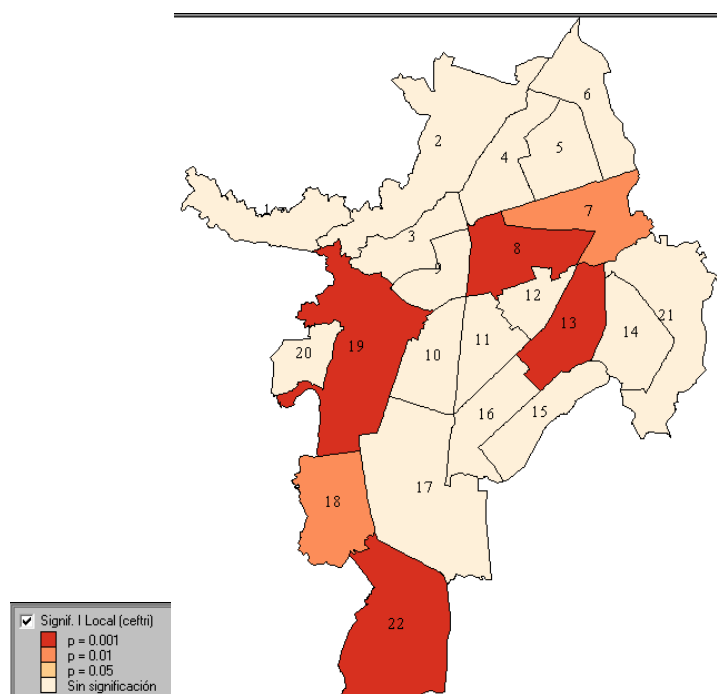


c-Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de Cefuroxima

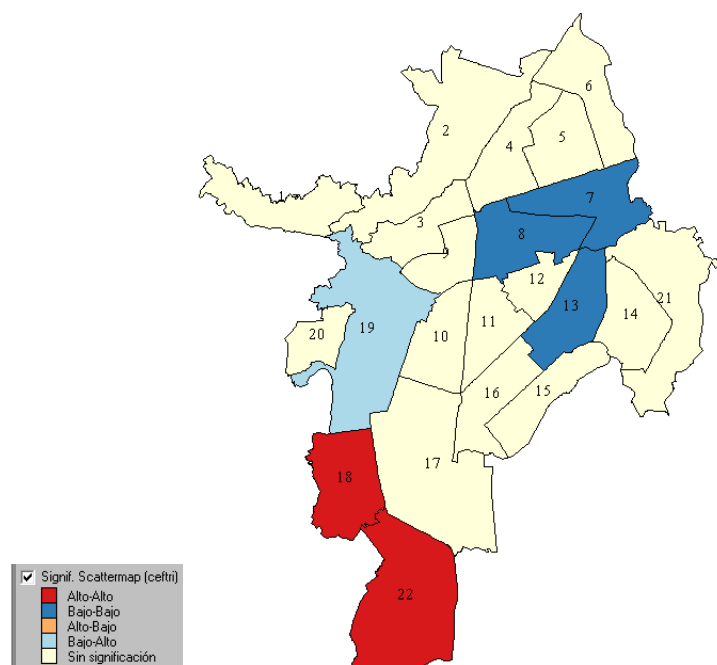
**Mapa 6.** Distribución espacial del Consumo de Cefuroxima por comunas



a- Tipos de asociación Local para el consumo de Ceftriaxona

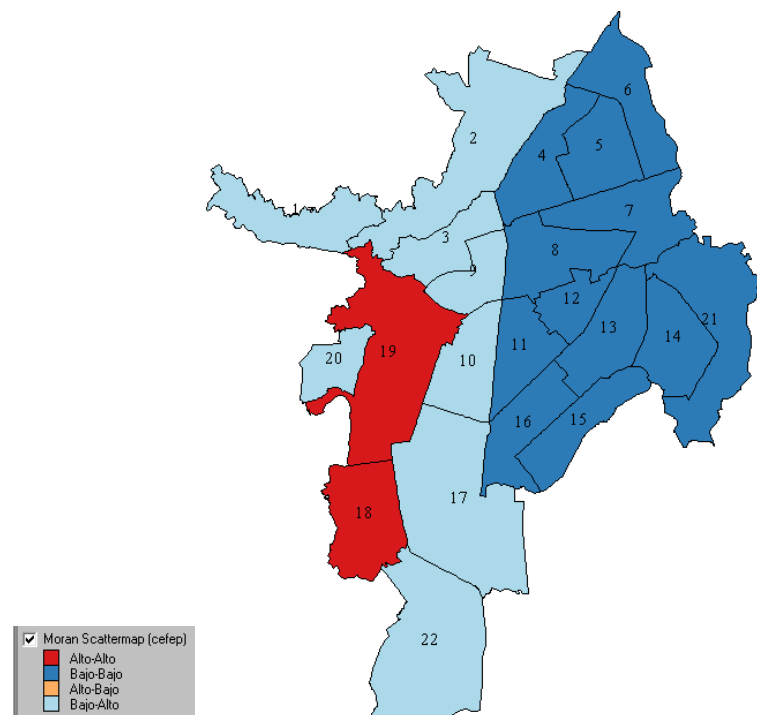


**b-** Significación de indicadores Locales (LISA) para el consumo de Ceftriaxona

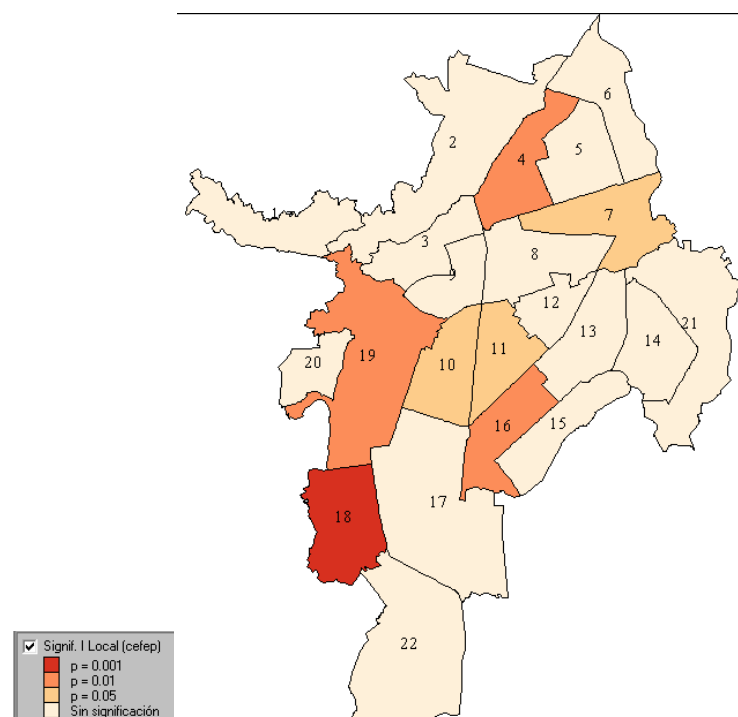


**c-** Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de Ceftriaxona

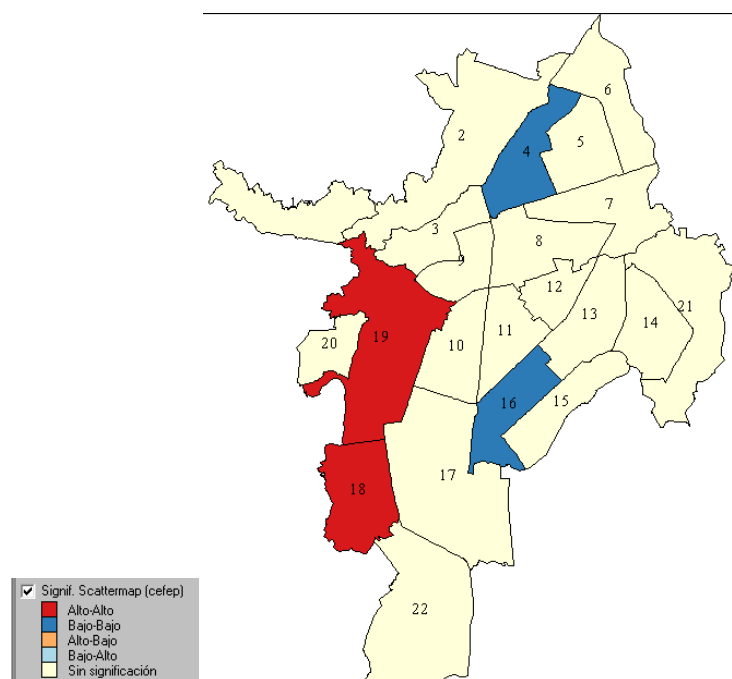
**Mapa 7.** Distribución espacial del Consumo de Ceftriaxona por comunas



**a- Tipos de asociación Local para el consumo de Cefepima**

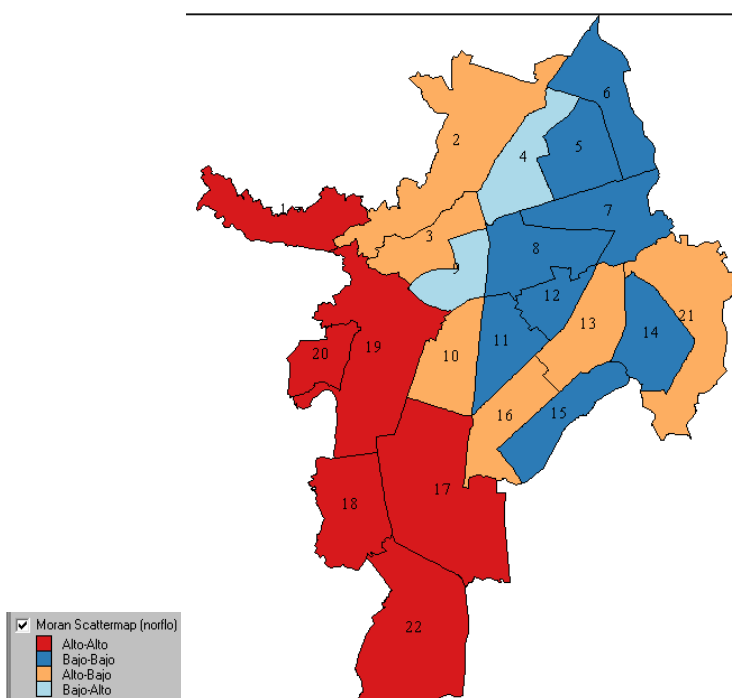


**b- Significación de indicadores Locales (LISA) para el consumo de Cefepima**

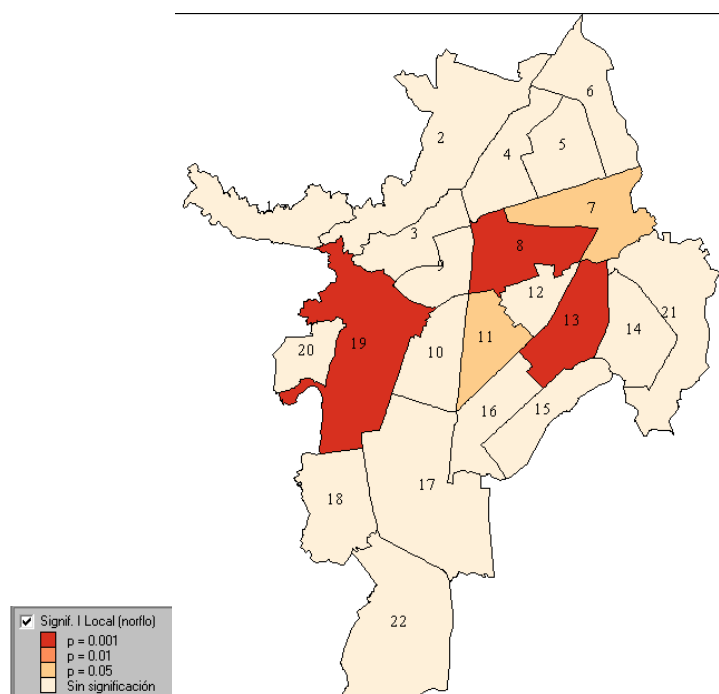


c-Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de Cefepima

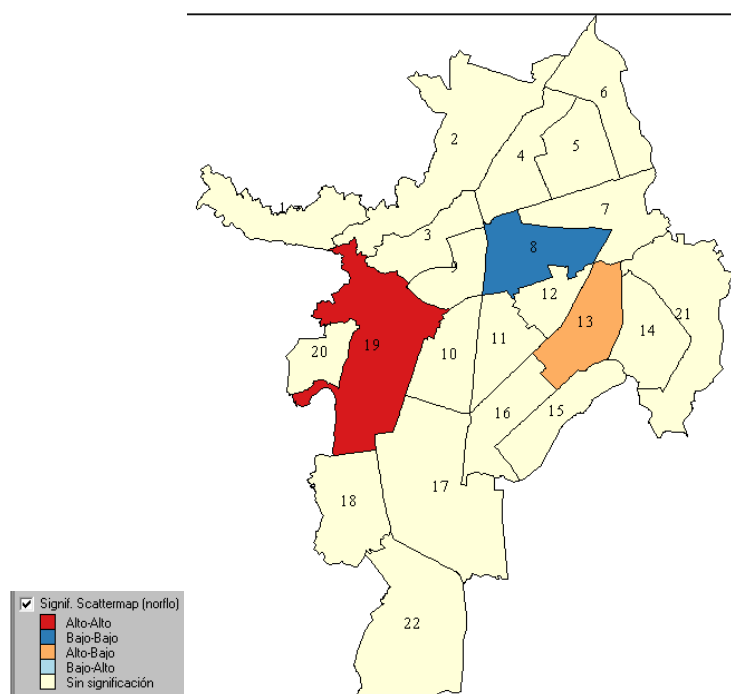
**Mapa 8.** Distribución espacial del Consumo de Cefepima por comunas



