

**ESTUDIO ECOLÓGICO SOBRE UMBRAL PREVIO DE DOSIS SEMANAL  
DEFINIDA DE ANTIBIÓTICOS Y SU CORRELACIÓN CON RESISTENCIA  
BACTERIANA DE TIPO BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO,  
EN UNA CLÍNICA DE ALTA COMPLEJIDAD, BOGOTÁ, 2011-2015**

**JORGE ARTURO CASTAÑEDA VARGAS**

**Trabajo para optar por el título de Magíster en Epidemiología**

**DIRIGIDO POR:**

**FRANKLYN EDWIN PRIETO ALVARADO**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**BOGOTÁ D.C.**

**2018**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
FACULTAD DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**ESTUDIO ECOLÓGICO SOBRE UMBRAL PREVIO DE DOSIS SEMANAL  
DEFINIDA DE ANTIBIÓTICOS Y SU CORRELACIÓN CON RESISTENCIA  
BACTERIANA DE TIPO BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO,  
EN UNA CLÍNICA DE ALTA COMPLEJIDAD, BOGOTÁ, 2011-2015**

**JORGE ARTURO CASTAÑEDA VARGAS**

**Trabajo para optar por el título de Magíster en Epidemiología**

**DIRIGIDO POR:**

**FRANKLYN EDWIN PRIETO ALVARADO**

**BOGOTÁ D.C.**

**2018**

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

**Agradecimientos:**

El presente trabajo fue realizado gracias a la colaboración de la Doctora Yanira Solorza, al Doctor Carlos Saavedra y al Químico Farmacéutico Francisco Palomino. Agradezco también a todas aquellas personas que permitieron que este trabajo de investigación se llevara a cabo.

## TABLA DE CONTENIDO

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abstract.....                                                                                                                 | 12 |
| Introducción.....                                                                                                             | 13 |
| 1. Marco teórico.....                                                                                                         | 15 |
| 1.1. Resistencia bacteriana .....                                                                                             | 15 |
| 1.2. Series de tiempo .....                                                                                                   | 20 |
| 2. Descripción del problema .....                                                                                             | 23 |
| 3. Justificación.....                                                                                                         | 24 |
| 4. Objetivos .....                                                                                                            | 26 |
| 4.1. Objetivo general.....                                                                                                    | 26 |
| 4.2. Objetivos específicos .....                                                                                              | 26 |
| 5. Metodología.....                                                                                                           | 27 |
| 5.1. Tipo de estudio .....                                                                                                    | 27 |
| 5.2. Población.....                                                                                                           | 27 |
| 5.2.1. Criterios de inclusión.....                                                                                            | 27 |
| 5.2.2. Criterios de exclusión .....                                                                                           | 27 |
| 5.3. Variables.....                                                                                                           | 28 |
| 5.3.1. Resistencia bacteriana .....                                                                                           | 28 |
| 5.3.2. Antibióticos administrados .....                                                                                       | 28 |
| 5.3.3. Tiempo .....                                                                                                           | 29 |
| 5.4. Fuentes de información y procedimiento.....                                                                              | 29 |
| 5.4.1. Recolección de la información .....                                                                                    | 30 |
| 5.4.2. Validación de la información recolectada.....                                                                          | 30 |
| 5.5. Análisis de la información .....                                                                                         | 31 |
| 5.5.1. Análisis descriptivo.....                                                                                              | 32 |
| 5.5.2. Análisis y proyección de series de tiempo, modelo univariado (ARIMA) .....                                             | 32 |
| 5.5.3. Evaluación de la relación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias bacterias de tipo BLEE ..... | 34 |
| 6. Consideraciones éticas.....                                                                                                | 35 |
| 7. Resultados.....                                                                                                            | 36 |
| 7.1. Series de tiempo consumo de antibióticos.....                                                                            | 36 |
| 7.1.1. UCI:.....                                                                                                              | 36 |

|        |                                                                                                                                                            |    |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 7.1.2. | No UCI: .....                                                                                                                                              | 41 |
| 7.1.3. | UCI + No UCI: .....                                                                                                                                        | 50 |
| 7.2.   | Series de tiempo para resistencia bacteriana de tipo BLEE para UCI, no UCI y UCI + no UCI                                                                  | 53 |
| 7.3.   | Estimación de la relación entre consumo de antibióticos y la aparición de resistencias bacterianas a través del modelo vectorial autoregresivo (VAR). .... | 58 |
| 8.     | Discusión .....                                                                                                                                            | 69 |
| 9.     | Conclusiones .....                                                                                                                                         | 73 |
| 10.    | Recomendaciones .....                                                                                                                                      | 75 |
| 11.    | Referencias .....                                                                                                                                          | 76 |
| 12.    | Anexos .....                                                                                                                                               | 80 |
| 12.1.  | Tratamiento estadístico: .....                                                                                                                             | 80 |
|        | Series de tiempo para administración de medicamentos 2011-2015 .....                                                                                       | 80 |
|        | Series de tiempo para aparición de resistencias bacterianas tipo BLEE 2011-2015 .....                                                                      | 94 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabla 1.</b> Modelo de series de tiempo para el consumo de antibióticos entre 2011 y 2015 en UCI .....                                                   | 37 |
| <b>Tabla 2.</b> Modelo de series de tiempo para el consumo de antibióticos entre 2011 y 2015 en no UCI .....                                                | 41 |
| <b>Tabla 3.</b> Modelo de series de tiempo para el consumo de antibióticos entre 2011 y 2015 de forma global (UCI + no UCI).....                            | 50 |
| <b>Tabla 4.</b> Modelo de series de tiempo para la aparición de resistencias bacterianas tipo BLEE entre 2011 y 2015 en UCI .....                           | 54 |
| <b>Tabla 5.</b> Modelo impulso respuesta de series de tiempo para la aparición de resistencias bacterianas tipo BLEE entre 2011 y 2015 en UCI.....          | 58 |
| <b>Tabla 6.</b> Modelo impulso respuesta de series de tiempo para la aparición de resistencias bacterianas tipo BLEE entre 2011 y 2015 en No UCI.....       | 61 |
| <b>Tabla 7.</b> Modelo impulso respuesta de series de tiempo para la aparición de resistencias bacterianas tipo BLEE entre 2011 y 2015 en UCI + No UCI..... | 66 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Perfil de resistencia para las bacterias Gram-negativas E. coli y K. pneumoniae en Bogotá, Colombia 2012-2015 en no UCI. ....                   | 19 |
| <b>Figura 2.</b> Perfil de resistencia para las bacterias Gram-negativas E. coli y K. pneumoniae en Bogotá, Colombia 2012-2015 en UCI. (21) (22) (23) (24) ..... | 20 |
| <b>Figura 3.</b> Serie de tiempo consumo Ampicilina + Sulbactam 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI. ....                            | 37 |
| <b>Figura 4.</b> Serie de tiempo consumo Ampicilina + Sulbactam 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI. ....                                 | 38 |
| <b>Figura 5.</b> Serie de tiempo consumo Cefazolina 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI. ....                                        | 38 |
| <b>Figura 6.</b> Serie de tiempo consumo Cefazolina 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI. ....                                             | 39 |
| <b>Figura 7.</b> Serie de tiempo consumo Meropenem 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI. ....                                         | 39 |
| <b>Figura 8.</b> Serie de tiempo consumo Meropenem 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI. ....                                              | 40 |
| <b>Figura 9.</b> Serie de tiempo consumo Piperacilina + Tazobactam 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI. ....                         | 40 |
| <b>Figura 10.</b> Serie de tiempo consumo Piperacilina + Tazobactam 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI. ....                             | 41 |
| <b>Figura 11.</b> Serie de tiempo consumo Amikacina 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 no UCI. ....                                        | 42 |
| <b>Figura 12.</b> Serie de tiempo consumo Amikacina 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 no UCI. ....                                             | 43 |
| <b>Figura 13.</b> Serie de tiempo consumo Ampicilina + Sulbactam 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI. ....                        | 43 |
| <b>Figura 14.</b> Serie de tiempo consumo Ampicilina + Sulbactam 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI. ....                             | 44 |
| <b>Figura 15.</b> Serie de tiempo consumo Cefazolina 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI. ....                                    | 44 |
| <b>Figura 16.</b> Serie de tiempo consumo Cefazolina 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI. ....                                         | 45 |
| <b>Figura 17.</b> Serie de tiempo consumo Cefepima 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI. ....                                      | 45 |
| <b>Figura 18.</b> Serie de tiempo consumo Cefepima 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI. ....                                           | 46 |
| <b>Figura 19.</b> Serie de tiempo consumo Ceftriaxona 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI. ....                                   | 46 |
| <b>Figura 20.</b> Serie de tiempo consumo Ceftriaxona 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI. ....                                        | 47 |
| <b>Figura 21.</b> Serie de tiempo consumo Gentamicina 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI. ....                                   | 47 |



|                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 22.</b> Serie de tiempo consumo Gentamicina 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.....                                           | 48 |
| <b>Figura 23.</b> Serie de tiempo consumo Meropenem 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.....                                        | 48 |
| <b>Figura 24.</b> Serie de tiempo consumo Meropenem 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.....                                             | 49 |
| <b>Figura 25.</b> Serie de tiempo consumo Piperacilina + Tazobactam 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.....                        | 49 |
| <b>Figura 26.</b> Serie de tiempo consumo Piperacilina + Tazobactam 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.....                             | 50 |
| <b>Figura 27.</b> Serie de tiempo consumo Meropenem 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI + no UCI.....                                  | 51 |
| <b>Figura 28.</b> Serie de tiempo consumo Meropenem 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI + no UCI.....                                       | 52 |
| <b>Figura 29.</b> Serie de tiempo consumo Piperacilina + Tazobactam 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI + no UCI.....                  | 52 |
| <b>Figura 30.</b> Serie de tiempo consumo Piperacilina + Tazobactam 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI + no UCI.....                       | 53 |
| <b>Figura 31.</b> Serie de tiempo aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI.....          | 55 |
| <b>Figura 32.</b> Serie de tiempo aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI.....               | 55 |
| <b>Figura 33.</b> Serie de tiempo aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.....       | 56 |
| <b>Figura 34.</b> Serie de tiempo aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.....            | 56 |
| <b>Figura 35.</b> Serie de tiempo aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI + no UCI..... | 57 |
| <b>Figura 36.</b> Serie de tiempo aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI + no UCI.....      | 57 |
| <b>Figura 37.</b> Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Ampicilina + sulbactam en DDD.....                  | 59 |
| <b>Figura 38.</b> Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Cefazolina en DDD.....                              | 60 |
| <b>Figura 39.</b> Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Meropenem en DDD.....                               | 60 |
| <b>Figura 40.</b> Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Piperacilina + tazobactam en DDD.....               | 61 |
| <b>Figura 41.</b> Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Amikacina en DDD.....                               | 62 |
| <b>Figura 42.</b> Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Ampicilina + sulbactam en DDD.....                  | 63 |
| <b>Figura 43.</b> Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Cefazolina en DDD.....                              | 63 |
| <b>Figura 44.</b> Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Cefepima en DDD.....                                | 64 |

|                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 45.</b> Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Ceftriaxona en DDD .....              | 64 |
| <b>Figura 46.</b> Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Gentamicina en DDD .....              | 65 |
| <b>Figura 47.</b> Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Meropenem en DDD .....                | 65 |
| <b>Figura 48.</b> Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Piperacilina + tazobactam en DDD..... | 66 |
| <b>Figura 49.</b> Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Meropenem en DDD .....                | 67 |
| <b>Figura 50.</b> Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Piperacilina + tazobactam en DDD..... | 68 |

**Introducción:** Las bacterias resistentes a antibióticos se han convertido en un problema de salud pública de ámbito mundial. **Objetivo:** Caracterizar la relación entre el consumo de antibióticos y la posterior aparición de bacterias con resistencia de tipo betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en una institución prestadora de salud (IPS) de alta complejidad en Bogotá. **Métodos:** Se midió el consumo de antibióticos en dosis diarias definidas (DDD) y la resistencia bacteriana retrospectivamente durante 5 años (2011-2015). Se realizó análisis del comportamiento en el tiempo de los fenómenos por medio de un modelamiento de series de tiempo univariado y luego, por medio del modelo vectorial autoregresivo (VAR) se determinó la relación entre el consumo de antibióticos y la aparición de bacterias con resistencia de tipo BLEE. **Resultados:** Los resultados de la investigación muestran la tendencia del consumo de antibióticos y la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y las camas de hospitalización (No UCI) durante los últimos cinco años, así como asociaciones temporales entre el consumo de antibióticos y microorganismos blanco-terapéuticos de los mismos con resistencia tipo BLEE. **Conclusiones:** Este estudio a través de la técnica de series de tiempo logró detallar de forma cualitativa y cuantitativa la asociación entre el consumo de antibióticos y la aparición de bacterias con resistencia tipo BLEE, lo cual sirve para crear políticas de uso racional de antibióticos, y, por consiguiente, mitigar el fenómeno de aparición de microorganismos multirresistentes; adicional a esto, permitió por primera vez en dicha institución de salud, prever el consumo de antibióticos durante las siguientes semanas y hasta meses dado que el comportamiento del consumo tuvo tendencia estacional.

**Palabras clave:** Farmacorresistencia Microbiana, antibióticos y series de tiempo.

## **Abstract**

**Introduction:** Bacteria resistant to antibiotics have become a public health problem worldwide. **Objective:** To characterize the relationship between the consumption of antibiotics and the later appearance of bacteria with extended-spectrum beta-lactamase-type resistance (ESBL) in a high-complexity health care institution in Bogotá. **Methods:** Antibiotic consumption (defined daily dose) and bacterial resistance were measured retrospectively for 5 years (2011-2015). An analysis of the temporal behavior of the phenomena was carried out through a modeling of univariate time series and then, through the autoregressive vector model (VAR), the relationship between the consumption of antibiotics and the appearance of bacteria with BLEE type resistance. **Results:** the results of the research show the tendency of the consumption of antibiotics and the appearance of bacterial resistance type ESBL in the intensive care unit and hospital beds during the last five years, as well as the associations between the consumption of antibiotics and microorganisms with type of resistance BLEE. **Conclusions:** this study, through the technique of time series, qualitatively and quantitatively describes the association between the consumption of antibiotics and the appearance of bacteria with ESBL type resistance, which serves to create policies for the rational use of antibiotics and, therefore, both, to mitigate the phenomenon of the appearance of multiresistant microorganisms. In addition to this, it allowed for the first time in the health institution, to foresee the consumption of antibiotics during the next weeks and even months

**Key words:** Microbial drug resistance, antibiotics and time series

## **Introducción**

La resistencia a los antimicrobianos es una amenaza para la salud pública mundial y requiere medidas de todos los sectores del gobierno y de la sociedad (Resistencia a los antimicrobianos, 2016). Este fenómeno es natural, pero el uso inadecuado de antibióticos en los seres humanos y en los animales está acelerando dicho proceso. La prolongación de la enfermedad, la necesidad de más pruebas de laboratorio y medicamentos de mayor costo, aumentan económicamente la atención asistencial a pacientes con infecciones de microorganismos resistentes en comparación con el de los pacientes con infecciones no resistentes (Organización Mundial de la Salud, 2015). Se calcula que el costo anual en Estados Unidos por la resistencia a antibióticos está entre 100 millones y 30 mil millones de dólares (Sussmann O., 2002).

La administración inadecuada de antibióticos a pacientes con determinadas patologías es considerada por la OMS como el determinante de mayor impacto en la aparición de bacterias resistentes a los medicamentos. La evaluación de esta relación (consumo y resistencia) es primordial en la implementación de estrategias que permitan la contención de la aparición de los microorganismos resistentes (Organization, 2014).

Este trabajo tiene como objetivo caracterizar la relación temporal entre el consumo de antibióticos y la aparición de bacterias con resistencia de tipo betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en un hospital de alta complejidad en Bogotá.

Las series de tiempo son técnicas estadísticas que permiten modelar y predecir el comportamiento de variables a través del tiempo, tanto en análisis univariado como multivariado (Alvaro, 2010). A través de esta técnica se logra detallar de forma cualitativa y cuantitativa la asociación entre el consumo de antibióticos y la aparición de bacterias con resistencia tipo BLEE, lo cual sirve para crear políticas de uso racional de antibióticos, y mitigar la aparición de microorganismos multirresistentes.

## 1. Marco teórico

### 1.1. Resistencia bacteriana

La resistencia a los medicamentos antimicrobianos es un fenómeno emergente que amenaza la salud pública mundial (Organización Mundial de la Salud, 2001), se presenta en mayor proporción en los hospitales, aunque no es ajeno a infecciones adquiridas en la comunidad.

La resistencia no es un fenómeno nuevo, al principio se observó como una curiosidad científica, pero con el tiempo se convirtió en una amenaza para los desenlaces de los pacientes con tratamientos antimicrobianos. Para las décadas de 1950 y 1960 se desarrollaron nuevas moléculas de antibióticos y para 1970 y 1980 se realizaron modificaciones en la estructura química de las moléculas existentes que hicieron pensar que el fenómeno era controlable y que siempre se podía salir por delante del agente patológico (Organización Mundial de la Salud, 2001). En la actualidad es evidente que dicha creencia no era tan cierta, debido a que la velocidad de desarrollo de nuevas moléculas está muy por debajo de la velocidad con que las bacterias crean nuevos mecanismos de resistencia.

El informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) titulado: *Antimicrobial resistance: global report on surveillance* (Organization, 2014), el primero mundial acerca de la resistencia a los antimicrobianos, y en particular a los antibióticos, revela que esta grave amenaza ha dejado de ser una previsión para el futuro, y es una realidad en todas las regiones del mundo que puede afectar a cualquier persona de cualquier edad. Entre los hallazgos del informe cabe mencionar que la resistencia a los antibióticos carbapenémicos, último recurso terapéutico para

las infecciones potencialmente mortales por *Klebsiella pneumoniae* se ha extendido por el mundo (esta bacteria es causante de una gran cantidad de infecciones asociadas a la atención en salud, con mayor frecuencia en las unidades de cuidado intensivo), adicionalmente, se evidencia que la resistencia a las fluoroquinolonas, una de las familias de antibióticos más utilizadas en el tratamiento de infecciones urinarias por *Escherichia coli*, que en los ochenta era prácticamente inexistente, hoy en diversos países del mundo, este tratamiento es ineficaz para más de la mitad de los pacientes (Organization, 2014).

La aparición y diseminación de bacterias resistentes a medicamentos es ocasionada por múltiples factores que incluyen la mutación de genes de resistencia que aumentan su espectro de actividad, el intercambio de información genética entre los microorganismos, el desarrollo de condiciones ambientales en los hospitales y la comunidad (presión selectiva de antibióticos) (Geancarlo, 2009), la gravedad de las enfermedades, el manejo de los pacientes en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), la colonización previa por microorganismos con resistencias múltiples, los procedimientos invasivos con dispositivos como cateterización y diálisis (CRISTINA, ROMMEL, & ANDRÉS, 2007), y otros factores que facilitan la diseminación de los microorganismos resistentes y la incapacidad de algunas pruebas de laboratorio para detectar perfiles nuevos de resistencia.

Durante los últimos años el uso indiscriminado de antibióticos ha ocasionado que las bacterias dotadas de múltiples mecanismos (bioquímicos, genéticos-moleculares y celulares) desarrollen estrategias inherentes y adquiridas que les permiten evadir con efectividad el mecanismo de acción de los medicamentos. Se calcula que más del 50% de las prescripciones médicas de antibióticos en los hospitales se ordenan sin pruebas claras de infección o sin una indicación médica



adecuada (Linares & J, 2004). Para algunos diagnósticos, se formulan antibióticos de amplio espectro de tercera o cuarta generación sin realizar previamente un antibiograma que permita estimar a cuál medicamento es sensible el microorganismo que está causando la patología; en varios casos, es necesario “desescalar” el tratamiento, lo cual indica que la formulación empírica inicial del antibiótico realizó presión selectiva sobre la flora del paciente, así como sobre el ecosistema sobre el que éste pertenece; esta presión aumenta la posibilidad de desencadenar una resistencia bacteriana.

En la ecología bacteriana se encuentran géneros con resistencia innata a antibióticos específicos (K, 1999), pero también como resultado de mutaciones en los cromosomas o por intercambio de material genético mediante el transporte de genes de resistencia a través de varios mecanismos como: transducción, conjugación, transformación y transposición (Prescott, Harley, & Klein, 2004) (Levy, 2004) (SB., 1998).

El mecanismo de resistencia adquirida por bacterias de tipo Gram-negativas es la modificación enzimática o destrucción del antibiótico (Kfoury & GF, 2003), dicho mecanismo es utilizado contra medicamentos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos). El ejemplo más representativo son las betalactamasas, enzimas que inactivan el medicamento al hidrolizar el anillo betalactámico de la molécula (Thomson & Smith, 2000).

La resistencia surge de mecanismos naturales o alteraciones en los genes cromosómicos, o de la adquisición de elementos genéticos extracromosomales (plásmidos o transposones) que portan los genes de resistencia (Iruka, Ramanan, Zulgar, & Adriano, 2005).

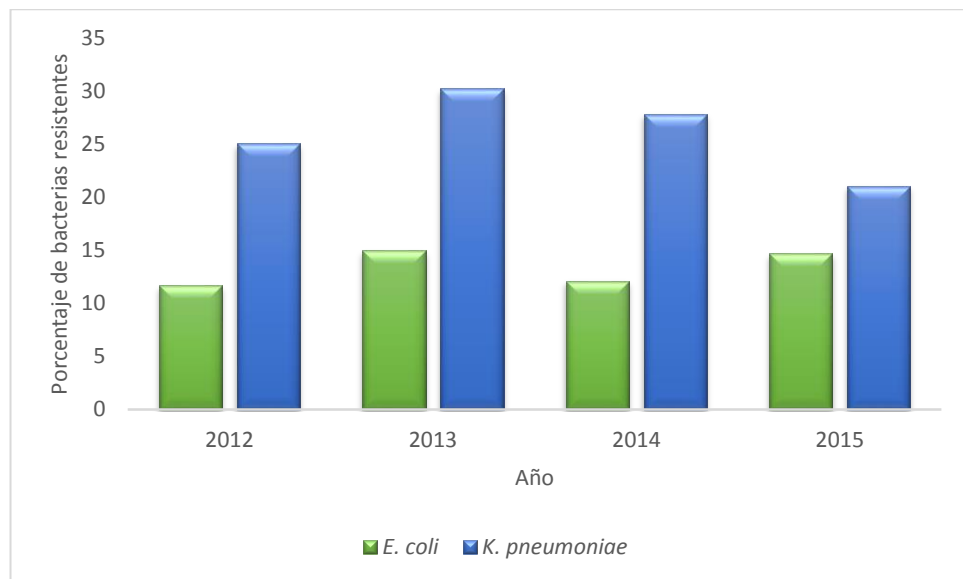
El desarrollo de los medicamentos para tratar infecciones de tipo bacteriano ha procurado estar por delante de la evolución en cuanto a los mecanismos de resistencia de los microorganismos. Es por ello que contiguo a la aparición de resistencias de tipo betalactamasa, surgieron las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, pero con el uso amplio de estos antibióticos, las bacterias desarrollaron un mecanismo para destruir el medicamento: las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (Paterson & Bonomo, 2005). A fin de contrarrestar este mecanismo de resistencia se produjeron los antibióticos de tipo carbapenémicos que son capaces de evitar las BLEE, pero una vez que se generalizó su uso, las bacterias adquirieron un nuevo mecanismo de resistencia, las carbapenemasas que hidrolizan a los carbapenémicos (Kapil A, 2005). En regiones de América del Sur se describe con frecuencia la aparición de bacterias con resistencia de tipo carbapenemasa, lo cual causa preocupación en la región (Winokur PL, 2001).

En Colombia, Villegas y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico en el cual se identificó la prevalencia y susceptibilidad a antibióticos en aislados de *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de BLEE. Los resultados mostraron una prevalencia de 34,8% de *K. pneumoniae* en unidades de cuidados intensivos; también se encontraron bacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación o aztreonam, así como resistencia asociada con aminoglicósidos, ciprofloxacina y Piperacilina/tazobactam (Villegas MV, 2004).

El Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO) a través de los boletines epidemiológicos emitidos anualmente, proporciona la información necesaria para caracterizar el comportamiento de las resistencias de tipo BLEE en las instituciones hospitalarias de la ciudad, diferenciando las unidades de

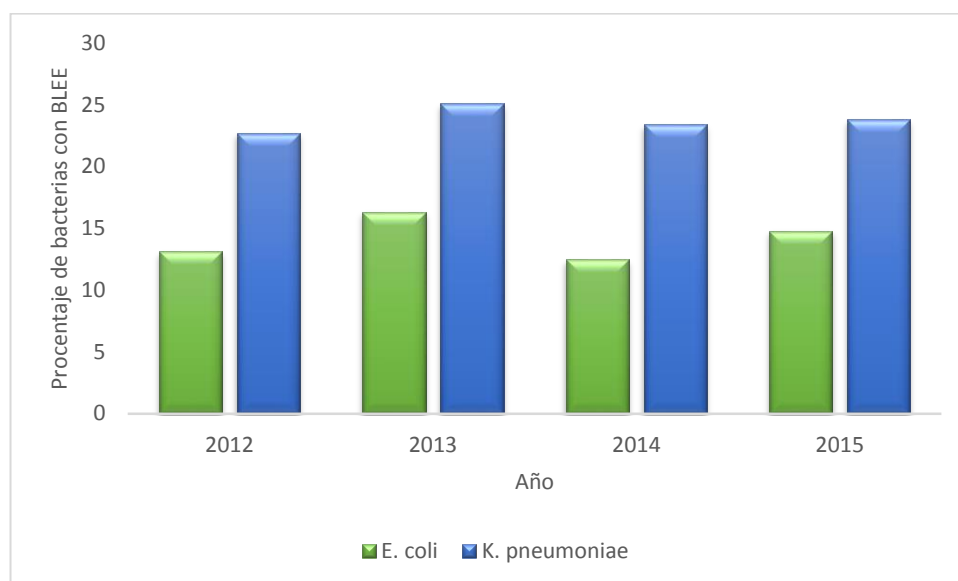
cuidado intensivo de las áreas de hospitalización. A continuación, se muestra de forma gráfica la compilación de los informes entre los años 2012 y 2015.

**Figura 1.** *Perfil de resistencia para las bacterias Gram-negativas E. coli y K. pneumoniae en Bogotá, Colombia 2012-2015 en no UCI.*



Información obtenida de los boletines epidemiológicos GREBO (Leal, “La carbapenemasa NDM ya está en Colombia. Es la llegada de las “superbacterias” ?, 2013) (Leal, Mayo 5 Día Mundial de lavado de manos dedicado a la contención de la resistencia bacteriana, 2014) (Leal, Infecciones micóticas en nuestros hospitales, 2015) (Leal, Co-producciones de carbapenemasas un fenómeno en aumento y de difícil detección en el laboratorio de microbiología con pruebas fenotípicas , 2016)

**Figura 2.** Perfil de resistencia para las bacterias gram-negativas *E. coli* y *K. pneumoniae* en Bogotá, Colombia 2012-2015 en UCI.



Información obtenida de los boletines epidemiológicos GREBO (Leal, “La carbapenemasa NDM ya está en Colombia. Es la llegada de las “superbacterias” ?, 2013) (Leal, Mayo 5 Día Mundial de lavado de manos dedicado a la contención de la resistencia bacteriana, 2014) (Leal, Infecciones micóticas en nuestros hospitales, 2015) (Leal, Co-producciones de carbapenemasas un fenómeno en aumento y de difícil detección en el laboratorio de microbiología con pruebas fenotípicas , 2016)

### 1.2. Series de tiempo

La expresión serie de tiempo se utiliza para definir una secuencia de datos empíricos ordenados en función de intervalos de tiempo iguales (García, 2010), cuyo objetivo principal es ajustar modelos matemáticos a una serie, con el propósito de describir sus características, estudiar los posibles factores que influyen sobre el comportamiento y predecir el mismo en el futuro a través de la evolución histórica de sus valores (D.L. Monnet, 2001). En este sentido, el comportamiento en el tiempo de la aparición de resistencias bacterianas y el consumo de antibióticos, constituyen modelos que pueden ser estudiados mediante análisis de series de tiempo.

Históricamente las series de tiempo se han utilizado en economía y meteorología principalmente; esto con el fin de predecir comportamientos en el futuro de fenómenos que en muchos casos presentan un componente de variación estacional, pero desde hace algunos años, se ha puesto en evidencia su funcionalidad en el campo de la salud, teniendo un mayor auge en la epidemiología (Geancarlo, 2009), que busca encontrar una relación entre la incidencia de una patología y los factores asociados a la misma.

En la estadística de las series de tiempo encontramos diferentes modelos propuestos, entre los cuales se destaca por la precisión de sus resultados, relativa sencillez y porque se encuentra implementado en diferentes paquetes estadísticos, el Modelo Autoregresivo Integrado de Media Móvil (ARIMA). Este modelo introducido en 1970 por Box y Jenkins (George Box, 2015), se ha utilizado de forma amplia en diferentes estudios, como por ejemplo el estudio realizado por Martínez-Schell y Zaidi en 1989, en el que caracterizaron a través de un modelo ARIMA el comportamiento de los accidentes de tránsito mortales en los Estados Unidos, poniendo de manifiesto la velocidad de los automóviles como factor de riesgo, con lo cual se logró medidas de intervención como el límite de velocidad lo cual permitió reducir los accidentes de tránsito mortales (Martinez-Schnell, 1989).

Cuando se desea analizar el comportamiento en el tiempo de un fenómeno influenciado por otro fenómeno, es conveniente utilizar el modelo vectorial autoregresivo (VAR), el VAR se utiliza cuando queremos caracterizar las interacciones simultáneas entre un grupo de variables. Un VAR es un modelo de ecuaciones simultáneas formado por un sistema de ecuaciones de forma reducida sin restringir. El modelo VAR es muy útil cuando existe evidencia de simultaneidad entre un grupo de variables, y que sus relaciones se transmiten a lo largo de un determinado

número de periodos (Novales, 2011), como, por ejemplo: el consumo de antibióticos en un tiempo y espacio específico, así como la aparición de resistencias bacterianas también en un tiempo y espacio específico.

## **2. Descripción del problema**

La diseminación de los microorganismos resistentes a antimicrobianos es un fenómeno creciente y complejo. Los estudios que se realizan para la comprensión, caracterización y posterior control del fenómeno se han convertido en una prioridad para todas las entidades sanitarias de ámbito privado o estatal. La OMS ha declarado al fenómeno como una emergencia de carácter mundial que afecta a cualquier persona, sin discriminar su condición social, económica o cultural (Organización Mundial de la Salud, 2001).