a- Tipos de asociación Local para el consumo de Norfloxacin

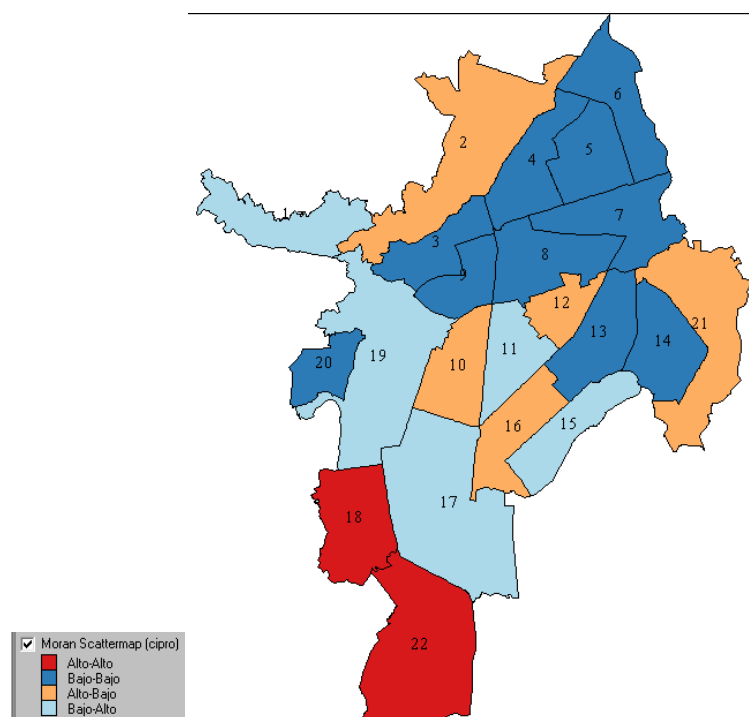


**b-** Significación de indicadores Locales (LISA) para el consumo de Norfloxacin

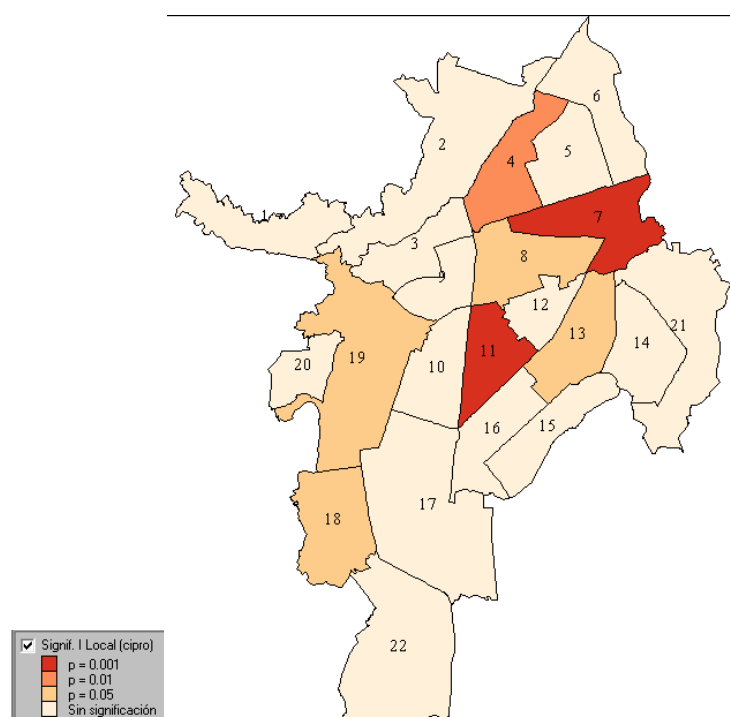


**c-** Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de Norfloxacin

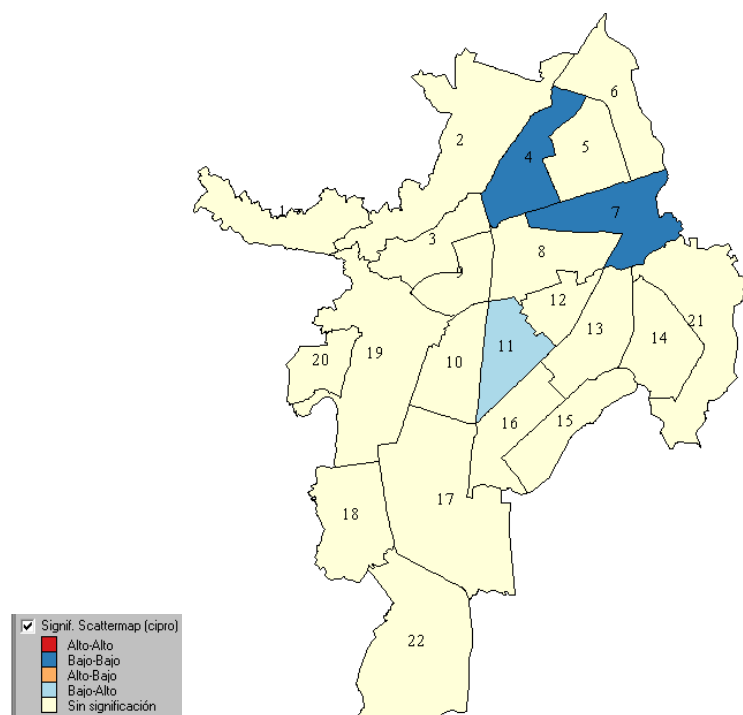
**Mapa 9.** Distribución espacial del Consumo de Norfloxacin por comunas



**a- Tipos de asociación Local para el consumo de Ciprofloxacina**



**b- Significación de indicadores Locales (LISA) para el consumo de Ciprofloxacina**



c-Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de Ciprofloxacina

**Mapa 10.** Distribución espacial del Consumo de Ciprofloxacina por comunas

A continuación se muestra de forma resumida las comunas significativas según el tipo de asociación espacial local (tabla 19).

**Tabla 19.** Comunas significantes por tipo de asociación para el consumo total y el de cada uno de los antibióticos

| Antibiótico  | Alto-Alto | Alto-Bajo | Bajo-Alto | Bajo-Bajo |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Amoxicilina  | 18 y 22   | NS        | 19        | 8 y 13    |
| Azitromicina | NS        | NS        | 17        | 4         |
| Doxiciclina  | NS        | NS        | 19        | 7,8 y 13  |
| Cefalexina   | NS        | NS        | NS        | 7,8 y 13  |
| Cefuroxima   | NS        | NS        | NS        | 4         |
| Ceftriaxona  | 18 y 22   | NS        | 19        | 7,8 y 13  |
| Cefepima     | 18 y 19   | NS        | NS        | 4 y 16    |

|                |         |    |    |       |
|----------------|---------|----|----|-------|
| Norfloxacina   | 19      | 13 | NS | 8     |
| Ciprofloxacina | NS      | NS | 11 | 4 y 7 |
| Total          | 18 y 22 | NS | 11 | 7     |

NS: No significativo

## 7 DISCUSIÓN

La participación de droguerías por comunas fue igual o superior al 9% que fue el inicialmente estimado en 12 comunas, fue inferior a este valor en 7 comunas y quedaron sin representación otras 3 comunas. Las comunas con mayor representación darán resultados más próximos a la realidad, mientras que pasará lo contrario con las de menor representación. No obstante hay que tener en cuenta que para minimizar este sesgo se estimaron valores ponderados en donde se ajustó por la cantidad de droguerías de cada comuna. Por otro lado es de considerar que el cálculo del tamaño de la muestra va dirigido a representar al consumo total de Santiago de Cali y no a cada comuna.

De acuerdo a la experiencia en este estudio para la implementación de sistemas de vigilancia de consumo de antibióticos en la comunidad se recomienda que por eficiencia la información de las ventas sea recolectada a partir de las cadenas de droguería, dado que por la naturaleza de estos establecimientos la información presenta mayor validez, porque es sistematizada, la representatividad de la información es mucho mayor, realizan inventarios más frecuentes y el histórico con que cuentan es más amplio. Sin embargo en estos establecimientos adquirir esta información puede ser más complicada por cuestiones de desconfianza en cuanto al carácter ético que se le dará a esta información y que posiblemente por desconfianza se crea que la misma puede ser empleada por la competencia para tomar ventaja. Por otro lado las droguerías independientes que no pertenecen a cadenas de droguería presentan ciertas desventajas, por ejemplo al ser pequeñas y manejadas en algunas ocasiones por personal menos calificados pueden tener mayor probabilidades de no mantenerse en la competencia por lo que son más probables de desaparecer por problemas de manejo y de sostenibilidad competitiva. Otro aspecto es la ubicación, algunas de ellas pueden ubicarse en lugares de problemas de acceso o de seguridad que pone en riesgo poder tomar esta información. Por otro lado muchas de ellas posiblemente no cumplan con criterios de inclusión tales como información de las ventas sistematizadas, realización de inventarios frecuentes y registro histórico importante, además la representatividad de las ventas puede ser mucho menor comparado con droguerías de cadena. Por las anteriores razones se propone que se lleven a cabo para sistema de vigilancia de antibióticos en la comunidad que los mismos se realicen con cadenas de droguerías con el amparo de universidades, centros de investigación o entidades de control del gobierno como la Unidad Ejecutora de Saneamiento para el caso del Valle del Cauca, para generar un ambiente de tranquilidad por el manejo ético que se le pueda dar a la información, además pueden instaurarse de una forma obligatoria para estos establecimientos el suministro de esta información.

Las droguerías tienen diferentes niveles de venta, que pueden estar relacionado con que haya mayor densidad de habitantes por área o por vivienda, mayor o menor presencia de instituciones de salud, mayor percepción de necesidades de salud por su población, menor cobertura al sistema de salud por parte de sus habitantes, mayores focos de contaminación, estrategias de venta diferentes (promociones, precios más baratos, atención

al usuario, etc), entre otros. Droguerías con mayor fuerza de venta pueden tener un efecto diferencial sobre el consumo de antibióticos en sus habitantes, haciendo incluso que de otras comunas la población se desplace para adquirir estos medicamentos. Al instaurar programas de vigilancia de antibióticos sería importante poder controlar las ventas teniendo en cuenta esta fuerza de ventas, una forma práctica sería por ejemplo estableciendo las ventas de antibióticos proporcional al tamaño de la droguería a partir de su categorización en la cámara de comercio. Se sugiere que la información suministrada por las droguerías a la UES incluya el tipo de droguería según el tamaño de la misma de acuerdo a su certificado de cámara de comercio.

En la revisión bibliográfica no se encontraron estudios sobre la misma población, las mismas unidades geográficas y temporales de análisis en el mismo período de este trabajo. No obstante, en otros estudios se ha empleado la misma metodología para establecer el consumo de antibióticos consistente en la Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes día<sup>14,18,19,35,36,37,48,58</sup>. Esta metodología por sus características permite realizar comparaciones con áreas de diferente cantidad de habitantes, diferentes periodos de tiempo, diferentes concentraciones y dosis del antibiótico<sup>30,31,32</sup>, por lo que se realizan a continuaciones las siguientes comparaciones.

### **7.1 Estimación del consumo del total y de cada uno de los antibióticos**

El **consumo total** ponderado de antibióticos en promedio diario fue de 4.3 DHD, encontrándose una diferencia entre la comuna 22 de mayor consumo (17 DHD) y la 4 de menor consumo (0.99 DHD) de 16 DHD.

La **amoxicilina** se consumió en 3.07, que fue mucho mayor que en el dispensado en EPS en Colombia (0.3 DHD)<sup>36</sup> y menor al de España (4 a 9DHD)<sup>14</sup>. Al igual que en otros estudios en este se encontró que el antibiótico más consumido fue la amoxicilina o en su defecto el subgrupo farmacológico de las penicilinas de amplio espectro<sup>14,18,19,35,36,37,48,58</sup>. Dado que este antibiótico se emplea, entre otras, para tratar infecciones respiratorias agudas en general se puede deducir que estas infecciones son de las más frecuentes en la comunidad, o que de todas las alternativas farmacológicas para tratarlas, por alguna razón (ser más económica, ser más popular, tener más tiempo en el mercado, influencia de la propaganda, etc) este fármaco es el más preferido. También hay que considerar que es lo esperado dado que los antibióticos penicilínicos son los recomendados de primera opción para muchas patologías en atención primaria y que su costo es relativamente bajo. Un estudio realizado en la comuna 5 mostró que existe asociación entre la adquisición de Amoxicilina con que sea el vendedor de la droguería quien lo recomienda y con que el motivo de solicitud sean las afecciones respiratorias<sup>100</sup>. Es importante para los médicos que al prescribir tengan en cuenta que un estudio realizado en niños con neumonía no grave demostró que el tratamiento con amoxicilina oral fue igual de efectivo en tres días de tratamiento que en cinco<sup>85</sup>, teniendo en cuenta esta medida puede reducirse la exposición y el consumo de este medicamento en la población. Los demás antibióticos o sus subgrupos terapéuticos se encontraron en el mismo orden de consumo que en Latinoamérica<sup>18</sup>. Es importante anotar que los cambios en la resistencia a penicilinas a través del tiempo se pueden explicar por el consumo ponderado

acumulado con un retraso de dos años y que se requieren grandes reducciones en el consumo poblacional para afectar la resistencia<sup>12</sup>. Esto nos plantea un reto en cuanto a que si queremos mejorar el problema de resistencia, a mediano o largo plazo deberíamos trabajar desde ahora en el consumo poblacional de estos medicamentos y tomar medidas restrictivas directas. A diferencia de otros trabajos<sup>15</sup> en el presente aumentó el consumo de amoxicilina (penicilinas de amplio espectro) en el periodo de estudio. El comportamiento de consumo de la Amoxicilina fue muy parecido al del total ponderado, lo cual es entendible por el hecho de que este medicamento es el de mayor consumo, por lo que estaría ejerciendo un efecto de “jalonamiento” que influye marcadamente sobre el consumo total.

El consumo de azitromicina fue de 0.94 DHD estando por encima de otros estudios (0.41 DHD)<sup>34</sup>, aunque por debajo de España (1 a 3 DHD)<sup>14</sup>. En concordancia con otros trabajos<sup>15</sup> se encontró aumento del consumo de azitromicina (macrólidos). El consumo de Doxiciclina fue de 0.17 DHD, que fue mucho menor que el reportado para EPS en Colombia (0.39 DHD)<sup>36</sup>.

Dentro del grupo de las Cefalosporinas la de mayor consumo fue la Cefalexina (0.26 DHD), siguiéndole la Cefuroxima (0.05 DHD), la Ceftriaxona (0.01 DHD) y la cefepima (0.0002 DHD) que precisamente son las de primer, segundo, tercer y cuarta generación respectivamente. Este orden de consumo dentro de las cefalosporinas sería el que se esperaría, dado que se requiere que el uso sea más diseminado para los antibióticos de menor generación y más restringido para los de mayor generación. Sin embargo no se debería esperar consumo de Cefepime en esta población dado que este es un medicamento de uso hospitalario y restringido como una de las últimas opciones en antibioticoterapia. La Cefalexina se consumió en 0.26 DHD que fue menor al reportado para EPS en Colombia (0.06DHD)<sup>36</sup>.

Dentro del grupo de las quinolonas se encontró que la ciprofloxacina se consumió más que la Norfloxacin, este hallazgo no se esperaba dado que este último pertenece a los de primera generación. Sin embargo estos resultados son concordantes con los de Europa en donde los de segunda generación (entre esos la Ciprofloxacina) se consumen más que los de primera generación (entre esos la Norfloxacin)<sup>59</sup>. El consumo de Ciprofloxacina fue de 0.12 DHD que se encontró por encima del consumido en EPS de Colombia (0.09DHD)<sup>36</sup> y ligeramente por debajo del consumo en Europa (entre 0.14 y 1.74 DHD)<sup>59</sup> y muy por debajo del establecido para asociarse con *E. coli* resistentes a ciprofloxacina en la comunidad (5 a 9 DHD)<sup>91</sup>. La Norfloxacin se consumió en 0.04 DHD el cual fue ligeramente superior al consumido en EPS en Colombia<sup>36</sup>. En Europa el uso de quinolonas de primera generación (Norfloxacin) disminuyó en más del 10%, estando relacionada con un aumento de quinolonas de segunda o de tercera generación<sup>59</sup>. No obstante, contrasta con los resultados del presente estudio, en donde el consumo de Norfloxacin (primera generación) va en aumento, mientras que el de Ciprofloxacina (segunda generación) va en descenso con el paso de los años. Algunos estudios muestran asociación del consumo de quinolonas con resistencia microbiana a Ceftazidima<sup>66,67</sup> que es una cefalosporina de tercera generación. Por esta razón puede ser de especial atención vigilar el consumo de este grupo de

antibióticos para que no se conviertan más adelante en factor de riesgo para resistencia microbiana en la población.

Como en otros estudios, en el presente encontramos variabilidad temporal del consumo entre cada unidad geográfica<sup>14,58</sup>. Como en el proyecto de Vigilancia del Consumo de Antibióticos en Europa (ESAC-European Surveillance Antimicrobial Consumption)<sup>57,60</sup> se mostró variabilidad entre unidades geográficas para penicilinas de amplio espectro, macrolidos, tetraciclinas, cefalosporinas<sup>60</sup> y quinilonas<sup>59</sup>, aunque el número de principios activos y de unidades geográficas analizadas del presente estudio fue mucho menor.

El mes ponderado de mayor consumo fue diciembre para el total de antibióticos y para la amoxicilina. Es de anotar que en este mes se presentó en promedio la temperatura media más baja y la humedad relativa más alta en el periodo de estudio. Se presentó un aumento del consumo en el total de antibióticos y en la mayoría de cada uno de ellos (excepto en la ceftriaxona y la ciprofloxacina), a pesar de esto es importante vigilar especialmente el consumo de la Azitromicina y de la Doxiciclina. Estos antibióticos muestran un claro comportamiento de aumento del consumo, lo que puede provocar incremento de la automedicación, que desencadena en sobreutilización y mal uso de estos medicamentos, que a su vez se ha encontrado asociado como una de las causas principales de resistencia microbiana en variedades de antibióticos<sup>10,12,71-74</sup>.