Entre las principales causas para la aparición de bacterias resistentes a antimicrobianos se encuentra la formulación inadecuada de medicamentos por los profesionales de la salud, el consumo de medicamentos por la comunidad sin ser prescritos por un médico tratante, el uso de antibióticos en animales para el consumo humano, la inoportunidad en las pruebas diagnósticas, entre otras (María Eugenia Pinto, 2012). Actualmente, se tienen diferentes programas que miden la incidencia de bacterias resistentes, dichos programas crean estrategias para el control del fenómeno; sin embargo, no se ha logrado una medida cuantitativa del efecto del consumo de antibióticos sobre la aparición de resistencias bacterianas.

Las series de tiempo son modelos estadísticos que permiten predecir el comportamiento de un fenómeno a través del tiempo (Borja, 2000), y que al utilizar el modelo vectorial autoregresivo (VAR) pueden inferir sobre el comportamiento en el tiempo de un fenómeno influenciado por otro fenómeno (Novales, 2011), es así como este método poco utilizado en las ciencias de la salud podría llegar a resolver el cuestionamiento: ¿Existe relación temporal entre el fenómeno de aparición de resistencia bacteriana y el consumo previo de antibióticos de forma intrahospitalaria?

### 3. Justificación

Las bacterias resistentes a antimicrobianos son un fenómeno creciente de gran impacto en los ámbitos hospitalarios, causantes de un porcentaje elevado de muertes en pacientes con infecciones y sobre costos en los sistemas de salud. Existen múltiples factores relacionados con la aparición de bacterias resistentes; el consumo de antibióticos es probablemente la principal variable que determina la prevalencia de la resistencia (R. Wenzel, 1999) (Y. Wenzel, 2000). Generalmente se asume que existe una relación cuantitativa entre la administración de antimicrobianos y la tasa de resistencia, aunque no se ha logrado dilucidar dicha hipótesis.

La relación entre la administración de antibióticos y la aparición de bacterias resistentes a dichos medicamentos presenta diferentes componentes que obliga a que su evaluación se realice abarcando diferentes puntos críticos en el análisis, lo que llevará a un mejor entendimiento del fenómeno.

En primer lugar, se debe considerar la ecología bacteriana, tal como lo describe McGowan (McGowan, 1998). Las poblaciones de bacterias funcionan como una gran ecología, lo que hace que cualquier intervención que se realice en un microorganismo o una unidad formadora de colonia, afecta a toda la ecología bacteriana, esto se traduce en que una gran presión con antimicrobianos que se ve reflejado en la aparición de bacterias resistentes sin que las bacterias hubiesen sido el foco del tratamiento, esto hace que la relación deba ser explorada tanto a nivel individual como agregado (ecológico).

En segundo lugar, se debe tener en cuenta que los estudios que se han realizado generalmente toman conglomerados en intervalos grandes (años) (Gerding, 1991), estos periodos tan extensos no permiten observar los cambios mínimos



ocasionados por el consumo de antibióticos y no contemplan el tiempo entre la administración de antibióticos y la aparición de bacterias resistentes (Jenkins, 1970), por consiguiente, no permiten predecir el tiempo entre el consumo de antibióticos y la aparición de bacterias resistentes.

Este trabajo de investigación utilizará la información de los sistemas de vigilancia de una clínica de alta complejidad, con el fin de evaluar la relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana a nivel agregado, dicha relación no ha sido descrita en el mundo ni analizada en Colombia, lo que permitirá un avance entre el uso racional de antimicrobianos y la prevención de la aparición de resistencias bacterianas.

Se realizará un análisis de series de tiempo sobre la información recolectada, siendo éste el método para la aproximación a esta asociación a nivel local ecológico.

## **4. Objetivos**

### *4.1. Objetivo general*

Caracterizar la relación temporal entre la resistencia bacteriana y el consumo previo de antibióticos entre 2011 y 2015 en una clínica de alta complejidad de atención en Bogotá, Colombia

### *4.2. Objetivos específicos*

- Identificar el patrón de variación temporal del consumo de antibióticos entre 2011 y 2015 en una clínica de alta complejidad de atención en Bogotá, Colombia
- Identificar el patrón de variación temporal de la resistencia bacteriana entre 2011 y 2015 en una clínica de alta complejidad de atención en Bogotá, Colombia
- Predecir el consumo de antibióticos y la ocurrencia de resistencia bacteriana para el primer semestre del 2016.

## 5. Metodología

### 5.1. Tipo de estudio

Estudio ecológico por series de tiempo, retrospectivo y analítico para estimar la relación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias bacterianas entre 2011 y 2015, en una clínica de alta complejidad de atención en Bogotá, Colombia.

### 5.2. Población

Se tomó como población los antibióticos parenterales administrados a pacientes hospitalizados en los servicios de UCI y no UCI, y las bacterias Gram-negativas que presentaron mecanismos de resistencia de tipo betalactamasa de espectro extendido (BLEE), entre 2011 y 2015.

#### 5.2.1. Criterios de inclusión

Para esta investigación se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Consumo de antibióticos parenterales para infecciones contra bacterias de tipo Gram-negativas.
- Casos de pacientes con bacterias gram-negativas con resistencia de tipo betalactamasa de espectro extendido.

#### 5.2.2. Criterios de exclusión

:

- Ausencia de datos en los registros de dispensación o en las notas de enfermería para la administración de los antibióticos durante periodos mayores a 2 semanas.

### *5.3. Variables*

Para llevar a cabo la investigación se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

#### *5.3.1. Resistencia bacteriana*

La definición de resistencia bacteriana fue tomada del sistema automatizado del laboratorio de microbiología de la institución, sistema MicroScan (Dabe Behring, Sacramento; Estados Unidos). Se definió como bacterias resistentes a todas las bacterias que presentaron una concentración inhibitoria mínima (CIM) mayor a la establecida como punto de corte para el microorganismo y el antibiótico a evaluar propuesto por el Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos para el 2010 con las correspondientes modificaciones realizadas por año hasta el 2014 (MicroScan, 2010-2014).

Los datos se obtuvieron de los registros del laboratorio.

#### *5.3.2. Antibióticos administrados*

Antibióticos: se utilizaron los antibióticos parenterales descritos en el plan de manejo de la clínica para pacientes con infecciones ocasionadas por bacterias Gram-negativas que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión descritos.

Se obtuvo la información (antibióticos administrados) requerida para el análisis de las series de tiempo tanto para la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) como para las diferentes áreas de hospitalización (No UCI) y el global de la clínica

(UCI + no UCI) entre 2011 y 2015 de los registros de dispensación del servicio farmacéutico. Esta información se validó con las historias clínicas de cada uno de los pacientes y/o con las notas de enfermería, de esta forma se garantizó que los medicamentos dispensados hubiesen sido administrados a los pacientes.

Al tener los datos validados, se procedió a convertir dichos datos en Dosis Diarias Definidas (DDD), esto con el fin de estandarizar la información. Inicialmente se realizó la conversión para cada día, es decir se tomó como mínima unidad medida un día, luego estos datos fueron agrupados en semanas epidemiológicas, unidad que se utilizó para obtener las series de tiempo. Este procedimiento se realizó para cada una de las áreas evaluadas (UCI, No UCI y UCI mas No UCI) y para cada uno de los medicamentos administrados en dichas áreas.

Dosis Diaria Definida (DDD): la Organización Mundial de la Salud (OMS), define la DDD como el promedio de la dosis de mantenimiento asumida por día, para un fármaco usado para su principal indicación en adultos (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2016).

### *5.3.3. Tiempo*

El intervalo para realizar el análisis de las series de tiempo comprendió el periodo entre 2011 y 2015, y la unidad de análisis temporal fue una semana epidemiológica. Se utilizaron semanas epidemiológicas con el fin de que los periodos anuales tuvieran exactamente la misma cantidad de unidades temporales.

### *5.4. Fuentes de información y procedimiento.*

Los procedimientos de la investigación tuvieron como finalidad dar cumplimiento a los objetivos definidos previamente, estos se realizaron en dos partes:

- Recolección de la información.
- Validación de la información recolectada.

#### *5.4.1. Recolección de la información*

##### *5.4.1.1. Consumo de antibióticos*

Para la recolección de la información de los antibióticos administrados a los pacientes se realizó el siguiente proceso:

- Se solicitaron al área de tecnología e informática de la clínica los registros de dispensación comprendidos entre 2011 y 2015 tanto para la unidad de cuidados intensivos, como para las demás áreas de hospitalización de la clínica.
- Las bases de datos fueron entregadas en formato Excel. Los registros de las bases fueron depurados con el fin de obtener únicamente la información referente a los antibióticos de interés para el estudio.

##### *5.4.1.2. Resistencias bacterianas*

Las bases de datos de las bacterias resistentes fueron solicitadas al área de laboratorio clínico y, posterior a la entrega, se depuraron los registros de bacterias de tipo Gram-negativas de interés para el estudio.

#### *5.4.2. Validación de la información recolectada*

##### *5.4.2.1. Consumo de antibióticos*

Para realizar la validación de la información se tomó el registro de dispensación de cada medicamento por cada paciente y se confrontó con la historia clínica o con las notas de enfermería, esto con el fin de verificar que los antibióticos

dispensados realmente fueron administrados a los pacientes, en caso tal de que los medicamentos no hubiesen sido administrados, se procedió a eliminar dichos registros de las bases de datos.

#### *5.4.2.2. Resistencias bacterianas*

La información fue validada con los estándares del sistema automatizado del laboratorio de microbiología de la institución, sistema MicroScan (Dabe Behring, Sacramento; Estados Unidos), en donde se tomó año por año los registros de CMI y se comparó con los estándares anteriormente mencionados, esto con el fin de garantizar que las bacterias que estaban consideradas con resistencia de tipo BLEE efectivamente fuesen resistentes y las que no estaban consideradas como resistentes, realmente no lo fueran.

#### *5.5. Análisis de la información*

El análisis de la información se dividió de la siguiente forma:

- Análisis descriptivo para el comportamiento en el tiempo tanto para el consumo de antibióticos como para la aparición de resistencias bacterianas.
- Análisis y proyección de series de tiempo, modelo univariado (ARIMA).
- Evaluación de la relación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias bacterias de tipo BLEE.

### 5.5.1. *Análisis descriptivo*

Para el análisis de la información de las resistencias bacterianas se tomó como referencia únicamente el primer aislamiento del mismo organismo por cada paciente, esto atendiendo recomendaciones internacionales (De Kraker, 2013).

El análisis descriptivo de la información recolectada, tanto para el consumo de antibióticos, como para la aparición de resistencias bacterianas, se realizó a través del programa “*RStudio*” versión 1.0.136, con el cual se proyectó el comportamiento en el tiempo para cada una de las variables evaluadas (mirar anexos), posteriormente, se realizó la descomposición de cada una de las gráficas, en donde se pudo observar la estacionalidad, el efecto aleatorio y la tendencia, parámetros necesarios para utilizar el método ARIMA (Juhee Park, 2017).

### 5.5.2. *Análisis y proyección de series de tiempo, modelo univariado (ARIMA)*

Se proyectó una serie de tiempo para cada uno de los antibióticos evaluados y para la aparición de resistencias bacterianas, esto se hizo tanto para UCI como para No UCI. Cada una de las series contenía 260 periodos (52 semanas epidemiológicas por año). Se realizaron series de tiempo tanto para el consumo de antibióticos como para la aparición de resistencias bacterianas en donde se sumaron las áreas UCI y No UCI esto con el fin de evidenciar el comportamiento de la clínica y con las áreas por separado.

En total se realizaron 17 series de tiempo para las áreas evaluadas, 14 corresponden a consumo de antibióticos y tres a aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE.



Se proyectó el comportamiento de las series de tiempo para el primer semestre de 2016 y a este se le definieron los intervalos de confianza, con el fin de establecer entre qué valores se podrían mover las estimaciones. Para cada una de dichas proyecciones se realizó una gráfica tomando el periodo desde 2015 hasta 2016 primer semestre, esto con el fin de tener de forma detallada la proyección del comportamiento durante el primer periodo de 2016

Para realizar las series de tiempo se siguieron los siguientes pasos:

- Verificación observacional de la serie: con esta inspección visual se pudo ver la tendencia y el componente estacional de las series de tiempo.
- Se evaluaron las funciones de autocorrelación (ACF) y autocorrelación parcial (PACF), con el fin de verificar que los valores que tomaban las variables no eran independientes entre sí, sino que un valor determinado dependía de los valores anteriores (Villavicencio, 2011).
- Se seleccionó el modelo que mejor se ajustara a cada una de las series de tiempo; para la consecución se tuvo en cuenta los componentes AR y MA.
- Se realizó una diferenciación a todos los modelos ARMA obteniéndose modelos ARIMA, esto con el fin de garantizar que las series de tiempo fueran estacionarias en media y varianza (Universidad Autónoma de Madrid, 2004).
- Para realizar el diagnóstico del modelo se hicieron las siguientes pruebas:

- Evaluación de los parámetros a través de la significancia estadística.
- Evaluación de los residuos.
- Criterio de parsimonia
- Criterio Akaike
- Prueba de Ljung-Box

#### *5.5.3. Evaluación de la relación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias bacterias de tipo BLEE*

Para realizar el análisis de la relación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias bacterias de tipo BLEE, se utilizó el modelo VAR, el cual permite predecir si un fenómeno está influenciado por otro fenómeno dando como resultado la magnitud de la influencia y el espacio en el tiempo de la misma. Para esta investigación, lo que se buscó con el uso del modelo VAR fue identificar como la variación sobre el promedio del consumo de antibióticos en DDD, ocasionaba la aparición de bacterias con resistencia de tipo BLEE y el tiempo en que se demoraban en aparecer dichas resistencias.

## **6. Consideraciones éticas**

Para alcanzar los objetivos de este proyecto se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva, no se realizó intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales sobre pacientes. Se analizaron datos de las bases de registro del laboratorio, del servicio farmacéutico y de las notas de enfermería con relación a la administración de los medicamentos, por consiguiente, se trata de una investigación sin riesgo para los pacientes según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud hoy Ministerio de Salud y Protección Social que respeta totalmente las disposiciones del artículo 8 de la misma.

El proyecto contó con el aval de la gerencia de la clínica para el manejo de la información de dispensación y administración de medicamentos y con el aval del departamento de epidemiología para el manejo de la información con respecto a las resistencias bacterianas.

Para garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes se convirtieron los documentos de identidad de cada uno ellos, en números enteros consecutivos, tanto para los registros de los laboratorios clínicos, como para la verificación de la administración de los medicamentos dispensados por el servicio farmacéutico.

## 7. Resultados

### *7.1. Series de tiempo consumo de antibióticos*

Modelamiento univariado con series de tiempo para el consumo de antibióticos:

En las series de tiempo que se encuentran a continuación se observa el comportamiento en el tiempo del consumo de antibióticos en las áreas evaluadas UCI, No UCI y UCI + no UCI, todas las series de tiempo que se plantearon cumplieron con el criterio de ser estacionarias (presentaron significancia estadística).

Se escogieron los modelos ARIMA con menor valor en el criterio de información de Akaike, con lo cual se garantizó que el modelo seleccionado fuese el que provee el mejor balance entre el ajuste a los datos y la parsimonia en el número de parámetros (Michael Snipes, 2014). Se realizó la prueba de Ljung-Box, con la cual se verificó que una vez ajustados los modelos ARIMA los residuos de cada una de las series de tiempo presentaran autocorrelaciones pequeñas, es decir, que los modelos no indicaran una falta significativa de ajuste (U.S. Department of Commerce, 2012).

Después de ajustar los modelos ARIMA, para todos los casos se pudo predecir el comportamiento en el tiempo para el primer semestre de 2016, y se establecieron los correspondientes intervalos de confianza

#### *7.1.1. UCI:*

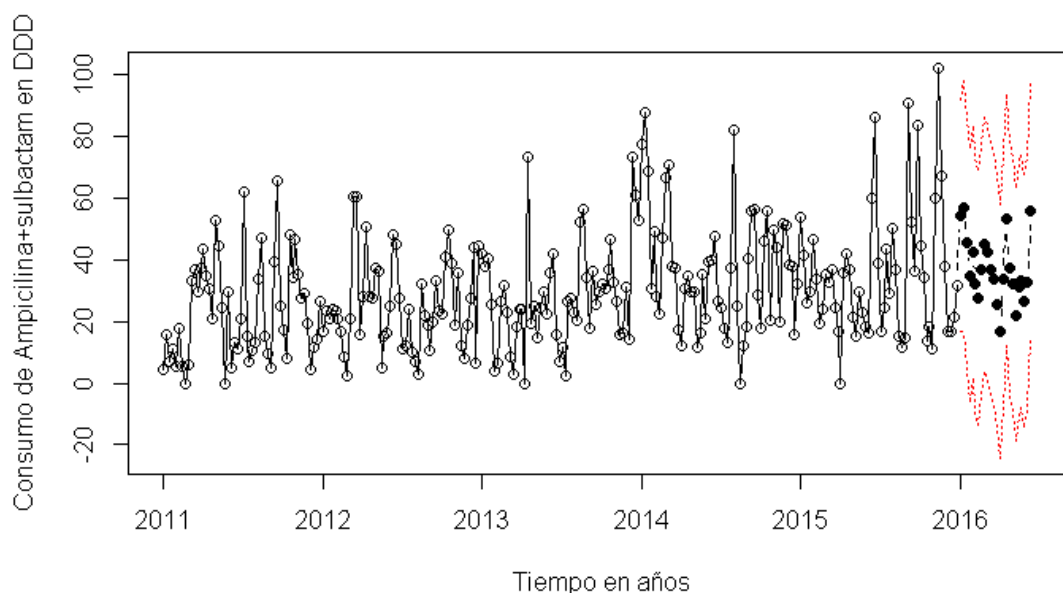
En la tabla 1 se relacionan las pruebas previamente descritas (numeral 7.1.), que se realizaron a los diferentes modelos evaluados de las series de tiempo y sus correspondientes resultados:

**Tabla 1.** Modelo de series de tiempo para el consumo de antibióticos entre 2011 y 2015 en UCI

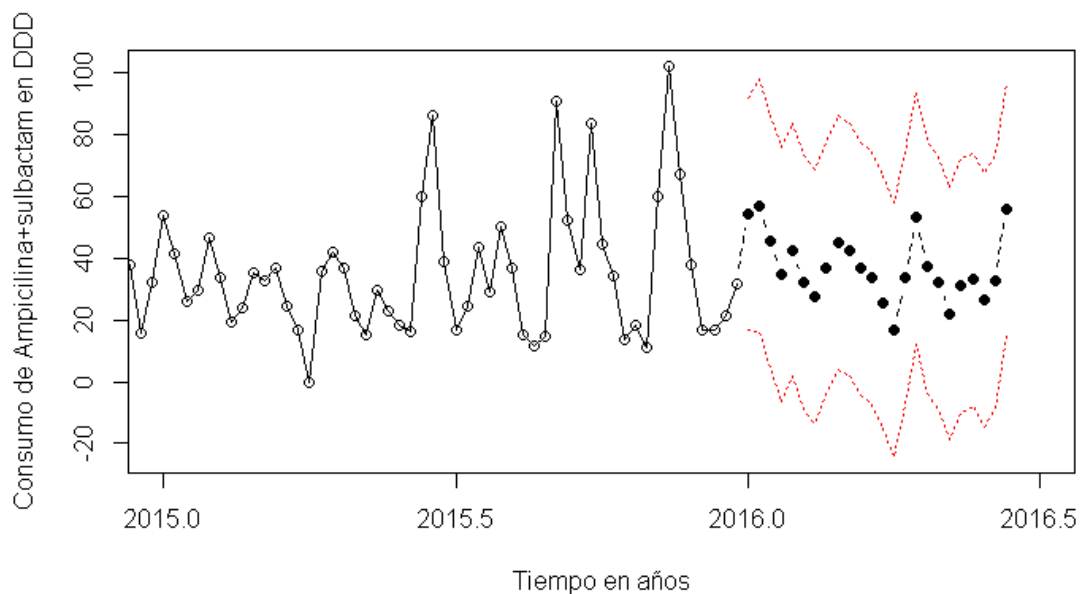
| Prueba             | Ampicilina +<br>sulbactam                | Cefazolina                               | Meropenem                                | Piperacilina +<br>tazobactam             |
|--------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| Dickey Fuller (DF) | -5,249                                   | -5,075                                   | -4,057                                   | -4,049                                   |
| DF p-valor         | 0,01                                     | 0,01                                     | <0,01                                    | < 0,01                                   |
| Auto.arima         | ARIMA (0.1.2)<br>x (2.1.2) <sub>52</sub> | ARIMA (0.1.4)<br>x (3.1.0) <sub>52</sub> | ARIMA (2.1.1)<br>x (3.1.3) <sub>52</sub> | ARIMA (0.1.2)<br>x (0.1.2) <sub>52</sub> |
| Criterio Akaike    | 1.844                                    | 1.143                                    | 1.189                                    | 1.459                                    |
| Ljung-Box          | 0,649                                    | 0,338                                    | 0,836                                    | 0,370                                    |

Entre la figura 3 y la figura 10 se pueden observar los gráficos de los modelos ARIMA establecidos en la tabla 1 y la proyección correspondiente al primer semestre de 2016.

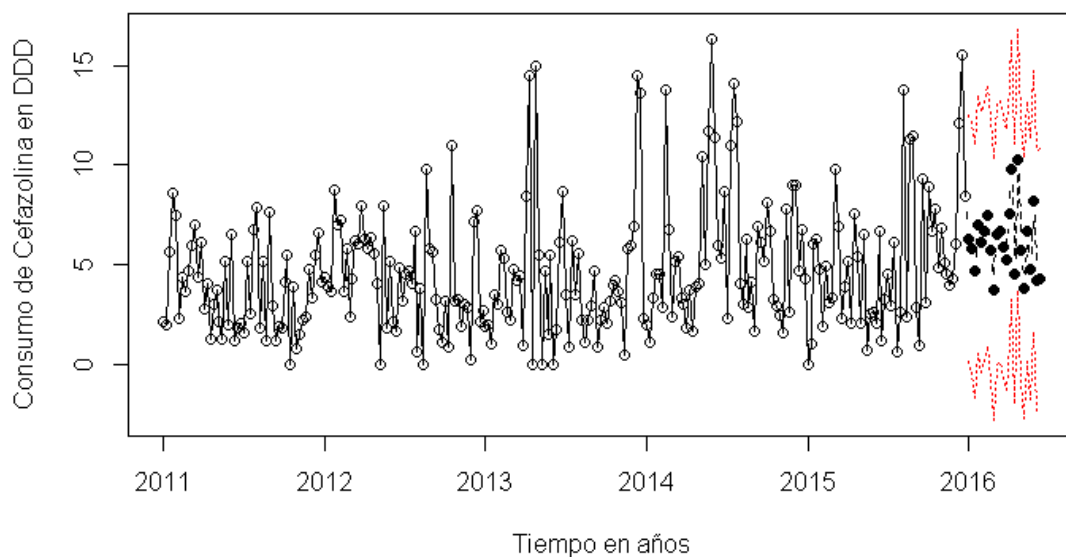
**Figura 3.** Serie de tiempo consumo Ampicilina + Sulbactam 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI.



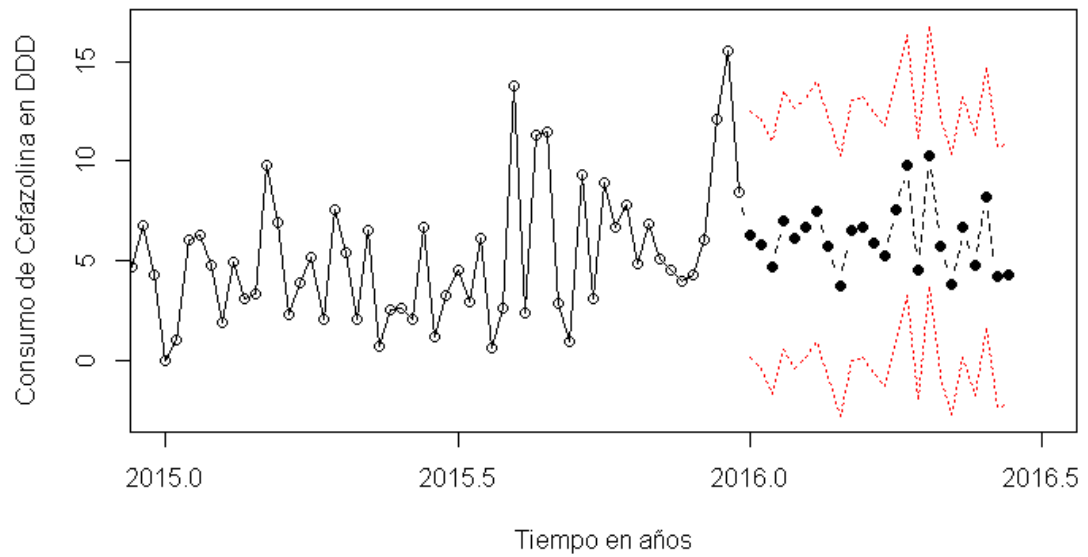
**Figura 4.** Serie de tiempo consumo Ampicilina + Sulbactam 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI.



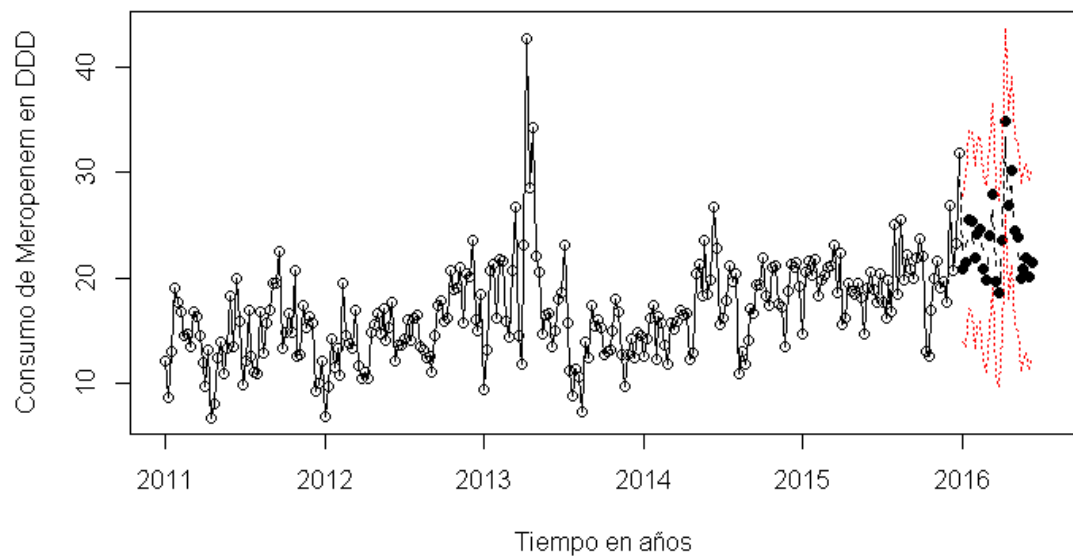
**Figura 5.** Serie de tiempo consumo Cefazolina 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI.



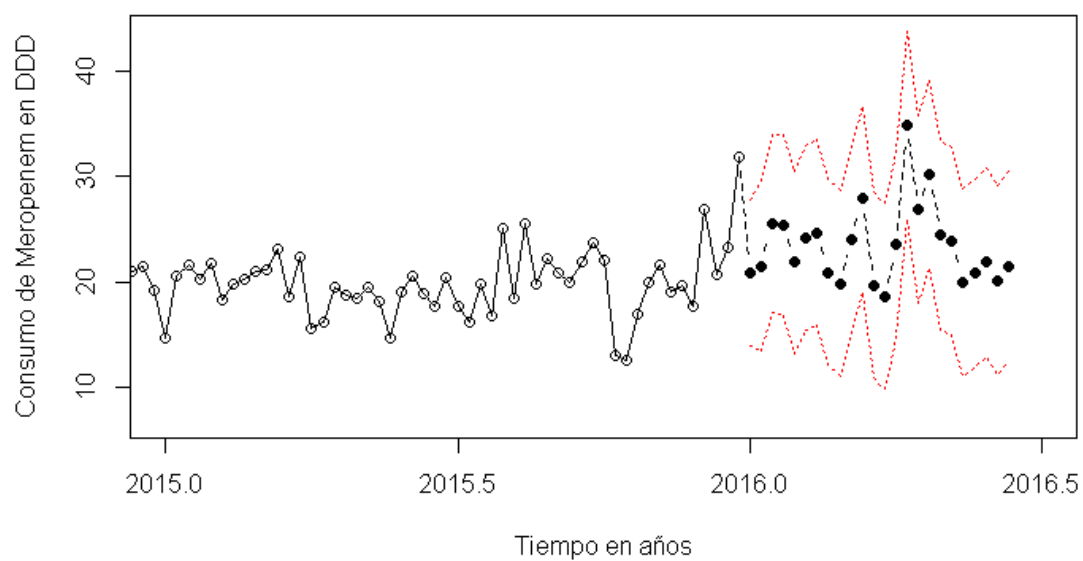
**Figura 6.** *Serie de tiempo consumo Cefazolina 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI.*



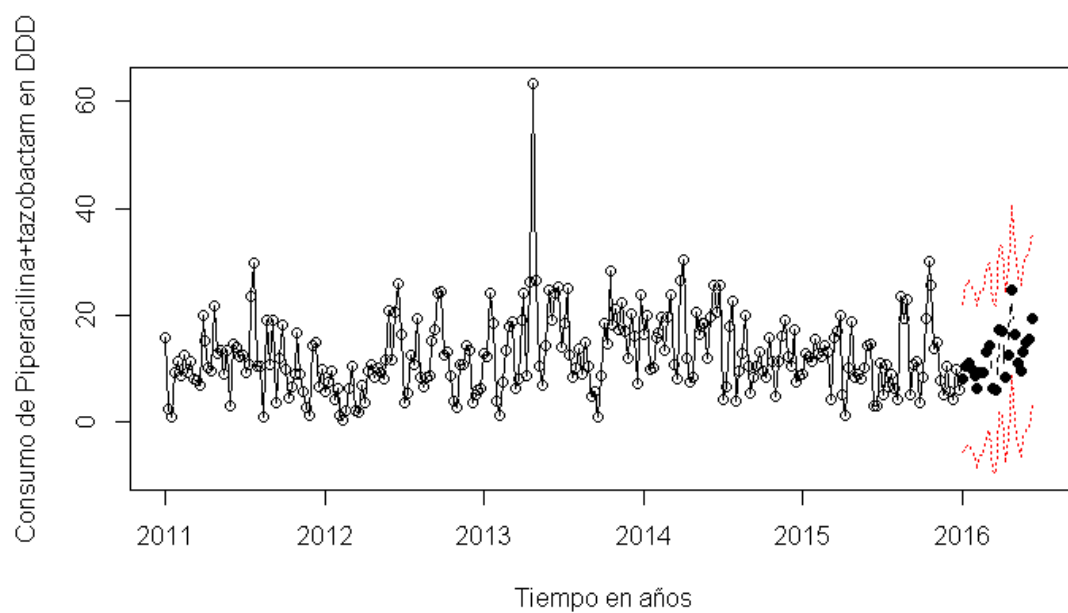
**Figura 7.** *Serie de tiempo consumo Meropenem 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI.*