Es interesante apreciar como el consumo de todos los antibióticos (excepto la cefepima) fue marcadamente superior en la comuna 22, la cual se ubica al sur en la parte más alejada de la ciudad, en ella no se encuentran registradas instituciones de salud, es la segunda comuna con mayor número de droguerías por habitantes y su representatividad en este estudio fue del 33%, participando solo con 3 droguerías. Una posible explicación a este alto consumo es que sus habitantes cuando lo requieran al no contar con instituciones de salud cercana, encuentren más accesible la compra de estos medicamentos en droguerías de barrio. Se puede deducir que esta sería una comuna de alta frecuencia de automedicación entre su población. También su ubicación cercana a otros municipios del Valle del Cauca en la parte sur de Santiago de Cali (tales el caso de Jamundí), puede contribuir a que estas personas se desplacen a droguerías de esta comuna para adquirir estos medicamentos. Para todos los antibióticos de forma variable las comunas que siguen en consumo fueron la 19, la 17, la 12, la 3 y la 2. No obstante, la norfloxacina a pesar de que su consumo fue mayor también en la comuna 22, este no mostró una diferencia muy marcada con el consumo del resto de las comunas. Mientras que con los demás antibióticos la relación de consumo entre la comuna 22 y la comuna siguiente varía entre 2 y 5.4, para la norfloxacina esta relación es solo de 1.2. Esto muestra que este medicamento no representa, por alguna razón, un antibiótico de alta preferencia en esta comuna.

La comuna 4 fue la de menor consumo la cual se ubica al norte de la ciudad y es una de las 4 comunas con menor número de droguerías por habitantes en Cali.

La Cefepime es un antibiótico de cuarta generación de las Cefalosporinas y es de uso hospitalario. Este fármaco presentó consumo en las comunas 17, 18 y 19, en las cuales hay presencia de instituciones de salud, siendo la comuna 19 la que más de estas instituciones posee y una de las 4 comunas de mayor número de instituciones por habitantes. Una hipótesis relacionada con el consumo de este medicamento, es que este sea adquirido para pacientes hospitalizados cuando en las instituciones de salud se encuentre agotado. A pesar de esto es importante recalcar que no debería ser de venta en droguerías de barrio. Esta situación nos plantea una problemática en las droguerías de estas comunas, dado que se considera una de las últimas opciones de la antibioticoterapia.

## **7.2 Correlación temporal entre el consumo en Dosis Diaria Definida mes a mes de cada antibiótico y variables climatológicas**

El clima inestable juega un papel fundamental en el surgimiento, resurgimiento y redistribución de las enfermedades infecciosas, afectando la duración y la intensidad de focos de infección. Esto se puede fundamentar en la participación de dos o más especies (mosquitos, garrapatas, ciervos aves, roedores y seres humanos) que influyen en el cambio ecológico además de cambios climáticos y sociales (expansión suburbana), pueden contribuir en la generación de olas de enfermedades infecciosas, que pueden aparecer por ciclos<sup>88</sup>. La temperatura baja aumenta la propagación de dichas infecciones<sup>89</sup>. Por lo tanto el aumento de las enfermedades infecciosas puede provocar aumento del consumo de antibióticos.

El consumo total de antibióticos aumentó con el incremento de la humedad, la visibilidad y los días de lluvia, y por el contrario con la reducción de la temperatura media y de los días con niebla. Se considera que posiblemente, esto se deba más que todo a algo comportamental de las personas, es decir en meses de alta humedad, con muchos días de lluvia y con bajas temperaturas promedios, la movilidad y el desplazamiento de los individuos disminuya. La reducción del desplazamiento puede provocar que las personas permanezcan más tiempo en sus hogares, colegios o sus puestos de trabajo, contribuyendo a que haya más cercanía de las personas entre sí y a que las enfermedades infecciosas se propagaran más fácilmente, lo cual conlleva posiblemente a un aumento en el consumo de antibióticos.

En países Europeos se ha presentado un aumento medio del uso de antibióticos<sup>19,58</sup> y particularmente de quinolonas<sup>59</sup> en los meses de invierno (1er y 4º del año) comparado con los de verano (2º y 3º del año)<sup>58</sup>. También se encontró que el consumo de penicilinas se asoció directamente con la precipitación total<sup>15</sup>. Puesto que en el presente trabajo no se definieron meses de invierno ni se encontró correlación con la precipitación, podemos relacionar estas dos variables con los días de lluvia y con la humedad relativa, apreciando entonces que se presentó concordancia con estos resultados, dado que aquí se encontró asociación de los días de lluvia con el consumo de cefuroxima y de la humedad relativa con el consumo total de antibióticos, con el de azitromicina, el de cefalexina y el de ceftriaxona. Al igual que con otros trabajos<sup>15</sup> el consumo total y de penicilinas (amoxicilina) se encontró inversamente correlacionado con la temperatura promedio.

### **7.3 Correlación espacial entre el consumo de cada comuna y variables sociodemográficas**

Se correlacionaron con el consumo total y el de cada uno de los antibióticos diversas variables sociodemográficas que también se encontraron asociadas en otros estudios, tales como: habitantes / instituciones de salud, habitantes / vivienda, proporción de personas entre 15 y 59 años, proporción de personas mayores a 59 años, proporción de personas con educación desde secundaria y muertes por enfermedades infecciosas / habitantes. Otras variables que se encontraron asociadas en este estudio, pero que no se relacionaron en trabajos previos fueron: habitantes/suscriptores a alcantarillado, habitantes/droguería y proporción de la raza rom.

El consumo de amoxicilina, de Cafelexina y de Ceftriaxona se correlacionó de forma directa con la razón de habitantes / suscriptores del servicio de alcantarillado, es decir entre menor es la relación del servicio de alcantarillado mayor es el consumo de estos antibióticos. Se podría postular que el tener menos servicios de alcantarillado aumentaría los focos de contaminación, por lo que se propagaran más fácilmente enfermedades infecciosas, que a su vez provocarían el aumento del consumo de estos antibióticos.

También se correlacionó el consumo total, el de amoxicilina y el de cefalexina de forma inversa con la razón de habitantes / droguería. Esta relación se puede interpretar como que las comunas en donde hay mayor presencia de droguerías mayores consumos de antibióticos se presentan, el cual es un resultado esperable. En este sentido las droguerías ejercerían un efecto de influencia sobre la población en la compra y el consumo de estos medicamentos.

El consumo de Doxiciclina y de ciprofloxacina se correlacionó de forma inversa con la cantidad de habitantes/instituciones de salud. Esto puede traducirse en que posiblemente cuando en estas instituciones se escaseen estos medicamentos los mismos sean adquiridos en droguerías de estas comunas. La variable habitantes/instituciones de salud, estimados en este estudio puede relacionarse con la razón de médicos-población y con la densidad de médicos por área, los cuales se encontraron correlacionados en otros estudios con el consumo de penicilinas y macrolidos<sup>15</sup> y el consumo total de antibióticos respectivamente <sup>16</sup>.

El consumo de ciprofloxacina se correlacionó de forma directa con la cantidad de Habitantes / vivienda. Este es un indicador que se puede tomar como de hacinamiento, en el que los individuos al estar en mayor cercanía y compartir ciertos elementos en la vivienda (como cucharas, vasos, entre otros), sean más propensos a diseminar enfermedades infecciosas y por ende conllevar a aumento del consumo de estos medicamentos. En otro estudio este indicador se asoció con el consumo de cefalosporinas<sup>15</sup>.

El consumo de Doxiciclina se correlacionó de forma directa con la proporción de personas en edad mayor a 59 años. Se puede creer que este fármaco de cierta forma sea de preferencia para prescribir o para recomendar su uso en adultos mayores. Este resultado contrastó con el de otro estudio en donde se encontró

inversamente correlacionado el consumo de penicilinas y de macrolidos con esta población<sup>15</sup>, aunque se trató de medicamentos diferentes.

El consumo total, el de azitromicina y el de Ciprofloxacina se correlacionó de forma inversa con la razón de muertes por enfermedades infecciosas/habitantes. Lo que podría interpretarse como que las comunas en donde se presentan mayores enfermedades infecciosas, posiblemente no reciban sus habitantes la cantidad de antibióticos suficientes para tratar estas afecciones, por lo que el estado de salud de las personas se complique tanto incluso hasta llegar a la muerte. Estos resultados concordaron con los de un estudio en donde se encontró correlación inversa del consumo de penicilinas con la tasa de mortalidad<sup>15</sup>, aunque en otro estudio no se encontró asociación con la tasa de mortalidad por enfermedades infecciosas<sup>16</sup>.

El consumo total, el de amoxiciclina y el de ciprofloxacina se encontró correlacionado de forma directa con la raza rom. El pueblo rom o gitano fue reconocido como grupo étnico colombiano en 1999. Es una población con una baja tasa de fecundidad, mayor proporción de hombres que de mujeres, mayor índice de envejecimiento y mayores tasas de alfabetismo. Presenta los mayores diferenciales en la estructura de la población, ya que se encuentra muy influenciada por la migración, debido a su condición de itinerante y a sus comportamientos culturales<sup>82</sup>. En Santiago de Cali constituyen una minoría étnica, ubicándose la mayor proporción en las comunas 12, 21 y 22. Curiosamente la comuna 22 que es una de las que mayor proporción de esta población presenta, es la que se encontró en este trabajo como la de mayor consumo de la mayoría de los antibióticos. Se puede postular entonces, que el alto consumo en esta comuna en parte se deba a la mayor proporción de este grupo étnico. No se encontraron otros reportes que mostraran asociación del consumo con esta raza. En otro estudio se encontró correlación del consumo total, de penicilinas y de quinolonas de forma directa con mayor proporción de aborígenes, pero no se encontró relación con alguna población minoritaria<sup>15</sup>. Este resultado discreparon los del presente estudio, en donde se encontró asociación del consumo con la raza rom que es una raza minoritaria.

El consumo de Cefalexina y de Ceftriaxona se encontró correlacionado inversamente con la proporción de personas con nivel de educación desde secundaria. Esto significa que entre menor sea la proporción de personas con nivel de educación secundaria o superior, mayor sería el consumo de estos antibióticos. Es decir en este sentido habría una relación inversa entre el nivel de educación y el consumo de estos medicamentos, concordante con la asociación encontrada en otros trabajos en cuanto al consumo total<sup>15,16</sup> y el de las penicilinas<sup>15</sup>.

#### **7.4 Distribución espacial del consumo del total y de cada uno de los antibióticos por comunas en Santiago de Cali**

Como en otros estudios se encontraron diferencias por regiones geográficas aunque en aquellos no se aplicaron técnicas de análisis espacial como el del presente trabajo<sup>14,18,19,34,35,36,58</sup>. Las pruebas de significancia aplicadas permitieron corroborar a través del análisis de correlación global, que los consumos del total y de cada uno de los antibióticos presentaban un patrón espacial.

Podemos decir de forma resumida que se identificó un cluster de alto consumo en las comunas 18 y 22 para el consumo total de antibióticos, para la Amoxicilina y para la Ceftriaxona y entre las comunas 18 y 19 para la Cefepima y que la comuna 19 es marcadamente de alto consumo rodeada de otras de alto consumo para la Norfloxacin. Todas estas comunas ubicadas en la zona sur de Santiago de Cali. Que siendo de bajo consumo se encuentran en riesgo de convertirse en de alto consumo las comunas 19 para la amoxicilina, para la Doxiciclina y para la Ceftriaxona, la comuna 11 para el total y para la Ciprofloxacina y la comuna 17 para la Azitromicina. Como de bajo consumo con pocas probabilidades de convertirse en de alto consumo se encuentran la comuna 4 para la Azitromicina, la Cefuroxima, la Cefepima y la Ciprofloxacina, la comuna 7 para la Doxiciclina, la Cefalexina, la Ceftriaxona, la Ciprofloxacina y el total de antibióticos, la comuna 8 para la amoxicilina, la doxiciclina, la cefalexina, la ceftriaxona, la norfloxacin y la comuna 16 para la Cefepima. Estas comunas se ubican en la zona nororiente de Santiago de Cali.

##### *Limitaciones*

Se presentaron limitaciones relacionadas con la metodología de los estudios de utilización del tipo de consumo, limitaciones del diseño de los estudios ecológicos y las propias de este tipo de estudio, como a continuación se describen:

##### *Limitaciones de la metodología de los estudios de utilización del tipo de consumo:*

- Se asume que todo lo que se vende se consume. Este sesgo puede sobre estimar el consumo real.
- Se asume que no se presenta migración en la adquisición de los medicamentos. Es decir que quienes compran estos medicamentos son exclusivamente de esa comuna. Este posible sesgo puede en algunos casos sobre o subestimar el consumo real entre comunas. Sin embargo para el caso del consumo total en Santiago de Cali este sesgo estaría compensado
- Se asume que la dosis diaria definida (DDD) es la administrada en la población.

##### *Limitaciones del diseño de los estudios ecológicos:*

- Desconocimiento de la información individual de cada persona en la comuna (en cuanto a su consumo de antibióticos o sus variables sociodemográficas) y por ende de la variabilidad interindividual.

#### *Limitaciones propias de este estudio*

- El tamaño de la muestra fue menor al estimado en algunas comunas, sin embargo hay que considerar que se realizó ajuste por cantidad de droguerías y que el cálculo del tamaño de la muestra se dirigió a todo Santiago de Cali.
- Algunas comunas quedaron sin representación por lo que de estas se desconoce el valor de consumo. Sin embargo para el análisis de distribución espacial en estas se empleó el valor de la media del resto de las comunas, este proceder estaría subestimando la probabilidad de encontrar diferencias significativas en el consumo, dado que lo acercaría al promedio haciendo que haya menor diferencia entre comunas. Con base en esto, es probable que las diferencias reales sean mayores a las que en este estudio se encontraron y que sea mayor la asociación espacial del consumo entre comunas.

No obstante, las limitaciones referentes a los estudios de consumo y a los ecológicos son propias de estas, por lo tanto todos los estudios que se realicen empleando estas metodologías estarán afectados por dichas limitaciones, haciendo comparables los resultados del presente trabajo con cualquier otro que se realice bajo estas condiciones.

#### *Ventajas*

- A pesar de que el tamaño de muestra fue bajo, el conocimiento del marco muestral permitió establecer la representatividad de la información obtenida. Es importante señalar que en la mayoría de los estudios encontrados, no se evidencia cálculo alguno del tamaño de la muestra, quedando incierto cual fue la representatividad de los mismos.
- A pesar de la desventaja de la representatividad, esta también pudo ser manejada realizando un ajuste por población, asumiendo en este caso que a cada droguería le correspondía un número proporcional de habitantes de la comuna. En otros estudios revisados no se muestra la realización de este ajuste, por lo que posiblemente se estaría incurriendo en subestimar el consumo real, dado que no consideran el hecho de no contar con el dato de las ventas del 100% de las droguerías de la región.

## Aportes a la Salud Pública

Con este trabajo se pudo conocer el consumo de una variedad de antibióticos para Santiago de Cali y por comunas. Estos antibióticos fueron escogidos por ser de los más consumidos en otros reportes y por su importancia en el tema de resistencia microbiana. También se pudo identificar el comportamiento en el tiempo y las características sociodemográficas que caracterizan el consumo de estos medicamentos en Santiago de Cali. Hasta este momento no se había presentado un trabajo que abordara este tema para este municipio ni para estas unidades geográficas, según la revisión bibliográfica hecha. Merece la pena resaltar que la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud recomienden este tipo de trabajos para abordar el problema de la resistencia microbiana que es considerado problemática de salud pública mundial<sup>25,28</sup>. Por esta razón además se plantean las siguientes recomendaciones a partir de los hallazgos del presente trabajo:

- Crear un observatorio municipal o nacional para la vigilancia del consumo de antibióticos, exigiendo de forma obligatoria a las droguerías y cadenas de droguerías el reporte mensual de las ventas de estos medicamentos. A partir de esta información elaborar herramientas como canales endémicos, en los cuales se puedan detectar tendencias de aumento en el consumo de estos medicamentos en la población. Esta información permitirá a futuro por ejemplo, evaluar el impacto en el consumo de estos medicamentos que produzca la implementación de políticas creadas al respecto.
- Con los resultados de este estudio se podrán planificar campañas educativas sobre el uso de antimicrobianos en comunas de alto consumo como la 22, 17, 12, 19 y 2. Estas actividades se pueden llevar a cabo un mes después de que la temperatura media haya sido baja y la humedad relativa haya sido alta, ya que estas variables se encontraron relacionadas con altos consumos en el presente trabajo.

## Estudios Posteriores:

Con el motivo de darle continuidad a los hallazgos de este trabajo se recomienda emprender estudios que planteen los siguientes objetivos:

- Identificar tendencias y comportamientos estacionales del consumo de antibióticos, empleando la metodología de series de tiempo. Sin embargo si se continúa captando esta información por al menos un año más, este análisis se podría llevar a cabo.
- Determinar el consumo de estos medicamentos en el medio hospitalario en donde la información puede ser más precisa y accesible. Estos consumos correlacionarlos con la frecuencia de resistencia microbiana y llevar a cabo comparaciones entre el consumo hospitalario y el ambulatorio obtenido en este estudio.

- Evaluar las condiciones que llevan a que comunas tales como la 18, la 19 y la 22 ubicadas al sur de Santiago de Cali sean de alto consumo, para identificar estos factores y trabajar sobre los mismos.
- Identificar los determinantes que llevan a que comunas tales como la 4, la 7, la 8 y la 16 ubicadas al nororiente de Santiago de Cali sean de bajo consumo y de esta forma estas condiciones hacerlas extensivas al resto de comunas.
- Evaluar las condiciones de salubridad, acceso al sistema de salud, conocimientos y prácticas que lleven a que la raza rom consuma antibióticos en Santiago de Cali.

## 8 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. López M.S., Garrido L.F. y Hernández A.M. Desarrollo Histórico de la Epidemiología: su formación como disciplina científica. Salud Pública de México 2000; 42(2): 133-143
2. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; [acceso 6 de septiembre de 2011]. Programas y proyectos-Farmacorresistencia-Resistencia a los antimicrobianos [aprox 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/es/>
3. Organización Mundial de la Salud [sede web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; Marzo de 2012 [acceso 24 de abril de 2012]. Centro de prensa Nota descriptiva No 194 Resistencia a los antimicrobianos [aprox 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
4. Kunin C.M. Resistance to Antimicrobial Drugs a Worldwide Calamity. Annals of Internal Medicine 1993; 118(7): 557-561
5. Hart C.A. Antimicrobial resistance in developing countries. BMJ 1998; 317:647
6. Organización Mundial de la Salud [sede web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; Mayo de 2010 [acceso 2 de octubre de 2011]. Centro de prensa Nota descriptiva No 338 Medicamentos: Uso Racional de los Medicamentos [aprox 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/index.html>
7. Cohen L.M. Epidemiology of Drug Resistance: Implications for a Post-Antimicrobial Era. Science 1992; 257(5073): 1050-1055.
8. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; [acceso 27 de diciembre de 2011]. Programas y proyectos-Farmacorresistencia-Los microorganismos y los antimicrobianos [aprox 1 pantalla]. Disponible en: [http://www.who.int/drugresistance/Microbes\\_and\\_Antimicrobials/es/index.html](http://www.who.int/drugresistance/Microbes_and_Antimicrobials/es/index.html).
9. Carmona P.M., Planells C., Cuellar M.J., Romá E. y Escrivá J.J. Elaboración de una Guía Basada en la Evidencia Científica con Criterios para la Validación e Interpretación Farmacéutica de la Prescripción de Antimicrobianos. Farmacia Hosp. 2001; 25 (2): 67-99
10. Opatowski L., Mandel J., Varon E., Boelle P-Y., Temime L. y Guillemot D. Antibiotic Dose Impact on Resistance Selection in the Community: a Mathematical Model of  $\beta$ -Lactams and *Streptococcus pneumoniae* Dynamics. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2010; 54 (6): 2330-2337

11. Gotteesman B.S., Carmeli Y., Shitrit P. y Chowders M. Impact of Quinolone Restriction on Resistance Patterns of *Escherichia coli* Isolates from Urine by Culture in a Community Setting. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49: 869-875
12. Mera M.R. Miller L.A. y White A. Antibacterial use and *Streptococcus pneumoniae* Penicillin Resistance: A Temporal Relationship Model. *Microbial Drug Resistance* 2006; 12(3): 158-163
13. Lucet JC., Decre D., Fichelle A., Joly-Guillou ML. y Pernet M., Deblancy C. Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing Enterobacteriaceae in a University Hospital. *Clin Infect Dis.* 1999 ;29: 1411-1418
14. Vazquez M.E. Pastor E., Bachiller M.R., Vazquez M.J., Eiros J.M. Variabilidad Geografica de la Prescripción de Antibióticos en la Población Pediátrica de Castilla y León durante los años 2001 a 2005. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19(4): 342-348
15. Marra F., Mak S., Chong M. y Patrick D. The Relationship among Antibiotic Consumption, Socioeconomic factors and Climatic Conditions. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010; 21(3): 99-106
16. Masiero G., Filippini M., Ferech M. y Goossens H. Socioeconomic Determinants of Outpatient Antibiotic use in Europe. *Int Public Health* 2010; 55: 469-478
17. Vander S.R.H. Elseviers M.M. Ferech M., Blot S. y Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Data Collection Performance and Methodology Approach. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:419-428
18. Wirtz V.J., Dreser A. y Gonzales R. Trends in Antibiotic Utilization in Eight Latin American Countries, 1997-2007. *Rev Panam Salud Publica* 2010;27(3): 219-225
19. Pastor G.E., Eiros B.J.M. y Mayo I.A. Análisis de la Variabilidad Geográfica del Consumo de Antibióticos de uso Sistémico en la Provincia de Valladolid. *Medicina General* 2002; 45: 473-480
20. Mensa J. Controversias en el Uso y Abuso de los Antimicrobianos. Instituto Clínico de Infecciones e Inmunología. Hospital Clinic, Barcelona
21. Tafur JD, Torres JA y Villegas MV. Mecanismos de Resistencia a los Antibióticos en Bacterias Gram Negativas. *Asociación Colombiana de Infectología* 2008; 12(3): 217-226
22. Institute of Medicine. *Microbial threats to health: emergence, detection and Response*. Washington DC. National Academics Press, 1998. Nota descriptiva No 338 de mayo de 2010 de la OMS

23. Strategic Council on Resistance in Europe. *Resistance: a sensitive issue, the European Roadmap to Combat Antimicrobial Resistance*. Utrecht, the Netherlands, SCORE, 2004
24. Gales A.C., Jones R.N., Turnidge J., Rennie R. y Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates: Occurrence Rates, Antimicrobial Susceptibility Patterns, and Molecular Typing in the Global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32 (Supl 2): 146-155
25. Organización Panamericana de la Salud [sede web]. Washington: Organización Panamericana de la Salud; junio de 1999 [acceso 7 de agosto de 2011]. Boletín epidemiológico 20 (2): Conferencia Panamericana de Resistencia Antimicrobiana en las Américas [aprox 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/sha/bs992resist.htm>
26. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica: Primer hallazgo de Carbapenemasas de tipo New Delhi Metalobetalactamasas (NMD) en Latinoamérica. Noviembre de 2011
27. World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance: Revisiting the “Tragedy of the commons”. *Bull World Health Organ* 2010; 88:805-806.
28. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. Geneva: WHO;2001
29. Briceño D.F., Correa A., Valencia C., Torres J.A., Pacheco R., Montealegre M.C., Ospina D., Villegas M.V. y Grupo de Resistencia Bacteriana Nosocomial de Colombia. Actualización de la Resistencia a Antimicrobianos de Bacilos Gram Negativos Aislados en Hospitales de Nivel III de Colombia: Años 2006, 2007 y 2008. *Biomédica* 2010; 30: 371-381
30. Strom B.L. *Pharmacoepidemiology*. 4th ed. University of Pennsylvania, Philadelphia, USA: John Wiley & Sons, Ltd; 2005
31. Díaz P.M., Díaz M.R., Bravo D.L. y Marhuenda R.E. Estudios de Utilización de Medicamentos: revisión. *Pharmaceutical Care España* 2000; 2: 3-7
32. Álvarez L.F. *Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: concepto y Metodología. Seguimiento Farmacoterapéutico* 2004; 2(3): 129-136
33. World Health Organization. *Introduction to Drug Utilization Research*. 2003
34. Pastor E., Eiros J.M. y Mayo A. Descripción del consumo diferencial de Macrólidos por áreas geográficas en la provincia de Valladolid. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(10): 498-502
35. Pedrera V., Schwarz H., Pascual T.M., Gil G.V., Orozco D. y Canelles J.M. Análisis del Consumo de Antibióticos en la Comunidad Valenciana durante los años 2000-2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(7):385-389

36. Machado A.J. y González S.D. Dispensación de Antibióticos de Uso Ambulatorio en una Población Colombiana. *Rev Salud Publica* 2009; 11(5): 734-744
37. López G.J., Mena B.M. y Mora E. Estudio de Utilización de antibióticos en el Servicio de Consulta Externa de un Hospital de Tercer Nivel de la ciudad de Bogotá. *Rev Colomb Cienc Quim Farm* 2008;37(2):224-240
38. Aparici B.J. y Taboada M.C. Estudio de la Utilización de Antibióticos en un Hospital Comarcal. Años 1998-2002. *Farm Hosp* 2004; 28(6):410-418
39. Bolívar A., Prieto S. y López J. Estudio de Utilización de Antibióticos en la Unidad de Cuidado Intensivo de Neonatos en un Hospital de Bogotá. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas* 2002;31: 77-84
40. Yodú F.N., Peña F.C., Menendez S. O., Suffos C.R. y Yodú F.O. Estudio sobre la Utilización de Antimicrobianos en Pacientes Hospitalizados. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2000;38(2):117-121
41. Pla P.R., Garriga B.M. y Freixas S.N. Evaluación de la Utilización de Antibióticos Mediante Cortes de Prevalencia. *Farm Hosp* 1995; 19(5):278-282
42. Ministerio de Salud. Perú. Estrategias y Metodologías de Intervención para Mejorar el Uso de los Antimicrobianos en el Ámbito Hospitalario. Lima-Perú 2007
43. Grupo de Investigaciones Medicamentos en Salud Publica: Acceso, Uso y Resistencia Antimicrobiana. Regulación y Promoción para el Uso Adecuado de Antibióticos en México. Febrero de 2010
44. World Health Organization. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2013. 16 th edition. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology
45. Ministerio de la Protección Social. Resolución 1403 de 2007.
46. Buendía R.J., López G.J., Garcia V.O., Díaz R.J. y Sánchez V.J. Prescripción de Medicamentos en Pacientes atendidos en Instituciones de Mediano y Alto Nivel de Complejidad. *Rev Salud Pública* 2008; 10(4): 605-614.
47. Rodríguez B.D. y López J.J. Uso de Antibióticos Parenterales en el Servicio de Medicina Interna de un Hospital de Tercer Nivel de la Ciudad de Bogotá. *Rev Colomb Quim Farm* 2009; 38(2): 142-155
48. Castro E.J., Patiño C.D.A. y Carabalí V.M.A. Estudio de Utilización de Antibióticos a partir de las ventas en Droguerías de una Comuna de Santiago de Cali (Colombia). *Revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos* 2012. 22 (4):184-191
49. López M. R., Cabañas P.M.J. Oliveras A.M. y Clemente B.S. Utilización de Medicamentos en una UCI Neonatal: Estudio Prospectivo. *Farm Hosp* 2005; 29(1): 26-29
50. Blanes J.A. y García L.J. Estudios de Utilización de Medicamentos en España. Evaluación de la Literatura (1977-1995). *Farm Hosp* 1997; 21(3):151-156
51. Gamundi M.C., Busquets R., Corominas N., Perelló A., Salagre I., Casasin T., Monterde J., Pardo C., Berna D., Homs E., Butiña M.T., Navarro M., Jolonch P. y Ramos F. Estudio Multicéntrico sobre Utilización de Medicamentos en los GRD 89, 90 y 91. *Farm Hosp* 1997; 21(6): 316-323

52. Hermosilla N.L., Canut B.A., Ulibarrena S.M. Abasolo O.S. y Abecia I.C. Evolución de la Utilización de Antimicrobianos durante los años 1996-2000 en un Hospital General. Estudio pormenorizado de la UCI. *Farm Hosp (Madrid)* 2003;27(1):31-37
53. Banchemo P., Vázquez X., De Larrobla M., Giachetto G., Tramosiunas G. y Greckzanik A. Uso de Antibióticos en un Servicio de Internación Ginecológica. Resultados Preliminares. Grupo Argentino para el Uso Racional de los Medicamentos. *Medicina y Salud*. 2001; 4(1,2,3)
54. Giachetto G., Álvarez C., Arnaud H., Bruno P., Da Silva E., De Salterain H., Tamosiunas G. Greckzanik T. Uso de Antibióticos en Servicios de Internación Pediátrica. *Rev Med Uruguay* 2001; 17:55-61
55. Martínez S.H., Castera M.E., Catalá P.R., Cobos G.F., Sacristán D.M. y Sora O.M. Utilización de Antiinfecciosos en los Hospitales Españoles: Evolución 1997-1999. *Farmacia Hosp (Madrid)* 2001; 25(1):3-12
56. Cobos G.F., Camean F.M., Santos R.B., Bautista P.F., Tarin R.M. Muñoz M.N. y Blanquero B.R. Utilización de Antimicrobianos en los Hospitales Públicos de Andalucía: 1995-1996. *Farmacia Hospitalaria* 1997; 21(5): 272-282
57. Goossens H., Ferech M., Vander Stichele y Elseviers M. Outpatient Antibiotic Use in Europe and Association with Resistance: a Cross National database Study. *Lancet* 2005; 365: 579-587
58. Ferech M., Coenen S., Malhotra-Kumar S., Dvorakova K., Heindrickx E., Suetens C. y Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient Antibiotic use in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58: 401-407
59. Ferech M., Coenen S., Malhotra-Kumar S., Dvorakova K., Hendrickx E., Suetens C. y Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient Quinolone use in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58: 423-427
60. Coenen S., Ferech M., Dvorakova K., Hendrickx E., Suetens C. y Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient Cephalosporine use in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58: 413-417
61. Kegel S. Speranza N., Telechea H., Olmos I., Greckzanik A., Giachetto G. y Nanni L. Impacto de la Protocolización de la Profilaxis Antibiótica en la Cesarea en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Rev Med Uruag* 2007; 23:77-83
62. Bavestrello F.L. y Cabello M.A. Impacto de un Programa de Control de Uso de Antimicrobianos. *Rev Chil Infect* 2002; 19(4):220-225
63. Díaz A., Ochoa C., Brezmes M., López U. y Rivas N. Correlación entre la Prescripción de Antibióticos y el Descenso de las Resistencias a Antimicrobianos en el Área de Salud de Zamora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27(3): 153-159
64. Galvis C., Mariño A., Monroy J. y Posso H. Impacto de una Política de Restricción de Uso de Antibióticos en la Unidad Neonatal del Hospital Militar Central. *Rev Fac Med* 2008; 16(1): 19-24

65. Bermejo J., Lesnaberes P., Arnesi N., Gianello M., Notario R., Borda N., Gambandé T. y Bencomo B. Factores de Riesgo Asociados a Infecciones por *Klebsiella Pneumoniae* resistentes a Ceftacidima. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(2): 72-76
66. Bermejo J., Bencomo B., Arnesi N., Lesnaberes P., Borda N. y Notario R. Alta Correlación entre el consumo de Ciprofloxacina y la Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* Productora de beta-lactamasa de espectro extendido. *Rev Chil Infect* 2006;23(4):316-320
67. Amábile-Cuevas CF., Arredondo-Garcia JL., Cruz A. Rosas I. Fluorquinolone resistance in Clinical and enviromental isolates of *Escherechia coli* in Mexico City. *J Appl Microbiol.* 2010;108(1): 158-162
68. Rahal JJ., Urban C., Horn D., Freeman K., Segal-Maurer S. y Maurer J. Class restriction of Cephalosporin use to control total Cephalosporine resistance in nosocomial *Klebsiella* *JAMA.* 1998; 280: 1233-1237
69. Rice LB., Eckstein EC., DeVente J. y Shlaes DM. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Departament of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis.* 1996; 23: 118-124
70. Chow J., Fine M., Shlaes D., Quin JP., Hooper DC. y Johnson MP. *Enterobacter bacteremia*: Clinical features and Emergence of antibiotic Resistance during therapy. *Ann Intern Med.* 1991; 115: 585-590
71. Hyde TB, Gay K, Stephen DS, Vugia DJ, Pass M, Johnson S. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *JAMA.* 2001; 286(15): 1857-1862.
72. Bergman M., Huikko S., Houvinen P., Paakkari P., Seppala H. Finish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network). Macrolide and Azitromycin use are linked to incresead macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(11): 3646-3650
73. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clinic Microbiol Infection* 2009; 15(Suppl 3): 12-15
74. Lonks R.J., Garau J., Gomez L., Xercavins M., Ochoa de E.A., Gareen I.F., Reiss P.T. y Medeiros A.A. Failure of Macrolide Antibiotic Treatment in Patients with Bacteremia Due to Erythromycin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35:556-564
75. Martin C., Ofotokun I., Rapp R., Empey K., Armitstead J., Pomeroy C., Hoven A. y Evans M. Resultados del Programa de Control de Antimicrobianos en un Hospital Universitario. *Amj Helath-Syst Pharm* 2005;62:732-738
76. OMS. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva No 338. Mayo de 2010
77. Silva A.L.C. Muestreo para la Investigación en Ciencias de la Salud. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A. 1993