**Figura 8.** *Serie de tiempo consumo Meropenem 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI.*

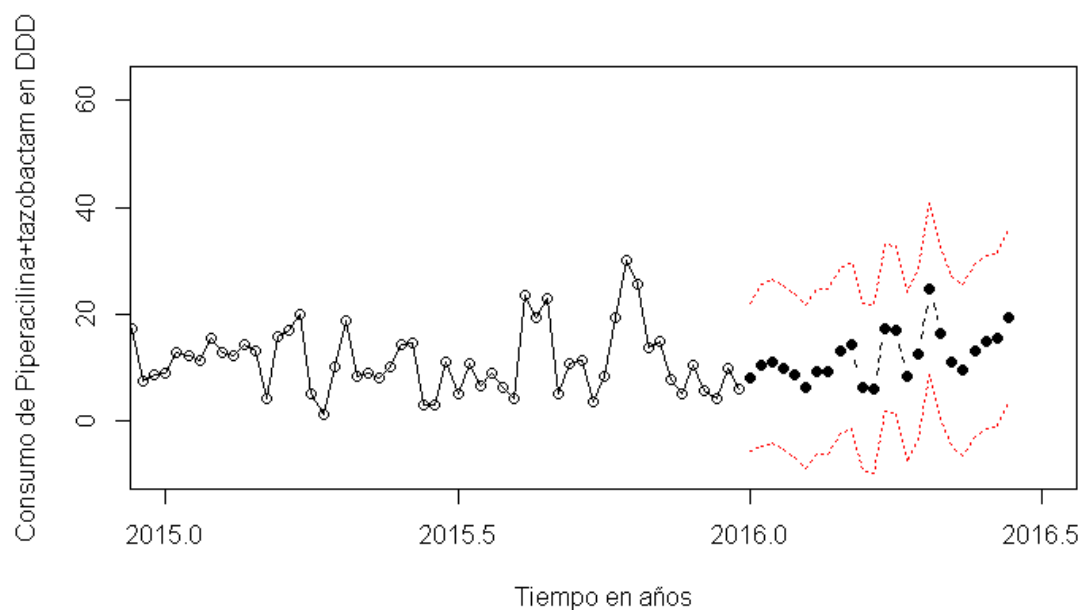


**Figura 9.** *Serie de tiempo consumo Piperacilina + Tazobactam 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI.*





**Figura 10.** Serie de tiempo consumo Piperacilina + Tazobactam 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI.



### 7.1.2. No UCI:

En la tabla 2 se relacionan las pruebas previamente descritas (numeral 7.1.), que se realizaron a los diferentes modelos evaluados de las series de tiempo y sus correspondientes resultados:

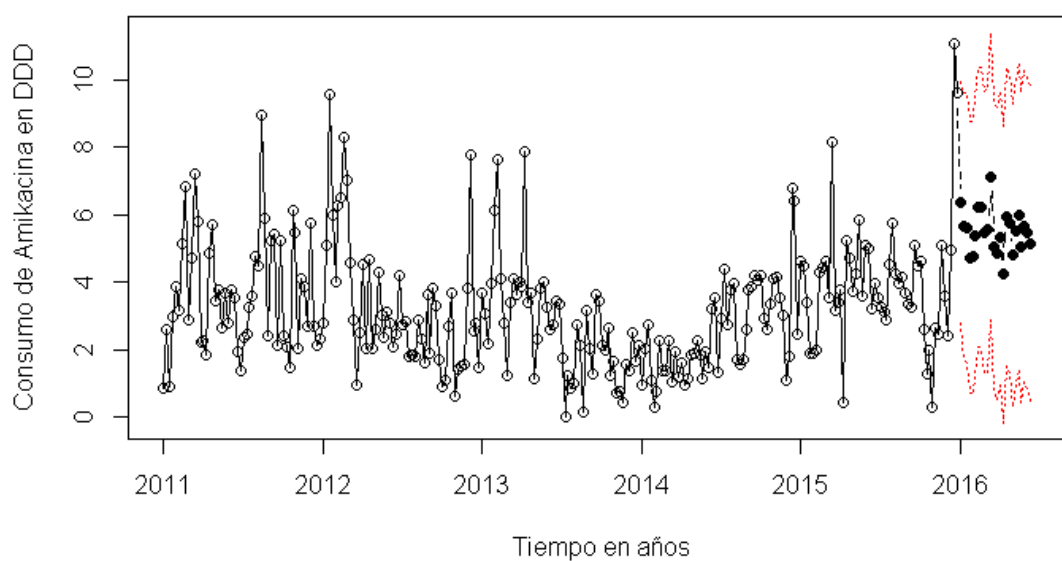
**Tabla 2.** Modelo de series de tiempo para el consumo de antibióticos entre 2011 y 2015 en no UCI

| Prueba             | Amikacina                             | Ampicilina + sulbactam                | Cefazolina                            | Cefepima                              |
|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Dickey Fuller (DF) | -3,683                                | -5,453                                | -4,366                                | -4,8165                               |
| DF p-valor         | 0,02                                  | <0,01                                 | <0,01                                 | <0,01                                 |
| Modelo propuesto   | ARIMA (0.1.2) x (0.1.1) <sub>52</sub> | ARIMA (1.1.1) x (0.1.3) <sub>52</sub> | ARIMA (1.1.1) x (1.1.3) <sub>52</sub> | ARIMA (0.0.4) x (1.1.2) <sub>52</sub> |
| Criterio Akaike    | 871                                   | 1.646                                 | 1.189                                 | 1162                                  |
| Ljung-Box          | 0,4326                                | 0,787                                 | 0,8362                                | 0,5996                                |

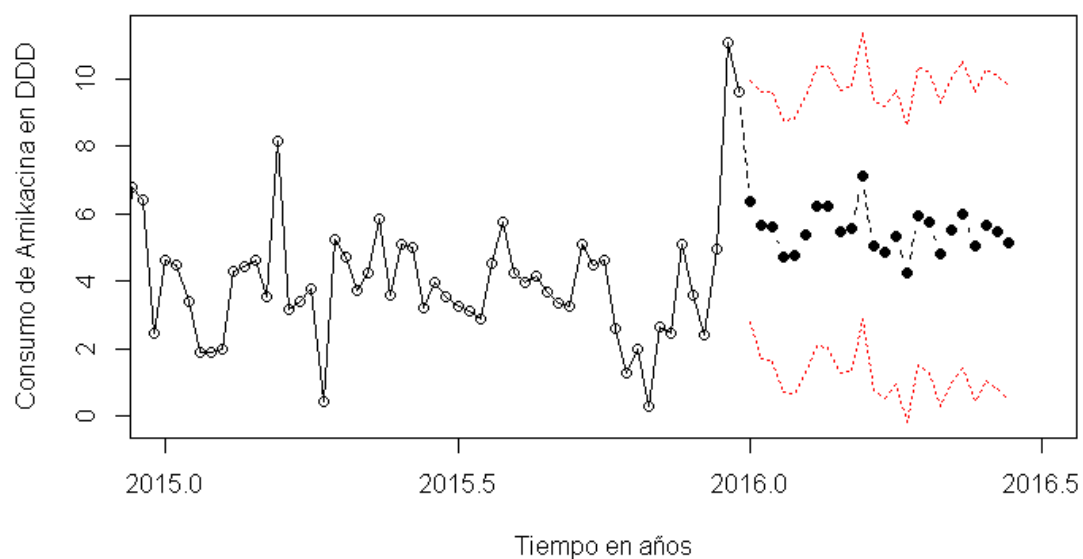
| Prueba              | Ceftriaxona                              | Gentamicina                              | Meropenem                                | Piperacilina+<br>tazobactam              |
|---------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| Dickey Fuller (DF)  | -4,063                                   | -4,948                                   | -4,177                                   | -6,286                                   |
| DF p-valor          | <0,01                                    | <0,01                                    | <0,01                                    | <0,01                                    |
| Modelo<br>propuesto | ARIMA (2.1.3) x<br>(0.1.2) <sub>52</sub> | ARIMA (1.0.0) x<br>(1.1.1) <sub>52</sub> | ARIMA (2.1.1) x<br>(3.1.3) <sub>52</sub> | ARIMA (0,1,3) x<br>(3.1.0) <sub>52</sub> |
| Criterio Akaike     | 942                                      | 724                                      | 1288                                     | 1152                                     |
| Ljung-Box           | 0,7404                                   | 0,9464                                   | 0,9734                                   | 0,4845                                   |

Entre la figura 11 y la figura 26 se pueden observar los gráficos de los modelos ARIMA establecidos en la tabla 2 y la proyección correspondiente al primer semestre de 2016.

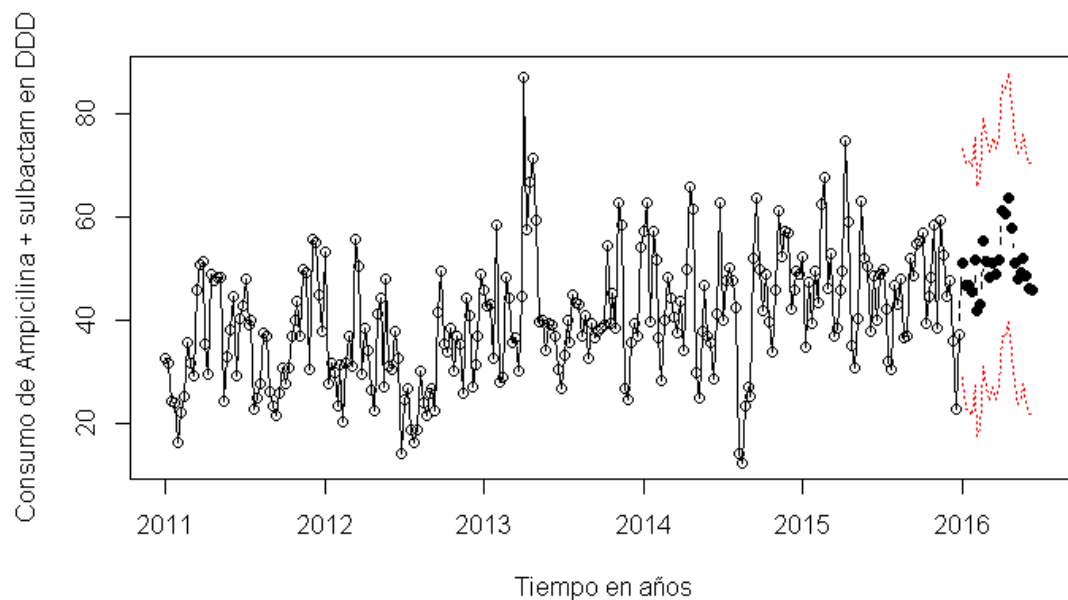
**Figura 11.** *Serie de tiempo consumo Amikacina 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 no UCI.*



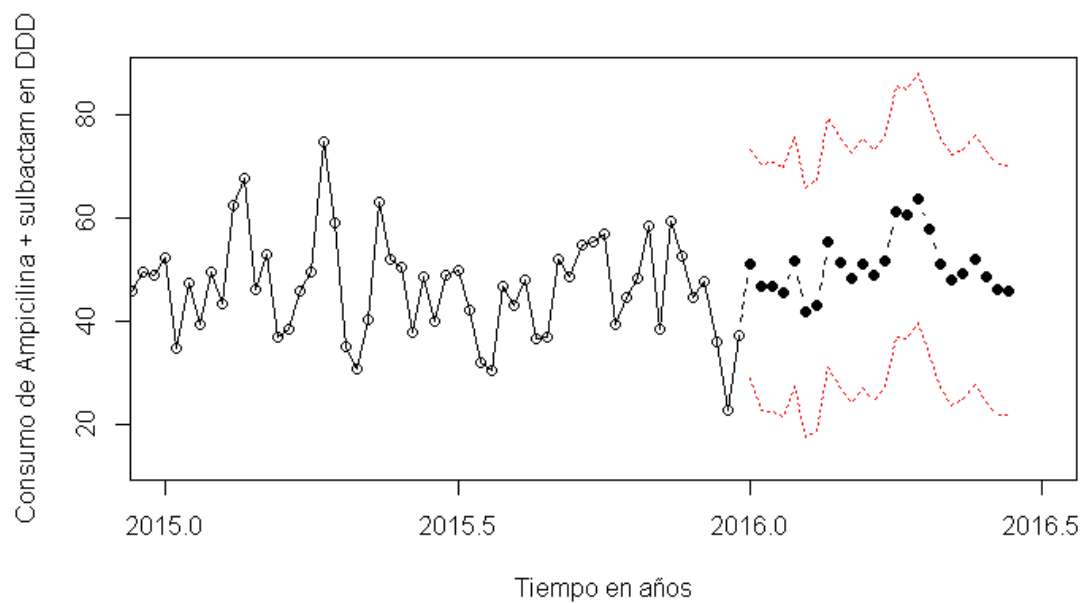
**Figura 12.** *Serie de tiempo consumo Amikacina 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 no UCI.*



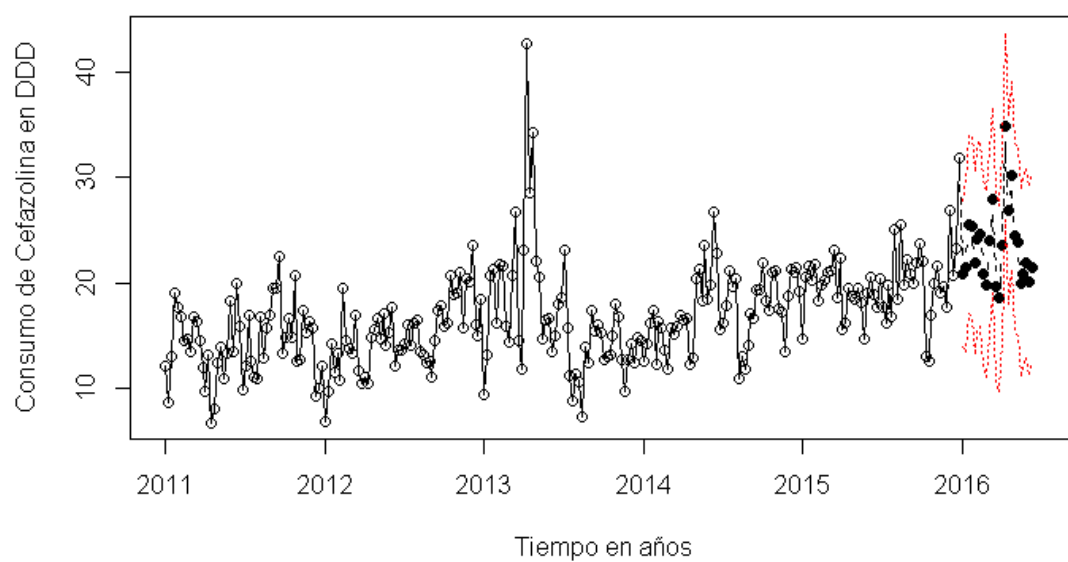
**Figura 13.** *Serie de tiempo consumo Ampicilina + Sulbactam 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.*