78. Icontec. Instituto colombiano de Normas Técnicas y Certificación. Norma Técnica Colombiana NTC-ISO 2859-1. Procedimientos de Muestreo para Inspección por Atributos. Parte 1: Planes de Muestreo Determinados por el Nivel Aceptable de Calidad (NAC) para Inspección Lote a Lote
79. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Sistema de Información Geográfica en Epidemiología y Salud Pública. SIGEPI Manual del Usuario. Versión 1.26. Marzo de 2003
80. Chasco Y.C. Métodos Gráficos del Análisis Exploratorio de Datos Espaciales. Universidad Autónoma de Madrid
81. Chasco Y.C. Análisis Estadístico de Datos Geográficos en Geomarketing: el programa GeoDa. Distribución y Consumo 2006 ya
82. Hernandez R.A. La Visibilización Estadística de los Grupos Etnicos Colombianos. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE).
83. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Boletín Epidemiológico Paquetes de Programas de Mapeo y Análisis Espacial en Epidemiología y salud Publica 2004;25 (4):1-16.
84. Payares C.J. y Martínez E. Implementación de un Programa de Uso Regulado de Antibióticos en 2 Unidades de Cuidados Intensivo Médico-Quirúrgico en un Hospital Universitario de Tercer Nivel en Colombia. Infectio 2012; 16(4): 192-198
85. Awasthi S. ISCAP Study Group Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2004;328:791
86. Casas C.G., Grau A.R. y Alegret R.M. Tecnicas de Clustering para la Detección de Epidemias. Reporte Técnico de Vigilancia, Métodos para la Vigilancia de Eventos (III) 1999; 4(5):
87. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; [acceso 14 de agosto de 2011] Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos-La contención de la resistencia a los antimicrobianos. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO\\_PSM\\_2005.1\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_PSM_2005.1_spa.pdf)
88. Epstein P.R. Climate change and emerging infectious diseases. *Microbes and infection* 2001; 3:747-754
89. Ciruela, P., orner, N., Domínguez, A. Epidemiología de las infecciones respiratorias virales en niños. Cataluña, 1995-2000. *Vacunas* 2002; 3: 48-53
90. Lindgren E. y Ebi K.L. Climate Change and Communicable Diseases in the EU Member States. Handbook for national vulnerability, impact and adaptation assessments. European Centre for Disease Prevention and control. Stockholm, marzo 2010. ISBN 978-92-9193-206-1

91. Kiffer CRV, Camargo ECG, Shimakura SE, Ribeiro PJ, Bailey TC, Pignatari ACC y Monteiro AMV. A spatial approach for the epidemiology of antibiotic use and resistance in community-based studies: the emergence of urban clusters of *Escherichia coli* quinolone resistance in Sao Paulo, Brasil. International Journal of Health Geographics 2011;10:17
92. Cali en Cifras 2011. Alcaldía de Santiago de Cali
93. Garcia-Rey C., Fenoll A., Aguilar L. y Casal J. Effect of Social and Climatological factors on Antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. Journal of antimicrobial chemotherapy 2004; 54:465-471
94. Kinlin LM., Spain CV., Ng V., Johnson CC., White ANJ. Y Fisman DA. Enviromental Expores and Invasive Meningococcal Disease: An Evaluation of Effects on Varying Time Scales. American Journal of Epidemiology 2009;169:588-595
95. Montgomery DC, Peck EA. Y Vining GG Introducción al Análisis de Regresión Lineal. Tercera edición. Mexico: Compañía Editorial Continental; 2005
96. Alcaldía de Santiago de Cali [Internet]. Santiago de Cali:Oficina Asesora de Informática y Telemática + Oficina Asesora de Comunicaciones; c 2004-2014. Mapas y Planos de Santiago de Cali; 2004 May 11 [cited 2014 Abr 24]; [about 1 screens]. Available from: [http://www.cali.gov.co/publicaciones/mapas\\_y\\_planos\\_de\\_santiago\\_de\\_cali\\_pub](http://www.cali.gov.co/publicaciones/mapas_y_planos_de_santiago_de_cali_pub)
97. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. Bogotá: [cited 2012Dic 28]; [about 1 screens]. Available from: [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=792&Itemid=252](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=792&Itemid=252)
98. Ramsey, J.B. Test for especification error in classical linear least square regression analysis. Journal of the Royal Statistical Society 1969; Series B 31:350-371
99. Furuya et Antimicrobial resistant bacteria in the community setting. Nature publishing group 2006.4:36-45
100. Castro EJ, Arboleda GJF y Samboni NPA. Prevalencia y Determinantes de Automedicación con Antibióticos en una Comuna de Santiago de Cali, Colombia. *Rev Cubana Farm* 2014.48(1)
101. lumiByte [Internet]. The Netherlands: [cited 2013 Oct 2]; [about 1 screens]. Available from: <http://lumibyte.eu/medical/antibiotic-resistance-timeline/>
102. Rotem Sorek's Lab [Internet]. Israel: [cited 2013 Ago 7]; [about 1 screens]. Available from: <http://www.weizmann.ac.il/molgen/Sorek/antimicrobials.html>

**ANEXOS**

**ANEXO 1. IDENTIFICACIÓN DE LA DROGUERÍA**

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| Nombre de la Droguería             |  |
| Dirección de la Droguería          |  |
| Comuna de la Droguería             |  |
| Persona encuestada en la droguería |  |
| Persona que realiza la encuesta    |  |

1. En la droguería se manejan los siguientes antibióticos?

|                                      |                                         |                                      |
|--------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Amoxicilina | <input type="checkbox"/> Azitromicina   | <input type="checkbox"/> Doxiciclina |
| <input type="checkbox"/> Norfloxacin | <input type="checkbox"/> Ciprofloxacina | <input type="checkbox"/> Cefalexina  |
| <input type="checkbox"/> Cefuroxima  | <input type="checkbox"/> Ceftriaxona    | <input type="checkbox"/> Cefepime    |

2. Tienen información de las ventas de estos antibióticos mes a mes?

☐ Si                      ☐ No

3. Desde que fecha manejan esta información

|                                 |                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="text" value="MM"/> | <input type="text" value="AAAA"/> |
|---------------------------------|-----------------------------------|

4. De que forma manejan esta información?

☐ a) Sistematizada en software especial

☐ b) Sistematizada en Microsoft Office (Excel, Word, Acces, otro)

☐ c) Registros a mano

☐ d) Por medio de facturas de ventas

☐ e) Otro, Cual? \_\_\_\_\_

5. Realizan inventarios periódicamente?

Cada cuanto:     mensual

Si ☐

No ☐

Cuando fue el ultimo:     meses

6. En caso de no ser posible recibir la información, cual sería el motivo:

☐ No manejan los antibióticos del estudio

☐ No tienen información de las ventas mes a mes

☐ El periodo que manejan la información no está acorde con el del proyecto

☐ El medio empleado para almacenar la información no es el adecuado para el proyecto

☐ No se hacen inventarios periódicos, por lo que la información no es fiable

☐ En las dos ocasiones que se visitó la droguería, la persona encargada no se encontraba

☐ Desautorización, por desconfianza en el manejo de la información

☐ Otro. Cual?: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2. RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre de la Droguería

Codigo General

Codigo de Muestreo

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |

\_\_\_\_\_

Amoxicilina

\_\_\_\_\_

Azitromicina

\_\_\_\_\_

Doxiciclina

\_\_\_\_\_

Norfloxacin

Ciprofloxacina

□

Cefalexina

\_\_\_\_\_

Cefuroxima

11

Ceftriaxona

11

Cefepime

### Forma Farmacéutica

|  |
|--|
|  |
|--|

Tabletas o capsulas

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |

Ampollas

1

### Jarabe o Suspensión

## Concentración

\_\_\_\_\_

mg, mg/mL

[illegible]

### **ANEXO 3. DECLARACIÓN PARA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO Y COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD**

Proyecto: **ANÁLISIS ESPACIAL Y TEMPORAL DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN UN GRUPO DE DROGUERÍAS DE SANTIAGO DE CALI ENTRE 2010 Y 2013**

Como estudiante de Maestría en Epidemiología de la Universidad del Valle se encuentra realizando un estudio en el que se pretende establecer el consumo epidemiológico de un grupo de antibióticos en Santiago de Cali. El nombre y dirección de su droguería la obtuvimos de manera autorizada a partir de la Unidad Ejecutora de Saneamiento del Valle del Cauca, de la cual adjuntamos una copia.

Este trabajo se está desarrollando en una muestra de droguerías distribuidas en Santiago de Cali, para lo cual lo estamos invitando a participar en el mismo, junto con otras 230 droguerías de la ciudad. Su participación será voluntaria e iniciará tan pronto como conozca en qué consiste la investigación y Ud acepte formar parte de ésta firmando el presente documento. De igual manera tiene derecho de retirarse en cualquier momento, sin que esto implique inconvenientes para Ud ni afecte sus intereses comerciales.

Su participación consistirá en informarnos los datos de identificación de la droguería y posteriormente sobre las unidades vendidas (ampollas, tabletas, suspensiones o jarabes) mes a mes de una lista de antibióticos desde el 2007 hasta el 2011. Ud puede tener la seguridad de que la información que suministre no será empleada en ningún momento con su nombre o el de su droguería y que la misma se mantendrá en secreto. Para lo cual le garantizamos que en el cuestionario que conteste solo aparecerá un código pero no sus datos personales y que la información será empleada únicamente con fines estadísticos. A esta información no podrán acceder personas diferentes a los investigadores del estudio. De igual forma, en ningún caso su nombre o el de su droguería aparecerán en ninguna publicación, además porque la información que se manejará será la de datos ponderados para comunas y no para droguerías individuales.

Durante su participación, Ud tiene derecho de realizar las preguntas que considere necesarias o de abstenerse de responder aquellas que no considere pertinentes.

La investigación no representa riesgos para su salud, ni para la estabilidad económica de su establecimiento farmacéutico. Tampoco representa beneficios económicos ni tampoco costo alguno, excepto el costo-oportunidad por el tiempo que emplee para atender este estudio. Sin embargo, podría traer beneficios para Ud. y para otras personas de Santiago de Cali que consuman antibióticos dado que identificando comunas y periodos de tiempo de consumo alto de estos medicamentos se podrán desarrollar intervenciones sobre el consumo racional de los mismos y que posiblemente puedan mejorar la resistencia microbiana a estos medicamentos.

La información que Ud. suministre podrá ser utilizada para otros estudios relacionados y desarrollados por los mismos investigadores de este, previa aprobación del Comité de ética que autorizó esta investigación. En dicho caso, quienes realicen esos estudios no podrán tener acceso a su nombre, únicamente a sus respuestas.

En caso de tener alguna pregunta sobre el estudio o querer información adicional, puede contactar al investigador principal **Jobany Castro Espinosa** al teléfono celular 315 7736099. De igual forma puede contactar al comité Institucional de Revisión de Ética Humana de la Universidad del Valle al teléfono 5185677.

Si Ud. acepta participar en forma libre y voluntaria, escriba su nombre, su número de cedula y firme a continuación. En caso de no saber firmar, puede colocar su huella. Usted recibirá una copia del presente documento que consta de 2 páginas.

|                           |  |                               |  |
|---------------------------|--|-------------------------------|--|
| Nombre del encuestado     |  | Identificación del encuestado |  |
| Teléfono                  |  | Nombre de la Droguería        |  |
| Dirección de la droguería |  | Código de la Droguería:       |  |
| Firma del encuestado      |  |                               |  |

Huella del  
encuestado

**Anexo 4. Carta de autorización de la Unidad Ejecutora de Saneamiento**

SECRETARIA DEPARTAMENTAL DE SALUD  
UNIDAD EJECUTORA DE SANEAMIENTO  
DEL VALLE DEL CAUCA  
TEL. 802.018.333-8

UN VALLE

Santiago de Cali, 10 de octubre de 2011

Señor

**JOBANY CASTRO ESPINOSA**

Estudiante Maestría en Epidemiología Universidad del Valle

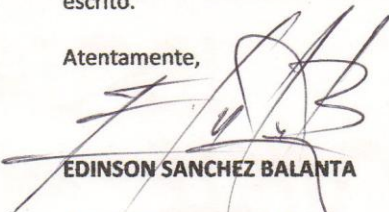
Cali.

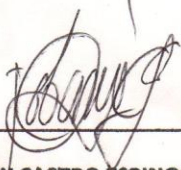
Asunto: **SOLICITUD DE INFORMACION Rad. 6265-20110927.**

En atención a su solicitud, en la que requiere de información sobre el censo de Droguerías de la Ciudad de Cali, para ser utilizada en su trabajo de grado, en la maestría de Epidemiología de la Universidad del Valle, me permito entregar esta información en medio magnético.

Cabe recordarle, que esta información debe ser utilizada en forma responsable para los fines solicitados; cualquier otro uso debe ser autorizada por la Unidad Ejecutora de Saneamiento por escrito.

Atentamente,

  
**EDINSON SANCHEZ BALANTA**  
Coordinador Subsede Cali

Acepto:   
**JOBANY CASTRO ESPINOSA**  
C.C. No. 73569800 de Cartagena.