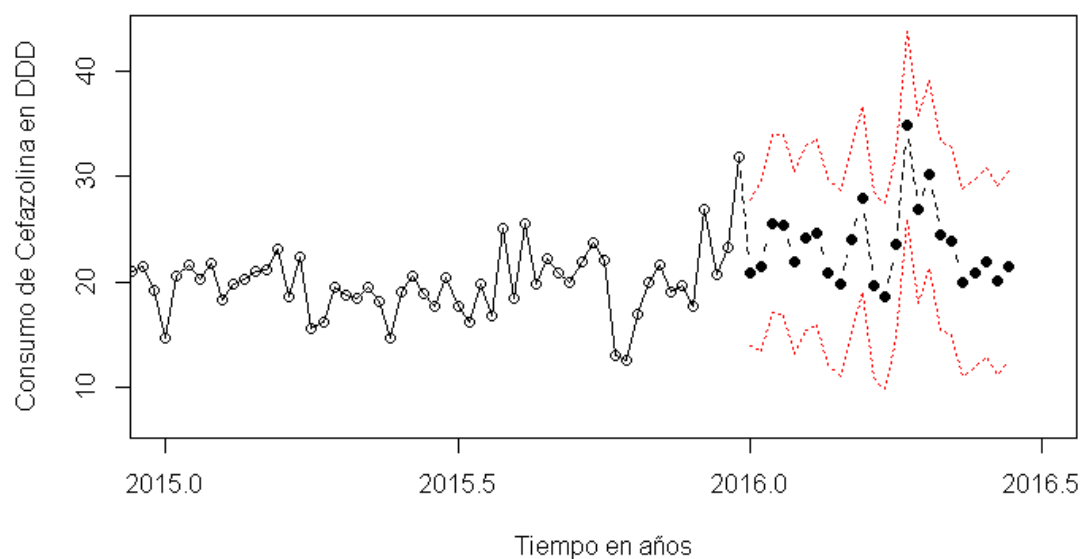
**Figura 14.** *Serie de tiempo consumo Ampicilina + Sulbactam 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.*



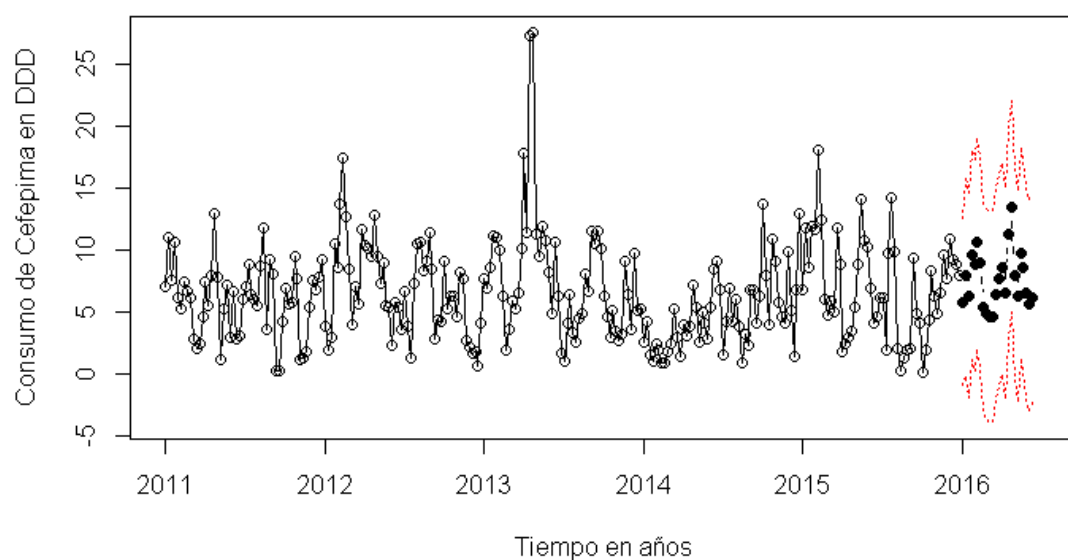
**Figura 15.** *Serie de tiempo consumo Cefazolina 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.*



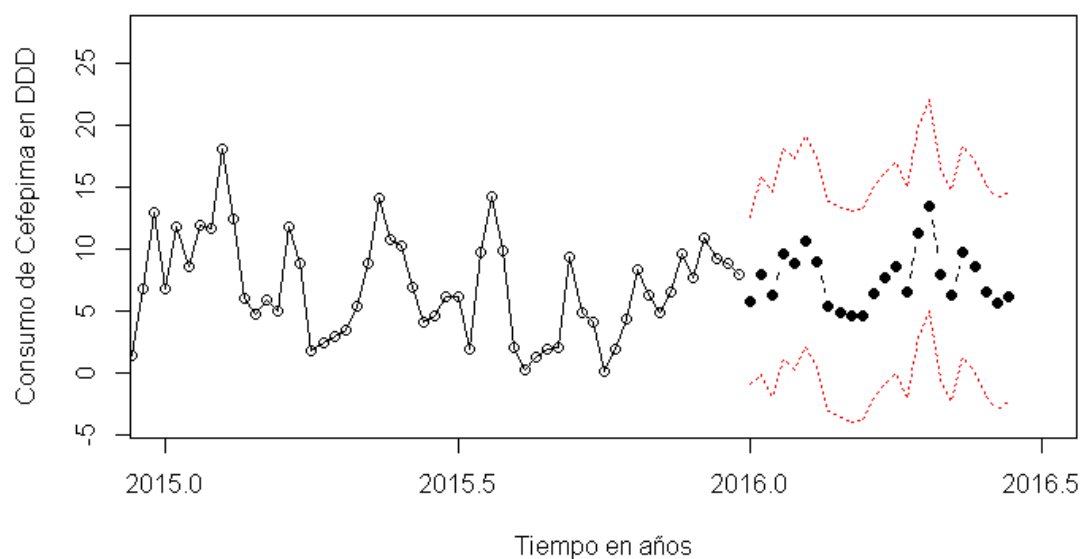
**Figura 16.** *Serie de tiempo consumo Cefazolina 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.*



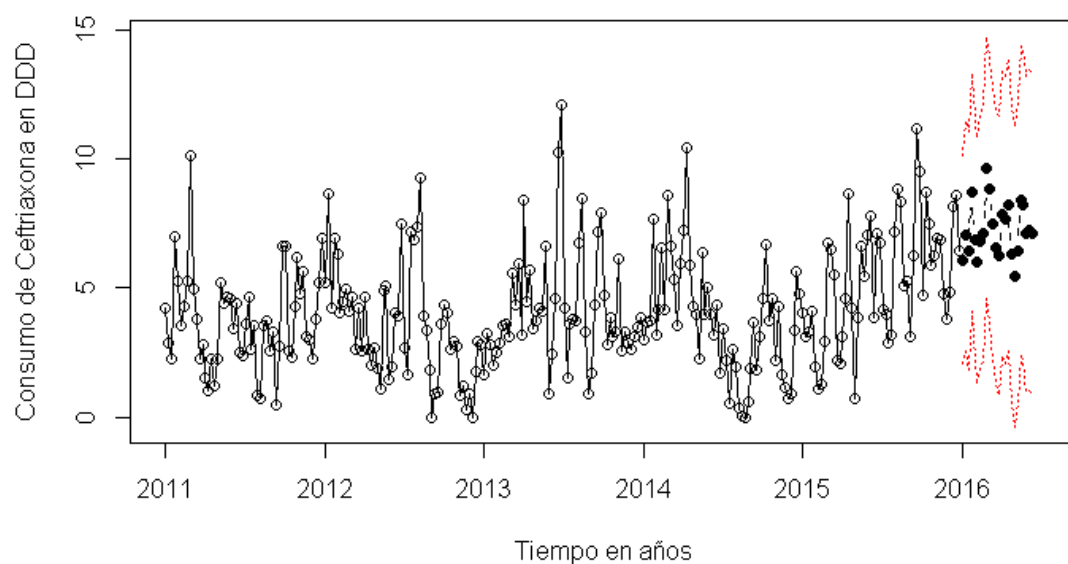
**Figura 17.** *Serie de tiempo consumo Cefepima 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.*



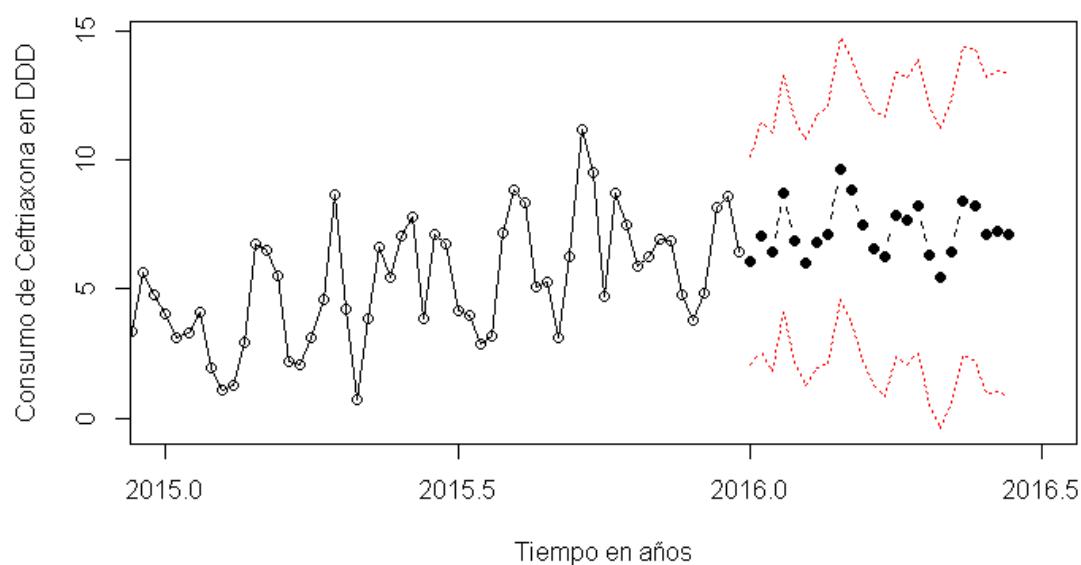
**Figura 18.** Serie de tiempo consumo Cefepima 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.



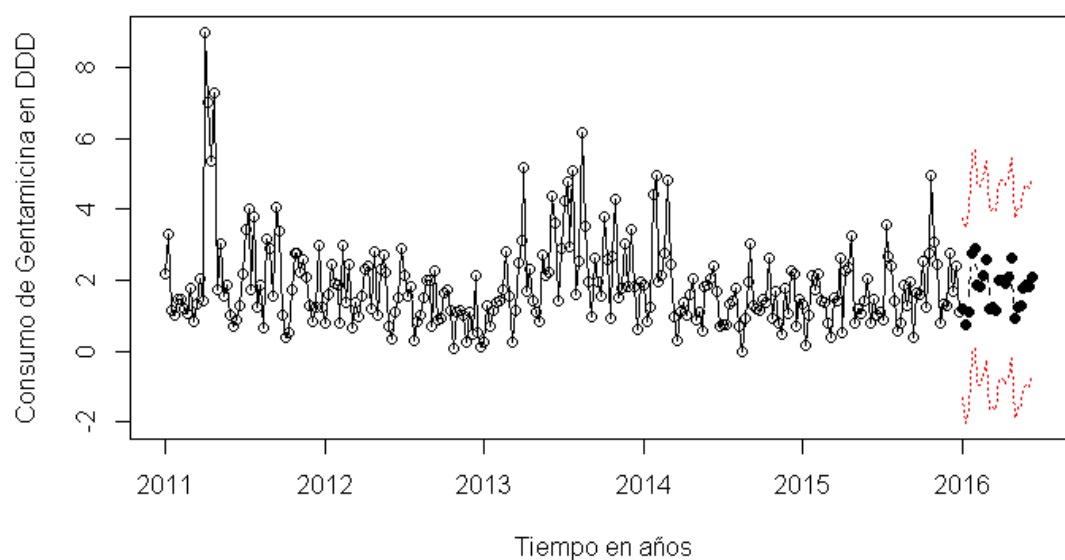
**Figura 19.** Serie de tiempo consumo Ceftriaxona 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.



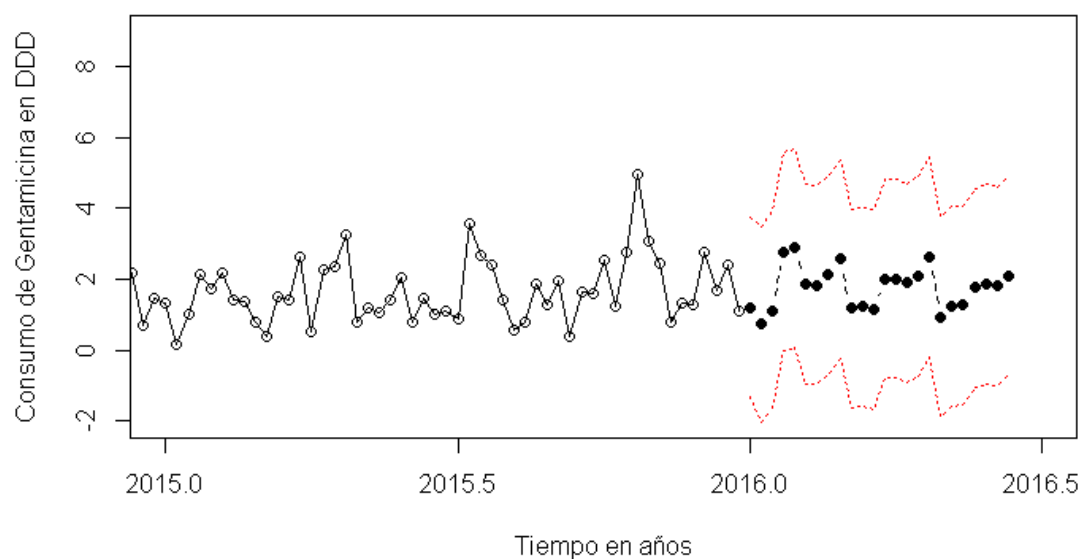
**Figura 20.** *Serie de tiempo consumo Ceftriaxona 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.*