Anexo 5. Plan de muestreo simple por atributos según NTC-ISP 2859-1

| Tamaño del Lote | Niveles Generales de Inspeccion |             |                |
|-----------------|---------------------------------|-------------|----------------|
|                 | I (Reducida)                    | II (Normal) | III (estricta) |
| 2 a 8           | A                               | A           | B              |
| 9 a 15          | A                               | B           | C              |
| 16 a 25         | B                               | C           | D              |
| 26 a 50         | C                               | D           | E              |
| 51 a 90         | C                               | E           | F              |
| 91 a 150        | D                               | F           | G              |
| 151 a 280       | E                               | G           | H              |
| 281 a 500       | F                               | H           | J              |
| 501 a 1200      | G                               | J           | K              |
| 1210 a 3200     | H                               | K           | L              |
| 3201 a 10000    | J                               | L           | M              |
| 10001 a 35000   | K                               | M           | N              |
| 35001 a 150000  | L                               | N           | P              |
| 150001 a 500000 | M                               | P           | Q              |
| 500001 o mas    | N                               | Q           | R              |

| Letra<br>codigo de<br>tamaño de<br>muestra | tamaño de<br>muestra | Nivel Aceptable de Calidad (NAC) |    |    |    |    |    |     |    |
|--------------------------------------------|----------------------|----------------------------------|----|----|----|----|----|-----|----|
|                                            |                      | 0,4                              |    | 1  |    | 4  |    | 6,5 |    |
|                                            |                      | Ac                               | Re | Ac | Re | Ac | Re | Ac  | Re |
| A                                          | 2                    |                                  |    |    |    |    |    | 0   | 1  |
| B                                          | 3                    |                                  |    |    |    | 0  | 1  |     |    |
| C                                          | 5                    |                                  |    |    |    |    |    |     |    |
| D                                          | 8                    |                                  |    |    |    |    |    | 1   | 2  |
| E                                          | 13                   |                                  |    | 0  | 1  | 1  | 2  | 2   | 3  |
| F                                          | 20                   |                                  |    |    |    | 2  | 3  | 3   | 4  |
| G                                          | 32                   | 0                                | 1  |    |    | 3  | 4  | 5   | 6  |
| H                                          | 50                   |                                  |    | 1  | 2  | 5  | 6  | 7   | 8  |
| J                                          | 80                   |                                  |    | 2  | 3  | 7  | 8  | 10  | 11 |
| K                                          | 125                  | 1                                | 2  | 3  | 4  | 10 | 11 | 14  | 15 |
| L                                          | 200                  | 2                                | 3  | 5  | 6  | 14 | 15 | 21  | 22 |
| M                                          | 315                  | 3                                | 4  | 7  | 8  | 21 | 22 |     |    |
| N                                          | 500                  | 5                                | 6  | 10 | 11 |    |    |     |    |
| P                                          | 800                  | 7                                | 8  | 14 | 15 |    |    |     |    |
| Q                                          | 1250                 | 10                               | 11 | 21 | 22 |    |    |     |    |
| R                                          | 2000                 | 14                               | 15 |    |    |    |    |     |    |

| Letra<br>codigo de<br>tamaño de<br>muestra | tamaño de<br>muestra | Nivel Aceptable de Calidad (NAC) |    |    |    |    |    |     |    |
|--------------------------------------------|----------------------|----------------------------------|----|----|----|----|----|-----|----|
|                                            |                      | 0,1                              |    | 1  |    | 4  |    | 6,5 |    |
|                                            |                      | Ac                               | Re | Ac | Re | Ac | Re | Ac  | Re |
| A                                          | 2                    |                                  |    |    |    |    |    | 0   | 1  |
| B                                          | 3                    |                                  |    |    |    | 0  | 1  |     |    |
| C                                          | 5                    |                                  |    |    |    |    |    |     |    |
| D                                          | 8                    |                                  |    |    |    |    |    | 1   | 2  |
| E                                          | 13                   |                                  |    | 0  | 1  | 1  | 2  | 2   | 3  |
| F                                          | 20                   |                                  |    |    |    | 2  | 3  | 3   | 4  |
| G                                          | 32                   |                                  |    |    |    | 3  | 4  | 5   | 6  |
| H                                          | 50                   |                                  |    | 1  | 2  | 5  | 6  | 7   | 8  |
| J                                          | 80                   |                                  |    | 2  | 3  | 7  | 8  | 10  | 11 |
| K                                          | 125                  | 0                                | 1  | 3  | 4  | 10 | 11 | 14  | 15 |
| L                                          | 200                  |                                  |    | 5  | 6  | 14 | 15 | 21  | 22 |
| M                                          | 315                  |                                  |    | 7  | 8  | 21 | 22 |     |    |
| N                                          | 500                  | 1                                | 2  | 10 | 11 |    |    |     |    |
| P                                          | 800                  | 2                                | 3  | 14 | 15 |    |    |     |    |
| Q                                          | 1250                 | 3                                | 4  | 21 | 22 |    |    |     |    |
| R                                          | 2000                 | 5                                | 6  |    |    |    |    |     |    |

| Letra<br>codigo de<br>tamaño de<br>muestra | tamaño de<br>muestra | Nivel Aceptable de Calidad (NAC) |    |    |    |    |    |     |    |
|--------------------------------------------|----------------------|----------------------------------|----|----|----|----|----|-----|----|
|                                            |                      | 0,1                              |    | 1  |    | 4  |    | 6,5 |    |
|                                            |                      | Ac                               | Re | Ac | Re | Ac | Re | Ac  | Re |
| A                                          | 2                    |                                  |    |    |    |    |    | 0   | 1  |
| B                                          | 3                    |                                  |    |    |    | 0  | 1  |     |    |
| C                                          | 5                    |                                  |    |    |    |    |    |     |    |
| D                                          | 8                    |                                  |    |    |    |    |    | 1   | 2  |
| E                                          | 13                   |                                  |    | 0  | 1  | 1  | 2  | 2   | 3  |
| F                                          | 20                   |                                  |    |    |    | 2  | 3  | 3   | 4  |
| G                                          | 32                   |                                  |    |    |    | 3  | 4  | 5   | 6  |
| H                                          | 50                   |                                  |    | 1  | 2  | 5  | 6  | 7   | 8  |
| J                                          | 80                   |                                  |    | 2  | 3  | 7  | 8  | 10  | 11 |
| K                                          | 125                  | 0                                | 1  | 3  | 4  | 10 | 11 | 14  | 15 |
| L                                          | 200                  |                                  |    | 5  | 6  | 14 | 15 | 21  | 22 |
| M                                          | 315                  |                                  |    | 7  | 8  | 21 | 22 |     |    |
| N                                          | 500                  | 1                                | 2  | 10 | 11 |    |    |     |    |
| P                                          | 800                  | 2                                | 3  | 14 | 15 |    |    |     |    |
| Q                                          | 1250                 | 3                                | 4  | 21 | 22 |    |    |     |    |
| R                                          | 2000                 | 5                                | 6  |    |    |    |    |     |    |

## Anexo 6. Acta de aprobación del Comité Institucional de Revisión de Ética Humana

|                                                                                     |                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Comité Institucional de Revisión de Ética Humana</b><br><b>Facultad de Salud</b> | <br><b>Universidad del Valle</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**ACTA DE APROBACIÓN N° 05-013**

**Proyecto:** ANALISIS ESPACIAL Y TEMPORAL DEL CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN LAS COMUNAS DE SANTIAGO DE CALI ENTRE 2007 Y 2011

**Sometido por:** HELMER DE JESUS ZAPATA/JOBANY CASTRO/DANIEL ELIAS CUARTAS

**Código Interno:** 023-013      **Fecha en que fue sometido:** 20      02      2013

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, ha establecido el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (CIREH), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2002; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000.

Este Comité certifica que:

- Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

|                                                                                 |                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Resumen del proyecto                        | <input checked="" type="checkbox"/> Protocolo de investigación                |
| <input checked="" type="checkbox"/> Formato de consentimiento informado         | <input checked="" type="checkbox"/> Instrumento de recolección de datos       |
| <input type="checkbox"/> Folleto del investigador (si aplica)                   | <input checked="" type="checkbox"/> Cartas de las instituciones participantes |
| <input type="checkbox"/> Resultados de evaluación por otros comités (si aplica) |                                                                               |
- El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité;
- Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente **Clasificación de Riesgo**:

|                                     |                                                   |                                                  |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> SIN RIESGO | <input checked="" type="checkbox"/> RIESGO MÍNIMO | <input type="checkbox"/> RIESGO MAYOR DEL MÍNIMO |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
- Que las **medidas** que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.
- La forma de obtener el **consentimiento** informado de los participantes en el estudio es adecuada.
- Este proyecto será **revisado nuevamente** en la próxima reunión plenaria del Comité, sin embargo, el Comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del Comité o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
- Informará** inmediatamente a las directivas institucionales:
  - Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
  - Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.
- Informará** inmediatamente a las directivas institucionales toda información que reciba acerca de:
  - Lesiones a sujetos humanos.



- Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por el Comité.
9. El presente proyecto ha sido **aprobado** por un periodo de **1 año** a partir de la fecha de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.
10. El **investigador principal** deberá informar al Comité:
- a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrán iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos.
  - b. Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los sujetos u otros.
  - c. Cualquier evento adverso serio dentro de las primeras 24 horas de ocurrido, al secretario(a) y al presidente (Anexo 1).
  - d. Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes.
  - e. cualquier decisión tomada por otros comités de ética.
  - f. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
  - g. El investigador principal deberá presentar un informe al final del año de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.

Firma:

Nombre:

LAURA E. PIEDRAHITA S.

Fecha:

11

04

2013

Capacidad representativa:

PRESIDENTA

Teléfono:

5185677

**CERTIFICACIÓN DE LA FACULTAD DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD DEL VALLE**

Por medio de la presente, certifico que la Facultad de Salud de la Universidad del Valle aprueba el proyecto arriba mencionado y respeta los principios, políticas y procedimientos de la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y de la reglamentación vigente en investigación de la Universidad del Valle.

Firma:

Nombre:

HERNAN J. PIMIENTA J.

Fecha:

11

04

2013

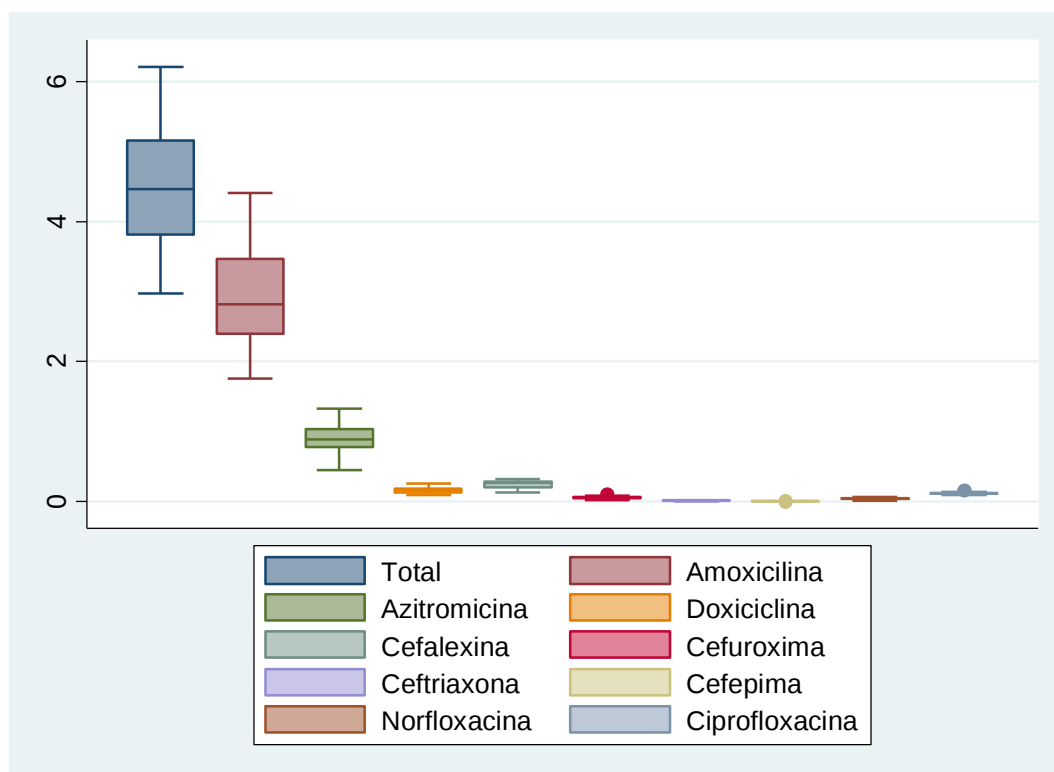
Capacidad representativa:

VICEDECANO DE LA FACULTAD DE SALUD

Teléfono:

5185680

**Anexo 7.** Mediana, rango intercuartílico y Valores extremos para el consumo en DHD / 1000 habitantes día mes a mes de 2010 a 2013 del total y cada uno de los antibióticos

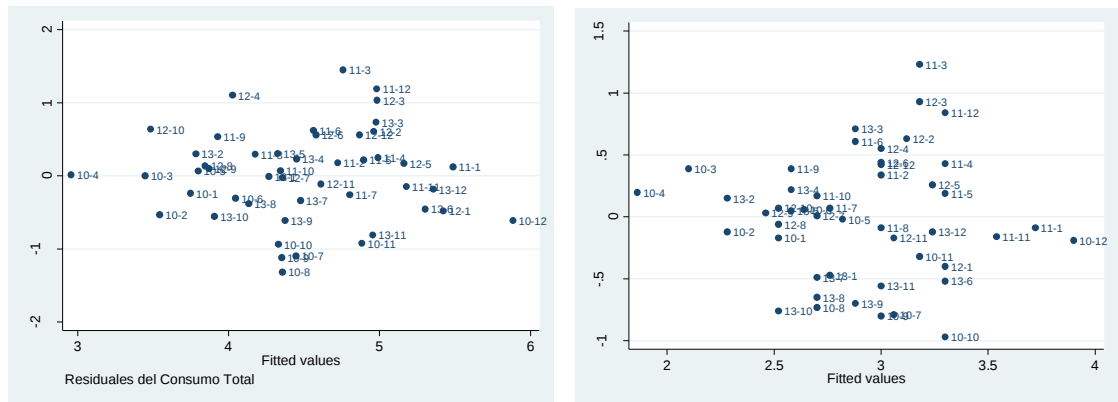


**Anexo 8.** Medias y desviaciones estándar de los residuales de cada modelo de consumo del total y de cada antibiótico

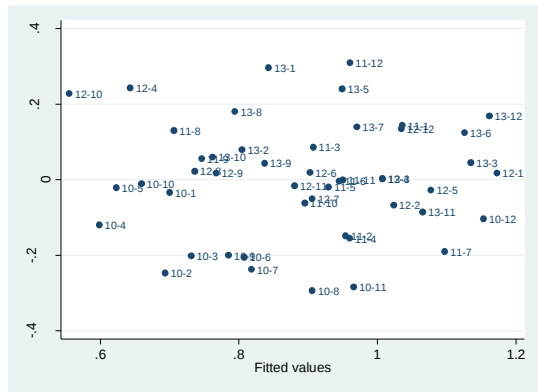
| Antibiótico  | Residuales               | Climatologico  |                     | Sociodemografico |                     |
|--------------|--------------------------|----------------|---------------------|------------------|---------------------|
|              |                          | Media          | Desviación Standard | Media            | Desviación Standard |
| Amoxicilina  | Residuales               | 1,1E-09        | 0,4967              | 0                | -2.469.119          |
|              | Residuales Standarizados | 0,000393       | 1.005.779           | -<br>0,0335384   | -2.001.715          |
|              | Residuales Studentizados | 0,001908       | 1.025.062           | -0,023178        | -228.309            |
| Azitromicina | Residuales               | -2,4E-10       | 0,150736            | No<br>Modelo     | No Modelo           |
|              | Residuales Standarizados | 0,0017867      | 1.008.267           |                  |                     |
|              | Residuales Studentizados | 0,0019976      | 1.025.629           |                  |                     |
| Doxiciclina  | Residuales               | -9,64E-11      | 0,0346926           | -2,57E-10        | 0,080214            |
|              | Residuales Standarizados | -<br>0,0014258 | 1.005.426           | 0,0099796        | 1.026.493           |
|              | Residuales Studentizados | 0,0039907      | 1.036.212           | 0,0086482        | 1.092.451           |
| Cefalexina   | Residuales               | 3,4E-11        | 0,0421377           | 2,7E-10          | 0,097795            |
|              | Residuales Standarizados | -<br>0,0001872 | 1.009.441           | -<br>0,0706502   | 1.149.398           |
|              | Residuales Studentizados | -0,007177      | 1.035.876           | -<br>0,0727043   | 1.266.583           |
| Cefuroxima   | Residuales               | -5,06E-11      | 0,0143485           | No<br>Modelo     | No Modelo           |
|              | Residuales Standarizados | -<br>0,0026554 | 1.004.987           |                  |                     |
|              | Residuales Studentizados | 0,0041987      | 1.040.755           |                  |                     |
| Ceftriaxona  | Residuales               | -2,58E-12      | 0,001858            | 3,06E-12         | 0,005476            |
|              | Residuales Standarizados | -<br>0,0031036 | 10.112              | -<br>0,0897039   | 1.243.033           |
|              | Residuales Studentizados | -<br>0,0034733 | 1.027.016           | -<br>0,0897039   | 1.243.033           |
| Norfloxacin  | Residuales               | -4,12E-11      | 0,0123106           | No<br>Modelo     | No Modelo           |
|              | Residuales Standarizados | -<br>0,0001806 | 1.011.001           |                  |                     |
|              | Residuales Studentizados | -<br>0,0039753 | 1.025.957           |                  |                     |
| Ciproloxacin | Residuales               | No<br>Modelo   | No Modelo           | -7,97E-11        | 0,059476            |
|              | Residuales Standarizados |                |                     | 0,06759          | 1.098.693           |
|              | Residuales Studentizados |                |                     | 0,0541948        | 1.159.424           |
| Total        | Residuales               | -2,8E-09       | 0,6168              | -1,22E-08        | 2.033.106           |
|              | Residuales Standarizados | -0,00046       | 100.501             | 0,126904         | 1.137.024           |
|              | Residuales Studentizados | 0,00027        | 10.264              | 0,266546         | 1.214.276           |