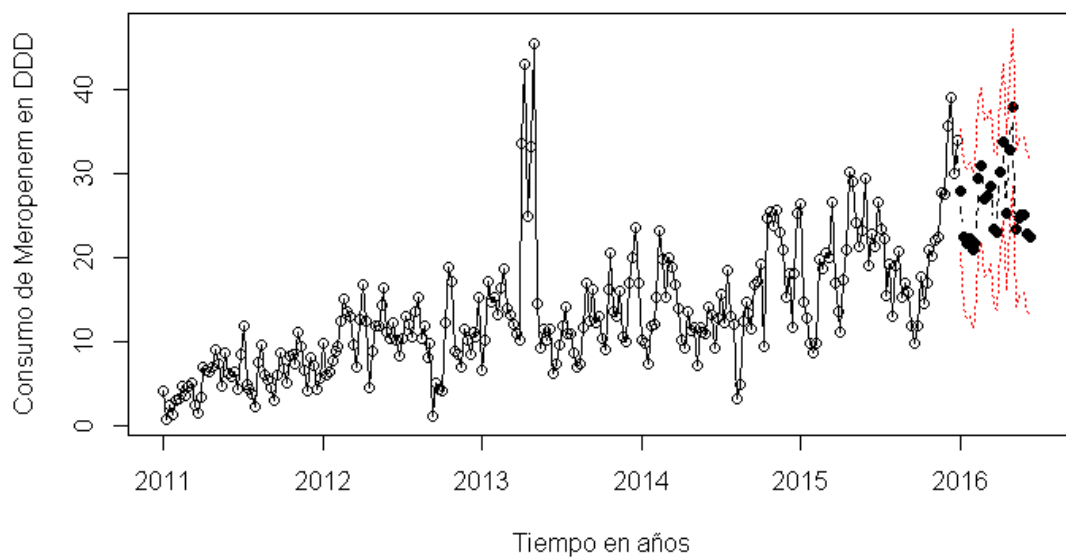
**Figura 21.** *Serie de tiempo consumo Gentamicina 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.*



**Figura 22.** *Serie de tiempo consumo Gentamicina 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.*

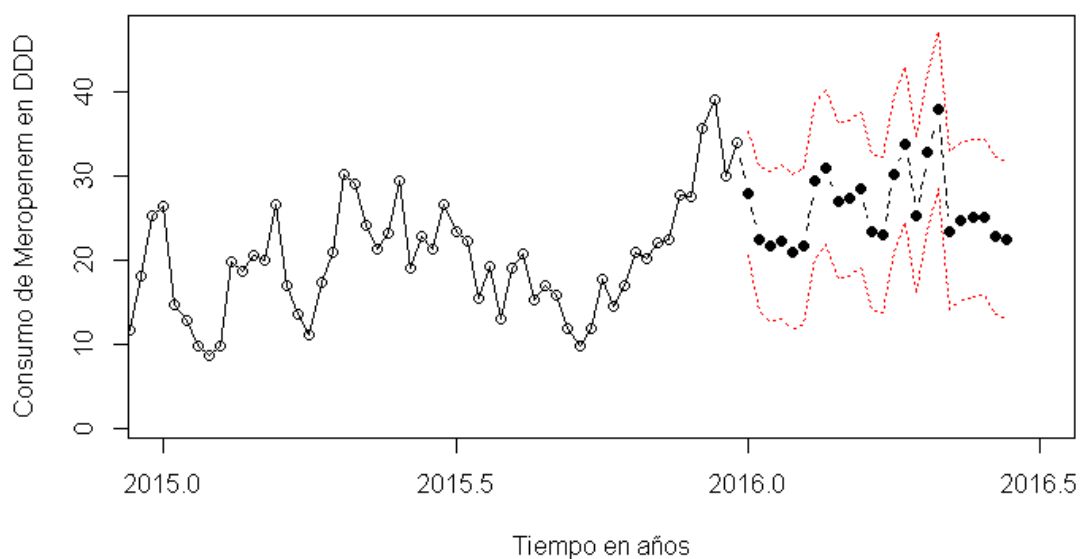


**Figura 23.** *Serie de tiempo consumo Meropenem 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.*

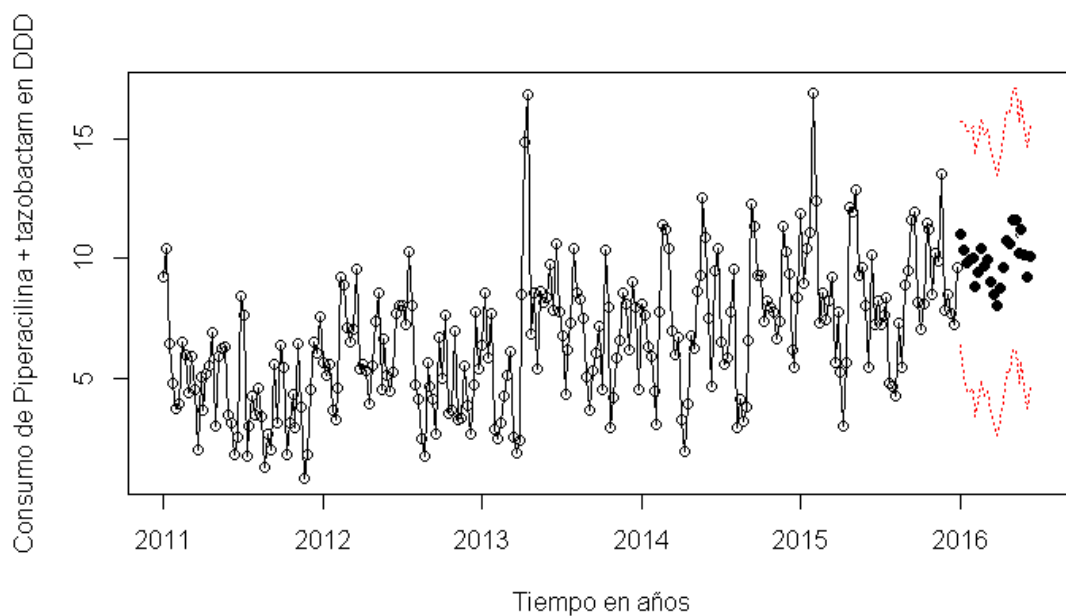




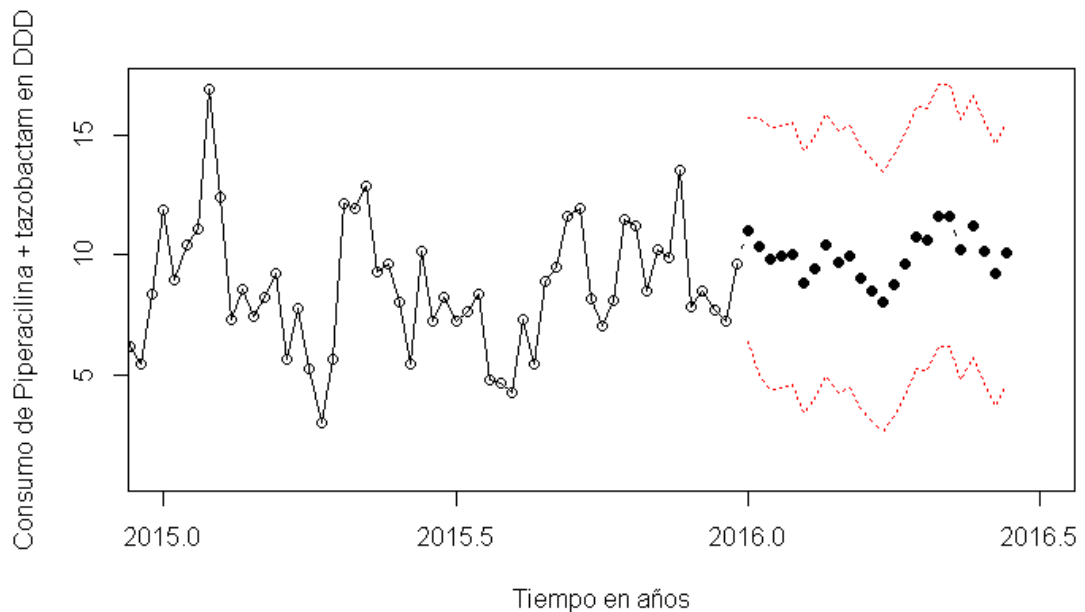
**Figura 24.** *Serie de tiempo consumo Meropenem 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.*



**Figura 25.** *Serie de tiempo consumo Piperacilina + Tazobactam 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.*



**Figura 26.** Serie de tiempo consumo Piperacilina + Tazobactam 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI.



### 7.1.3. UCI + No UCI:

En la tabla 3 se relacionan las pruebas previamente descritas (numeral 7.1.), que se realizaron a los diferentes modelos evaluados de las series de tiempo y sus correspondientes resultados para la suma de las áreas UCI y no UCI. En esta tabla se puede observar que el comportamiento de las series de tiempo para el consumo de antibióticos (tomando como una sola unidad la clínica), es predictivo para el primer semestre de 2016 y cumple con todos los requisitos para plantear las correspondientes series de tiempo.

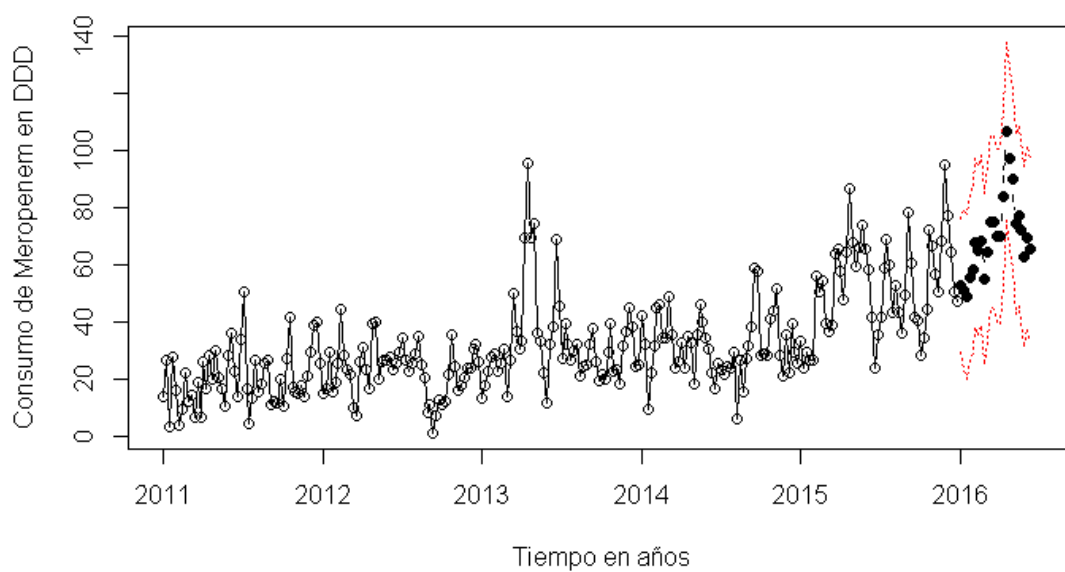
**Tabla 3.** Modelo de series de tiempo para el consumo de antibióticos entre 2011 y 2015 de forma global (UCI + no UCI)

| Prueba             | Meropenem | Piperacilina + tazobactam |
|--------------------|-----------|---------------------------|
| Dickey Fuller (DF) | -3,891    | -4,305                    |
| DF p-valor         | 0,01      | < 0,01                    |

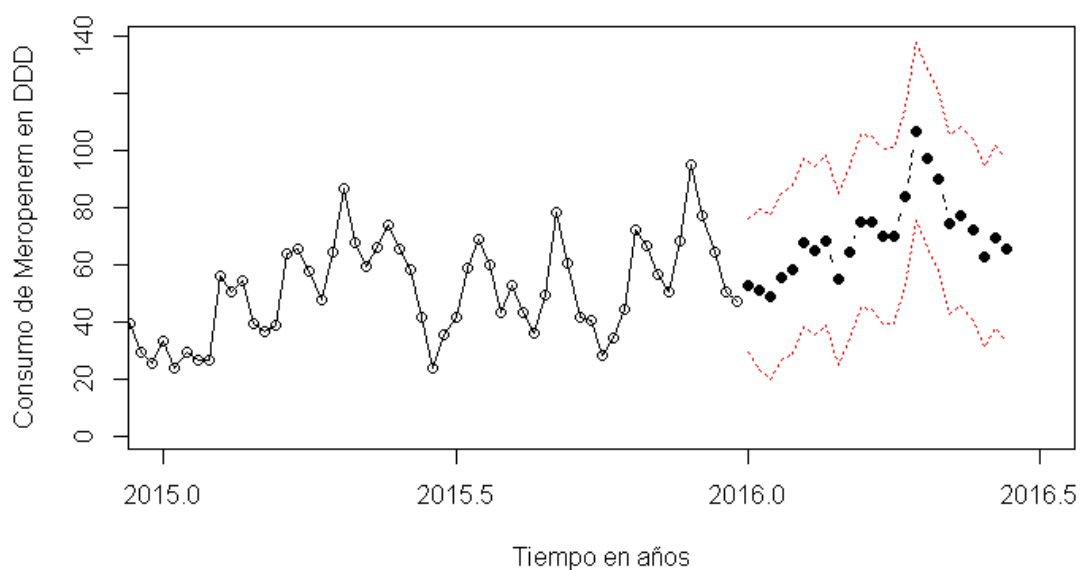
| Auto.arima      | ARIMA (0.1.3)<br>x (2.1.2) <sub>52</sub> | ARIMA (0.1.3)<br>x (2.1.1) <sub>52</sub> |
|-----------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| Criterio Akaike | 1.671                                    | 1.484                                    |
| Ljung-Box       | 0,773                                    | 0,739                                    |

Entre la figura 27 y la figura 30 se pueden observar los gráficos de los modelos ARIMA establecidos en la tabla 3 y la proyección correspondiente del primer semestre de 2016 para cada figura.