Anexo 9. Distribución de los residuales para el modelo de consumo total de cada uno de los antibióticos

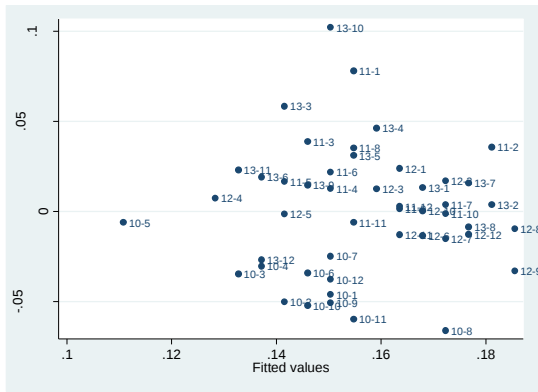
a-Con las Variables Climatológicas



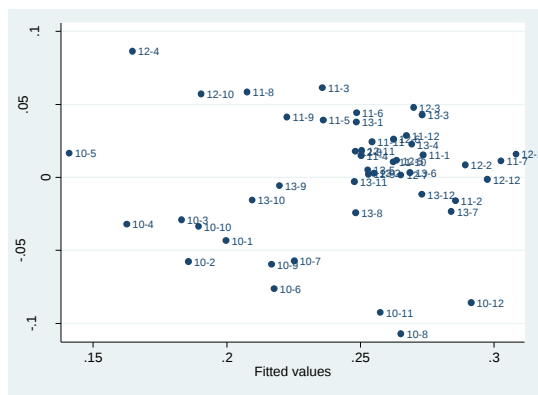
Total



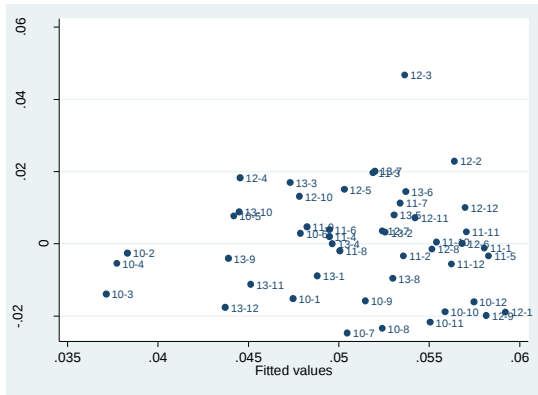
Amoxicilina



Azitromicina

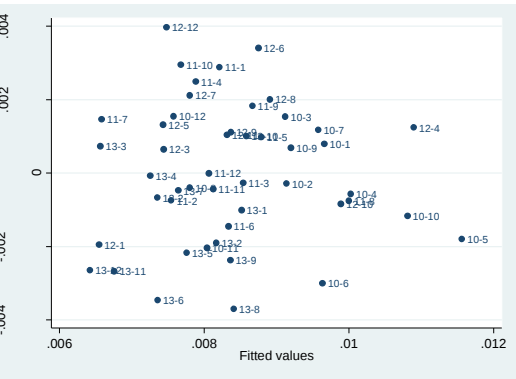


Doxiciclina

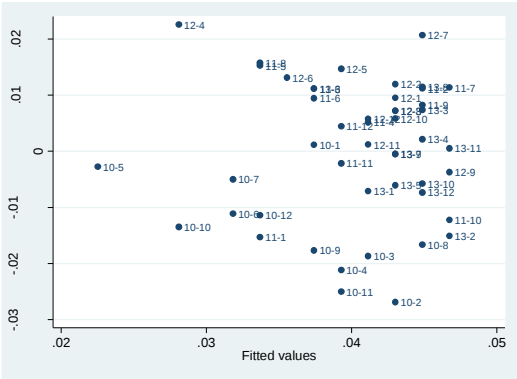


Cefalexina

Cefuroxima

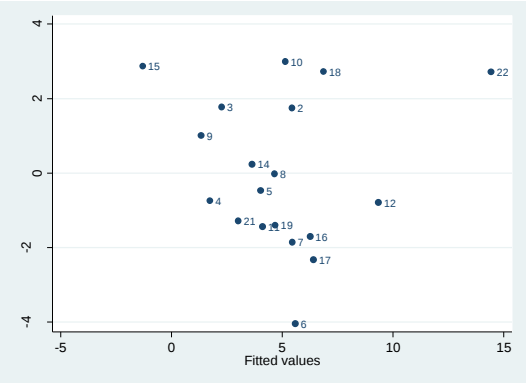


Ceftriaxona

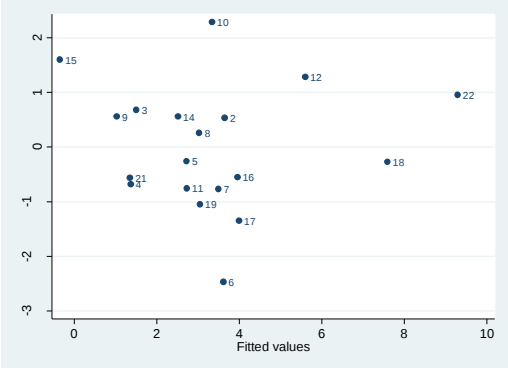


Norfloxacin

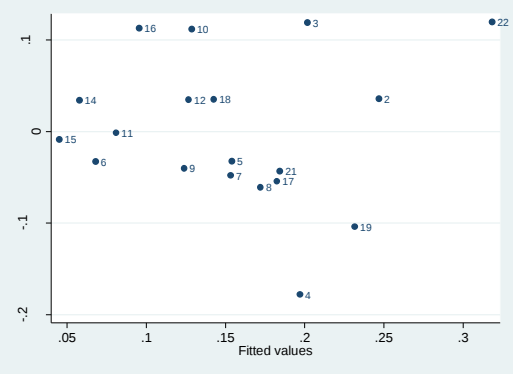
**b-Con las Variables Sociodemográficas**



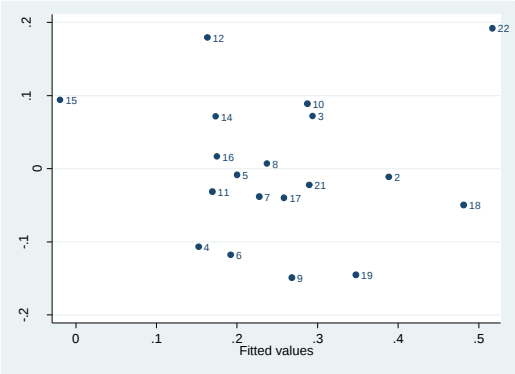
a-Total



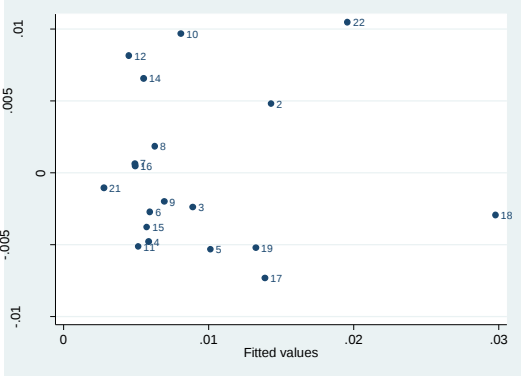
b-Amoxicilina



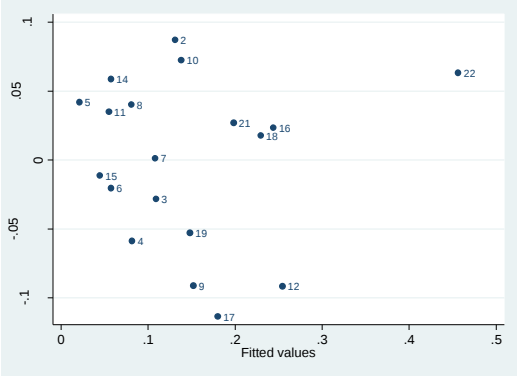
c-Doxiciclina



d-Cefalexina



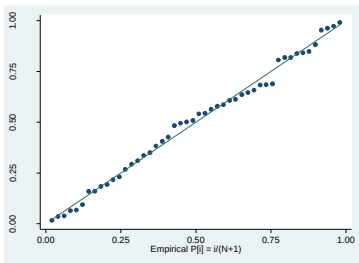
e-Ceftriaxona



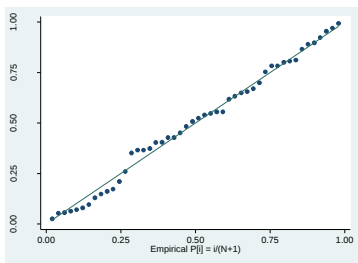
f-Ciprofloxacina

**Anexo 10.** Grafica de normalidad de Residuos para los modelos del consumo total y cada uno de los antibióticos

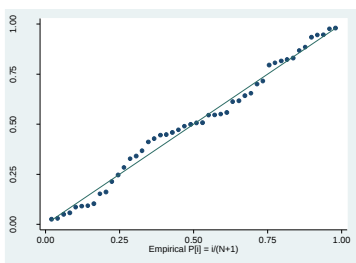
**a-Con las Variables Climatológicas**



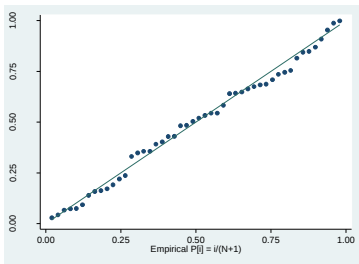
**a-Total**



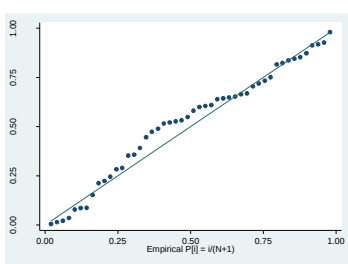
**b-Amoxicilina**



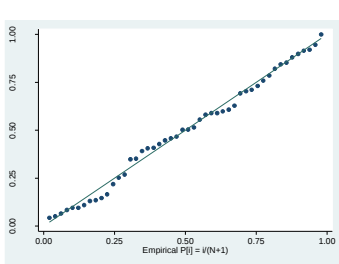
**c-Azitromicina**



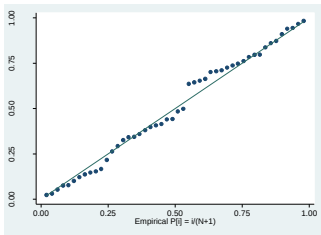
**d-Doxiciclina**



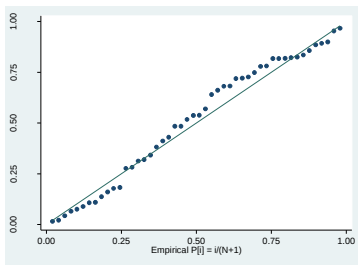
**e-Cefalexina**



**f-Cefuroxima**

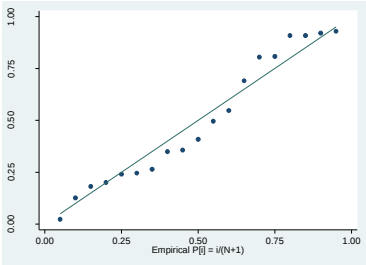


**g-Ceftriaxona**

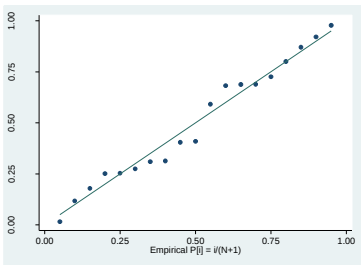


**h-Norfloxacin**

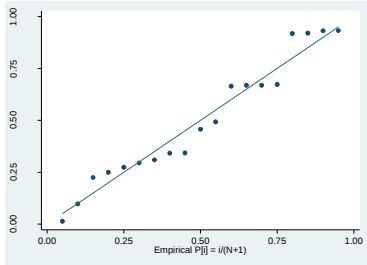
**b-Con las Variables Sociodemográficas**



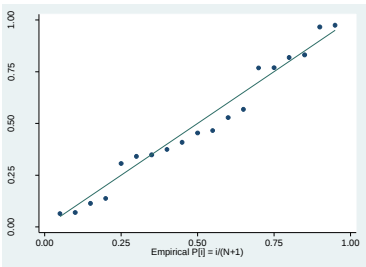
**a-Total**



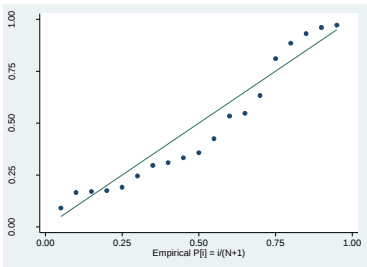
**b-Amoxicilina**



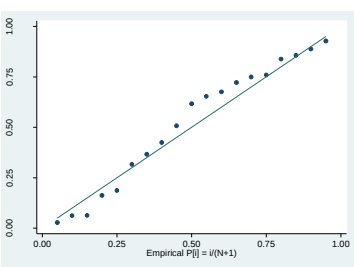
**c-Doxiciclina**



**d-Cefalexiina**



**e-Ceftriaxona**



**f-Ciprofloxacina**

**Anexo 11.** Pruebas de normalidad para los residuales en cada uno de los modelos de consumo de antibióticos

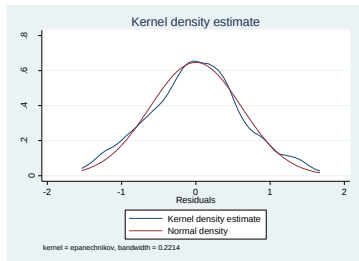
| Antibiótico    | Residuales               | Climatologico |            |          |                |                   | Sociodemografico |            |          |                |                   |
|----------------|--------------------------|---------------|------------|----------|----------------|-------------------|------------------|------------|----------|----------------|-------------------|
|                |                          | p Skewness    | p Kurtosis | p > Chi2 | p Shapiro-Wilk | p Shapiro-Francia | p Skewness       | p Kurtosis | p > Chi2 | p Shapiro-Wilk | p Shapiro-Francia |
| Amoxicilina    | Residuales               | 0,715         | 0,8        | 0,9062   | 0,80333        | 0,83562           | 0,974            | 0,663      | 0,909    | 0,960          | 0,798             |
|                | Residuales Standarizados | 0,716         | 0,793      | 0,9042   | 0,82651        | 0,8538            | 0,591            | 0,662      | 0,779    | 0,712          | 0,755             |
|                | Residuales Studentizados | 0,628         | 0,969      | 0,8885   | 0,84043        | 0,8187            | 0,548            | 0,913      | 0,827    | 0,773          | 0,709             |
| Azitromicina   | Residuales               | 0,994         | 0,543      | 0,8286   | 0,57326        | 0,75379           | No modelo        |            |          |                |                   |
|                | Residuales Standarizados | 0,972         | 0,496      | 0,7881   | 0,5167         | 0,71642           |                  |            |          |                |                   |
|                | Residuales Studentizados | 0,954         | 0,607      | 0,8749   | 0,56325        | 0,7363            |                  |            |          |                |                   |
| Doxiciclina    | Residuales               | 0,188         | 0,259      | 0,203    | 0,42718        | 0,30148           | 0,800            | 0,849      | 0,951    | 0,245          | 0,243             |
|                | Residuales Standarizados | 0,196         | 0,276      | 0,2195   | 0,45085        | 0,32074           | 0,987            | 0,943      | 0,997    | 0,399          | 0,351             |
|                | Residuales Studentizados | 0,103         | 0,124      | 0,0839   | 0,25157        | 0,15097           | 0,769            | 0,554      | 0,798    | 0,360          | 0,262             |
| Cefalexina     | Residuales               | 0,073         | 0,565      | 0,1524   | 0,14905        | 0,13502           | 0,458            | 0,906      | 0,600    | 0,472          | 0,551             |
|                | Residuales Standarizados | 0,091         | 0,579      | 0,1858   | 0,15485        | 0,1381            | 0,797            | 0,947      | 0,070    | 0,978          | 0,948             |
|                | Residuales Studentizados | 0,071         | 0,413      | 0,1291   | 0,12162        | 0,09821           | 0,857            | 0,515      | 0,470    | 0,972          | 0,816             |
| Cefuroxima     | Residuales               | 0,114         | 0,157      | 0,1029   | 0,16403        | 0,11291           | No modelo        |            |          |                |                   |
|                | Residuales Standarizados | 0,13          | 0,196      | 0,1273   | 0,16673        | 0,12131           |                  |            |          |                |                   |
|                | Residuales Studentizados | 0,04 *        | 0,044 *    | 0,0252 * | 0,05367        | 0,03581 *         |                  |            |          |                |                   |
| Ceftriaxona    | Residuales               | 0,114         | 0,157      | 0,1029   | 0,78821        | 0,9184            | 0,152            | 0,530      | 0,249    | 0,060          | 0,095             |
|                | Residuales Standarizados | 0,13          | 0,196      | 0,1273   | 0,72873        | 0,88224           | 0,567            | 0,892      | 0,841    | 0,675          | 0,620             |
|                | Residuales Studentizados | 0,04 *        | 0,044 *    | 0,0252 * | 0,82842        | 0,93138           | 0,749            | 0,660      | 0,862    | 0,738          | 0,552             |
| Norfloxacin    | Residuales               | 0,273         | 0,209      | 0,2295   | 0,22459        | 0,3173            | No modelo        |            |          |                |                   |
|                | Residuales Standarizados | 0,312         | 0,207      | 0,2506   | 0,2662         | 0,35656           |                  |            |          |                |                   |
|                | Residuales Studentizados | 0,288         | 0,325      | 0,3306   | 0,32668        | 0,40047           |                  |            |          |                |                   |
| Ciprofloxacina | Residuales               | No modelo     |            |          |                |                   | 0,330            | 0,402      | 0,398    | 0,365          | 0,492             |
|                | Residuales Standarizados |               |            |          |                |                   | 0,419            | 0,313      | 0,393    | 0,252          | 0,437             |
|                | Residuales Studentizados |               |            |          |                |                   | 0,361            | 0,489      | 0,483    | 0,293          | 0,463             |

|       |                             |       |       |        |         |         |       |       |       |       |       |
|-------|-----------------------------|-------|-------|--------|---------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Total | Residuales                  | 0,859 | 0,928 | 0,9804 | 0,9213  | 0,92956 | 0,954 | 0,376 | 0,655 | 0,278 | 0,354 |
|       | Residuales<br>Standarizados | 0,861 | 0,985 | 0,9847 | 0,8946  | 0,92919 | 0,626 | 0,418 | 0,616 | 0,755 | 0,867 |
|       | Residuales<br>Studentizados | 0,817 | 0,832 | 0,952  | 0,89502 | 0,89183 | 0,585 | 0,717 | 0,801 | 0,898 | 0,923 |

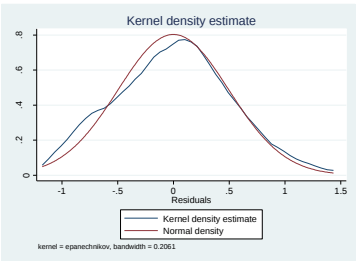
\*estadísticamente significativo  
p<0.05

**Anexo 12.** Estimados de densidad de Kernel de normalidad para los residuos del modelo de consumo total y de cada uno de los antibióticos

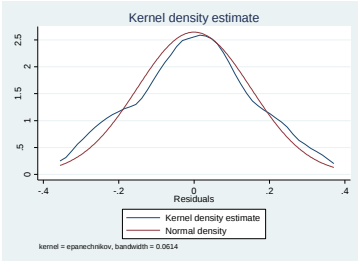
**a-Con las Variables Climatológicas**



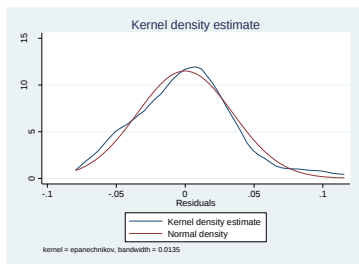
a-Total



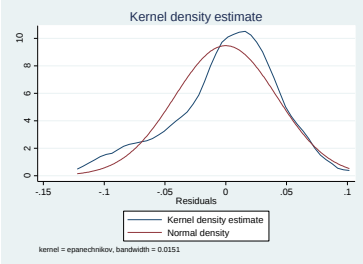
b-Amoxicilina



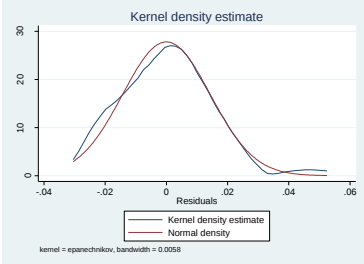
c-Azitromicina



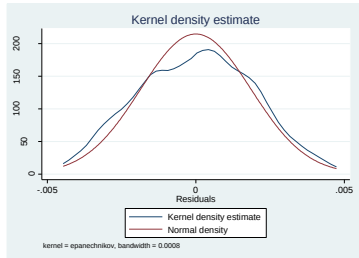
d-Doxiciclina



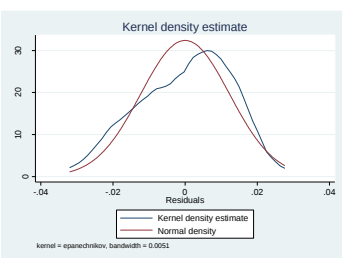
e-Cefalexina



f-Cefuroxima

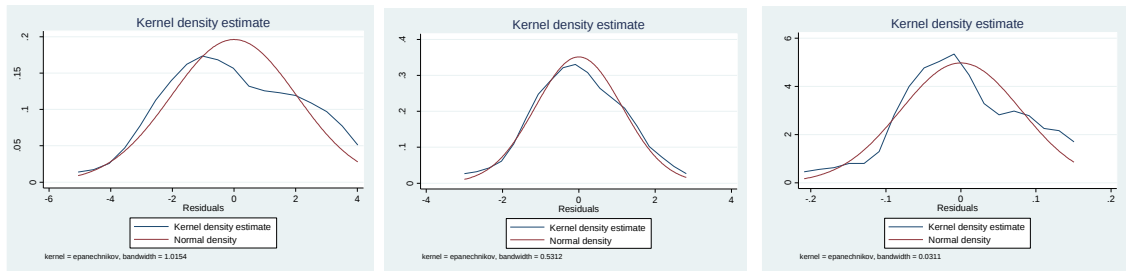


g-Ceftriaxona

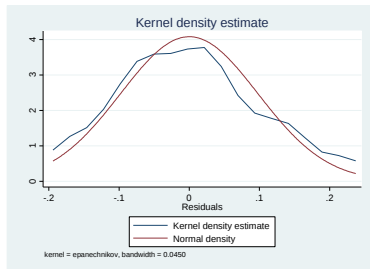


h-Norfloxacin

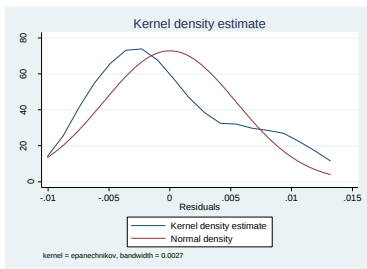
**b-Con las Variables Sociodemográficas**



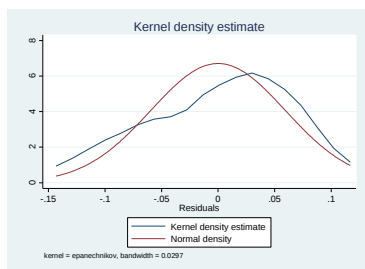
**a-Total**



**b-Amoxicilina**



**c-Doxiciclina**



**d-Cefalexina**

**e-Ceftriaxona**

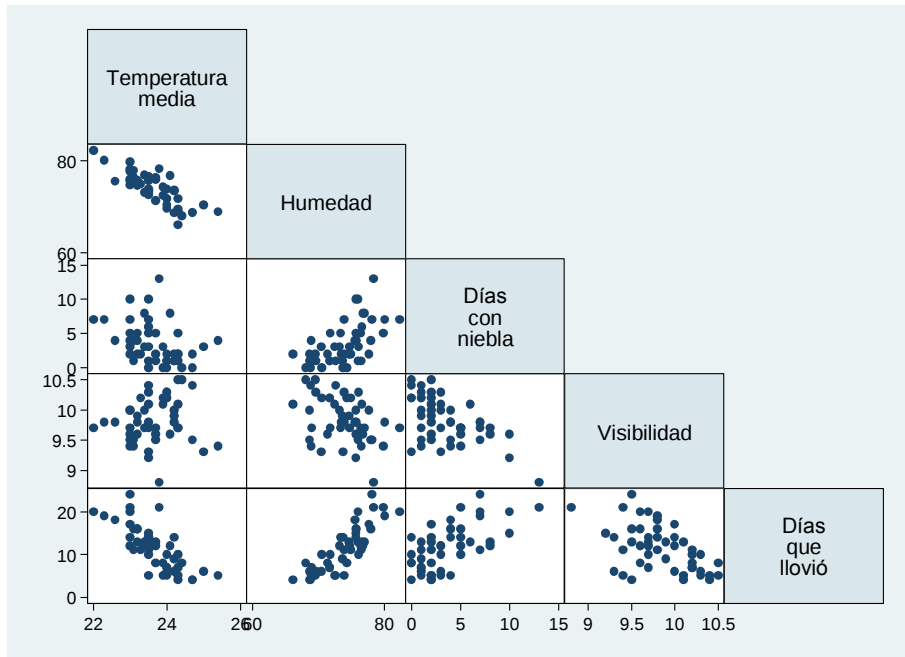
**f-Ciprofloxacina**

**Anexo 13.** Prueba de Cook-Weisberg y de Ramsey para los modelos de consumo de cada uno de los antibióticos

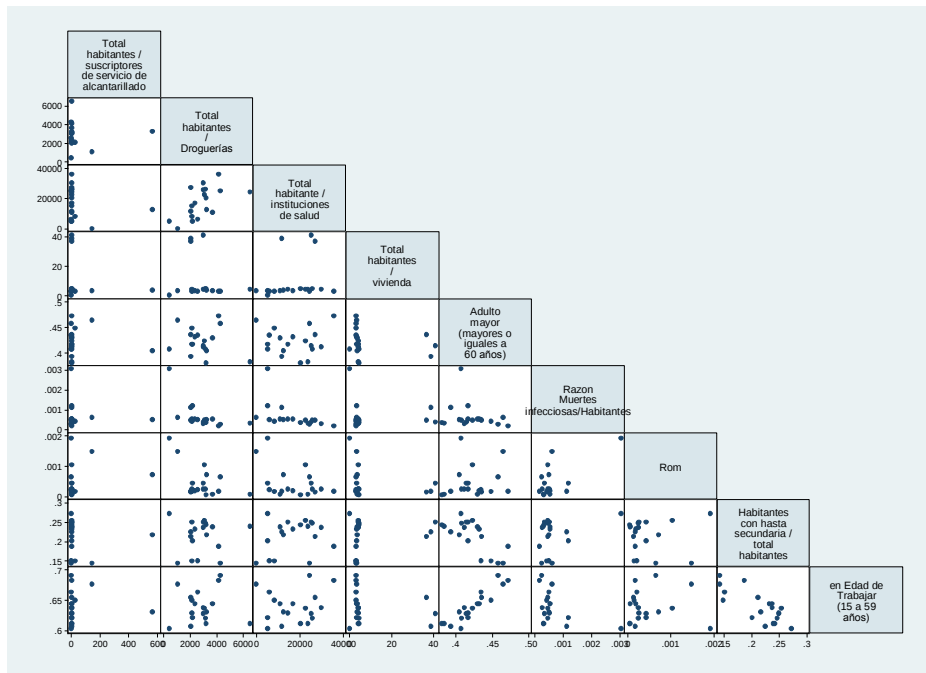
| Antibiótico    | Climatologico         |                | Sociodemografico      |                |
|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|
|                | test de Cook-Weisberg | Test de Ramsey | test de Cook-Weisberg | Test de Ramsey |
| Amoxicilina    | 0,1691                | 0,6833         | 0,9564                | 0,1102         |
| Azitromicina   | 0,4604                | 0,6135         | No modelo             |                |
| Doxiciclina    | 0,3514                | 0,8614         | 0,0941                | 0,1837         |
| Cefalexina     | 0,2225                | 0,7534         | 0,4249                | 0,1641         |
| Cefuroxima     | 0,3159                | 0,1857         | No modelo             |                |
| Ceftriaxona    | 0,2876                | 0,415          | 0,4149                | 0,0722         |
| Norfloxacin    | 0,4484                | 0,9518         | No modelo             |                |
| Ciprofloxacina | No modelo             |                | 0,4205                | 0,5026         |
| Total          | 0,4171                | 0,3908         | 0,5479                | 0,1348         |

Anexo 14. Distribución de puntos de las variables independientes incluidas en los modelos de consumo de antibióticos

a-Con las Variables Climatológicas



b-Con las Variables Sociodemográficas



**Anexo 15.** Factor de inflación de la varianza, su inverso y su media para cada una de las variables incluidas en cada uno de los modelos de consumo de antibióticos

| Antibiótico    | Climatológico                  |      |          |           | Sociodemografico          |      |       |           |
|----------------|--------------------------------|------|----------|-----------|---------------------------|------|-------|-----------|
|                | Variables                      | VIF  | 1/VIF    | Media VIF | Variables                 | VIF  | 1/VIF | Media VIF |
| Amoxicilina    | Una sola variable en el modelo |      |          |           | Habitantes/alcantarillado | 2,27 | 0,44  | 1,79      |
|                |                                |      |          |           | Merte por infecciosas     | 2,13 | 0,47  |           |
|                |                                |      |          |           | Raza rom                  | 1,60 | 0,62  |           |
|                |                                |      |          |           | Habitantes/Droguería      | 1,16 | 0,86  |           |
| Azitromicina   | Humedad                        | 1,52 | 0,657672 | 1,52      | No modelo                 |      |       |           |
|                | Días con niebla                | 1,52 | 0,657672 |           |                           |      |       |           |
| Doxiciclina    | Una sola variable en el modelo |      |          |           | Mayores                   | 1,00 | 1,00  | 1,00      |
|                |                                |      |          |           | Habitantes/IPS            | 1,00 | 1,00  |           |
| Cefalexina     | Humedad                        | 1,53 | 0,652172 | 1,65      | Habitantes/Droguería      | 1,01 | 0,99  | 1,01      |
|                | Días con niebla                | 1,93 | 0,519364 |           | Habitantes/alcantarillado | 1,01 | 0,99  |           |
|                | Visibilidad                    | 1,5  | 0,66575  |           | Secundaria                | 1,00 | 1,00  |           |
| Cefuroxima     | Visibilidad                    | 1,38 | 0,727188 | 1,38      | No modelo                 |      |       |           |
|                | Días que llovió                | 1,38 | 0,727188 |           |                           |      |       |           |
| Ceftriaxona    | Humedad                        | 1,52 | 0,657672 | 1,52      | Secundaria                | 1,01 | 0,99  | 1,01      |
|                | Días con niebla                | 1,52 | 0,657672 |           | Habitantes/alcantarillado | 1,01 | 0,99  |           |
| Ciprofloxacina | No Modelo                      |      |          |           | Muerte por infecciosas    | 2,09 | 0,48  | 1,63      |
|                |                                |      |          |           | Habitantes/IPS            | 1,44 | 0,69  |           |
|                |                                |      |          |           | Habitantes/Vivienda       | 1,44 | 0,69  |           |
|                |                                |      |          |           | Raza rom                  | 1,90 | 0,53  |           |
| Total          | Temperatura media              | 3,04 | 0,328947 | 2,88      | Muerte por infecciosas    | 2,09 | 0,48  | 1,85      |
|                | Humedad                        | 4,01 | 0,249377 |           | Habitantes/Droguería      | 1,85 | 0,54  |           |
|                | Días con niebla                | 1,6  | 0,625000 |           | raza rom                  | 1,60 | 0,62  |           |