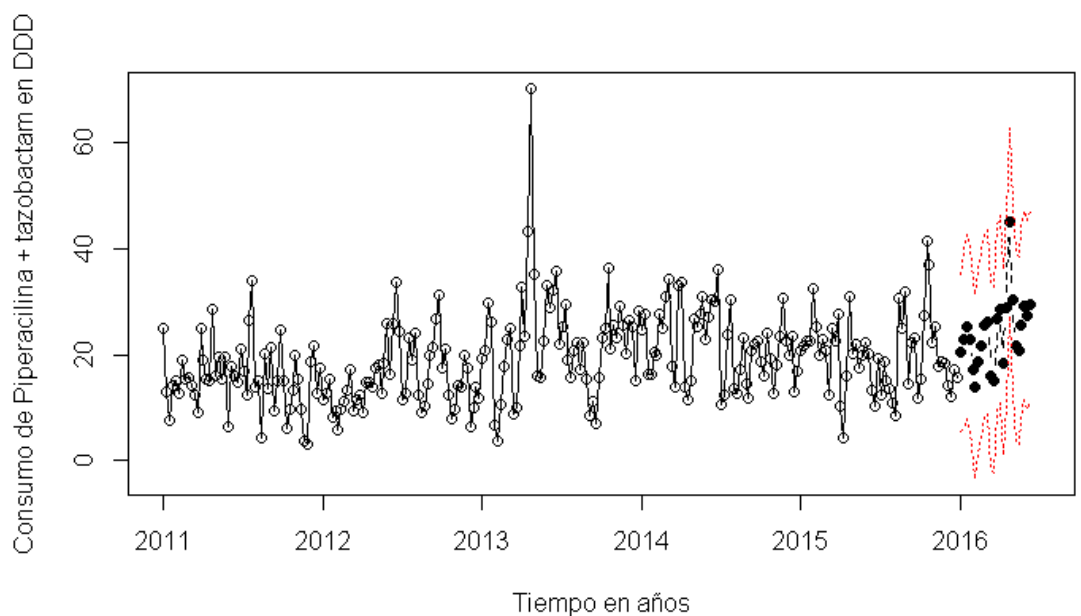
**Figura 27.** *Serie de tiempo consumo Meropenem 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI + no UCI.*



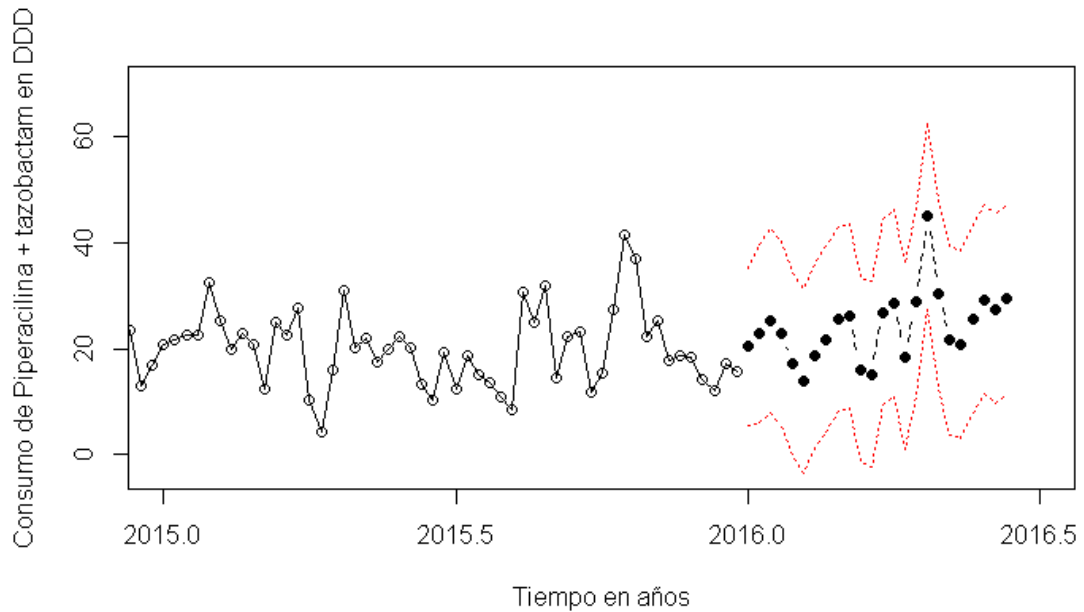
**Figura 28.** Serie de tiempo consumo Meropenem 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI + no UCI.



**Figura 29.** Serie de tiempo consumo Piperacilina + Tazobactam 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI + no UCI.



**Figura 30.** Serie de tiempo consumo Piperacilina + Tazobactam 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI + no UCI.



#### 7.2. Series de tiempo para resistencia bacteriana de tipo BLEE para UCI, no UCI y UCI + no UCI

Se obtuvieron 2.577 aislamientos de unidades formadoras de colonia (UFC) de bacterias con resistencia tipo BLLE. Las 5 bacterias con mayor frecuencia fueron: *Escherichia coli* (42,9%), *Klebsiella pneumoniae* (14,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (13,7%), *Enterobacter cloacae* (7,6%) y *Enterobacter aerogenes* (3,5%).

Los aislamientos obtenidos fueron tomados de muestras clínicas correspondientes a orina (41,4%), líquido peritoneal (16,7%), secreciones no especificadas (11,6%), sangre (9,9%) y catéter (1,4%) siendo estos los de mayor frecuencia entre todas las muestras. Se proyectaron los modelos ARIMA para los aislamientos y diagnósticos relacionados con la infección, pero no se logró definir una serie de tiempo para cada uno, dado que no eran estacionario. A pesar de que se realizaron hasta tres diferenciaciones para cada uno de los diagnósticos, no se logró

obtener estacionariedad, criterio necesario para plantear los correspondientes modelos ARIMA.

A continuación, se puede evidenciar el modelamiento univariado con series de tiempo para la aparición de resistencias bacterianas tipo BLEE en UCI, no UCI y de forma global para UCI + no UCI:

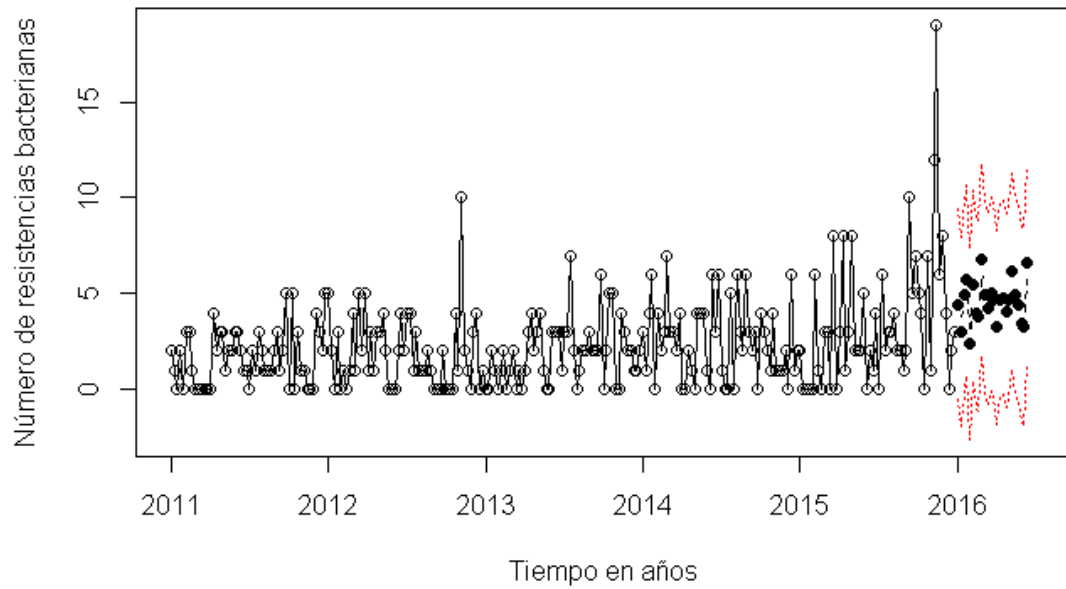
En la tabla 4 se relacionan las pruebas previamente descritas (numeral 7.1.), que se realizaron a los diferentes modelos evaluados de las series de tiempo y sus correspondientes resultados. En dicha tabla se puede evidenciar que los modelos planteados cumplen con los requisitos para graficar cada uno de los ARIMA correspondientes a las áreas UCI, no UCI y UCI + no UCI.

**Tabla 4.** *Modelo de series de tiempo para la aparición de resistencias bacterianas tipo BLEE entre 2011 y 2015 en UCI*

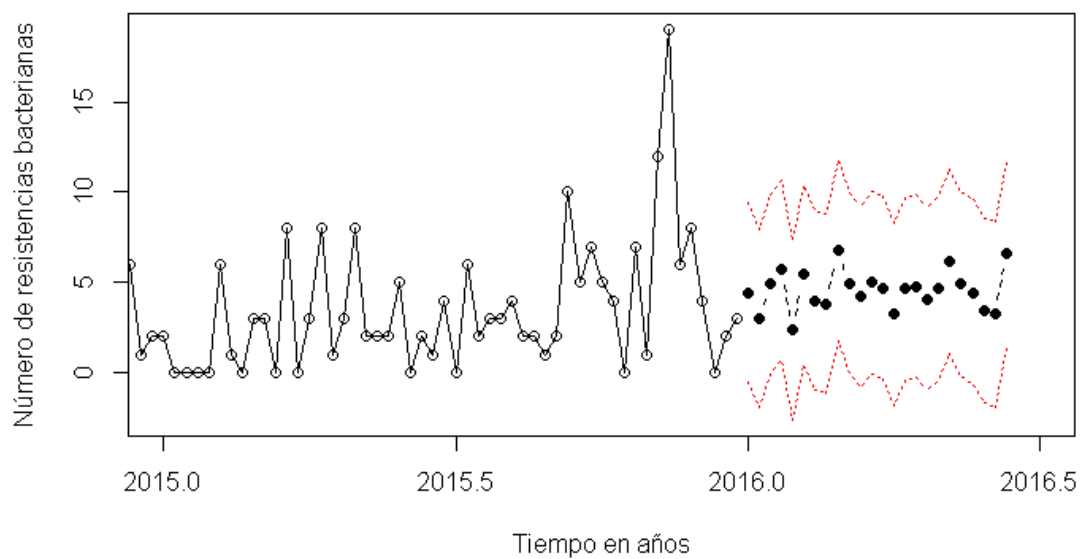
| <b>Prueba</b>      | <b>Resistencia bacteriana BLEE UCI</b>   | <b>Resistencia bacteriana BLEE no UCI</b> | <b>Resistencia bacteriana BLEE global (UCI + no UCI)</b> |
|--------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Dickey Fuller (DF) | -5,673                                   | -6,091                                    | -5,749                                                   |
| DF p-valor         | <0,01                                    | 0,01                                      | 0,01                                                     |
| Modelo ARIMA       | ARIMA (0.1.1) x<br>(0.1.2) <sub>52</sub> | ARIMA (2.1.3) x<br>(1.1.3) <sub>52</sub>  | ARIMA (2.1.3) x<br>(2.1.2) <sub>52</sub>                 |
| Criterio Akaike    | 1.018                                    | 1.289                                     | 1.353                                                    |
| Ljung-Box          | 0,004                                    | 0,04                                      | 0,02                                                     |

Entre la figura 31 y la figura 36 se pueden observar los gráficos de los modelos ARIMA establecidos en la tabla 4 y la proyección correspondiente del primer semestre de 2016 para cada figura.

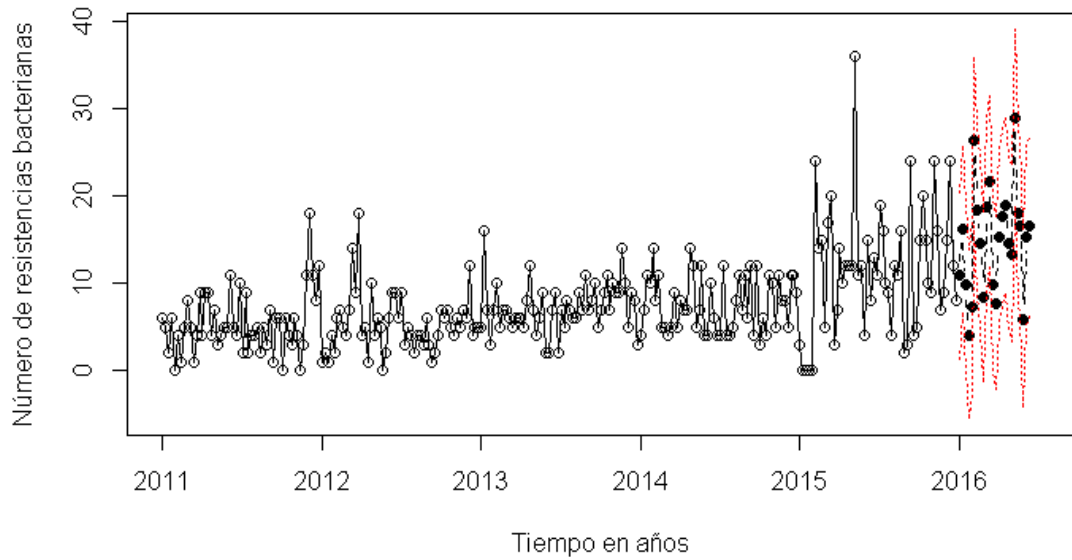
**Figura 31.** Serie de tiempo aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI.



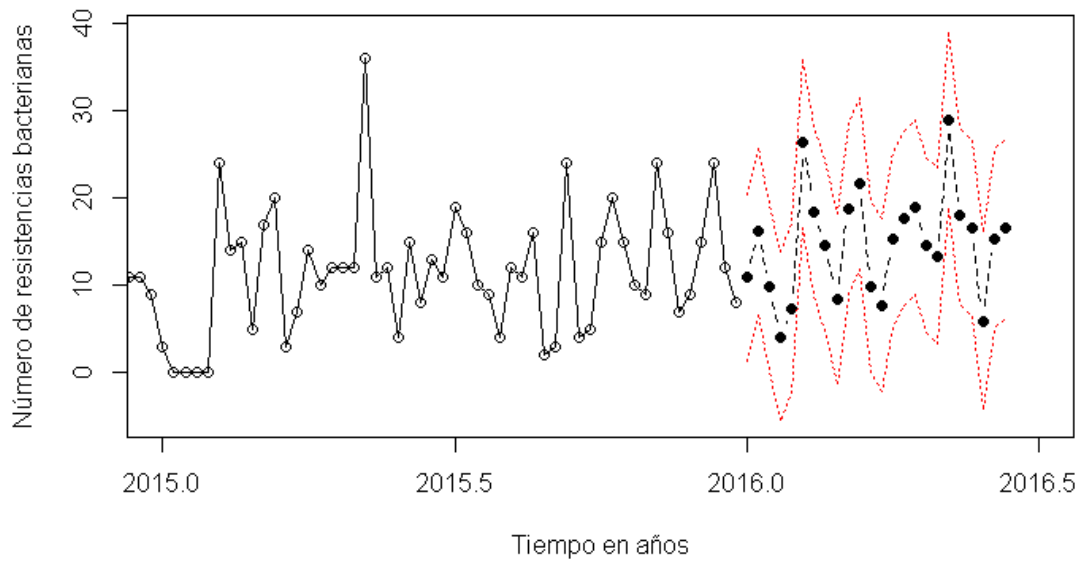
**Figura 32.** Serie de tiempo aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI.



**Figura 33.** Serie de tiempo aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI

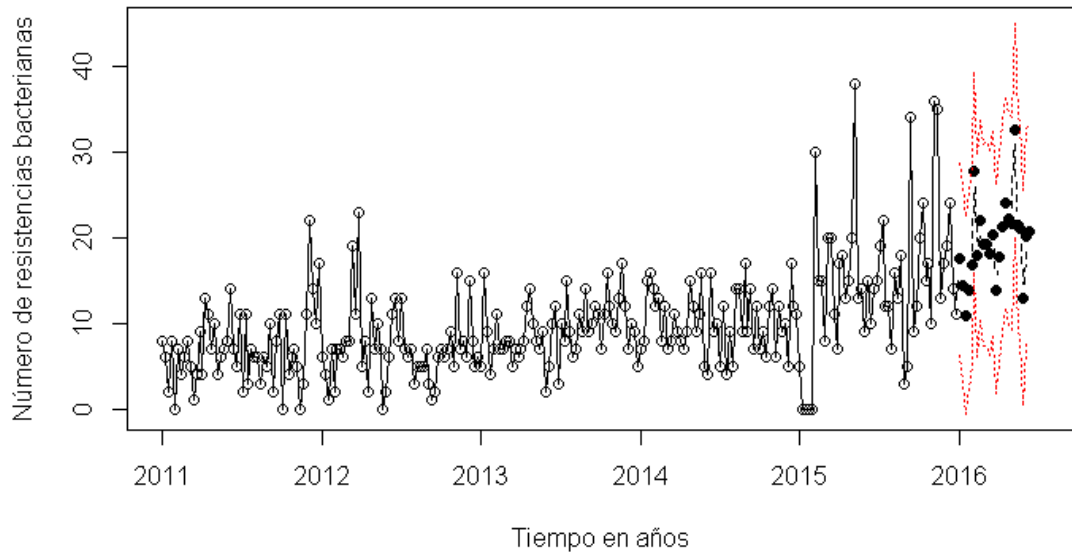


**Figura 34.** Serie de tiempo aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en no UCI

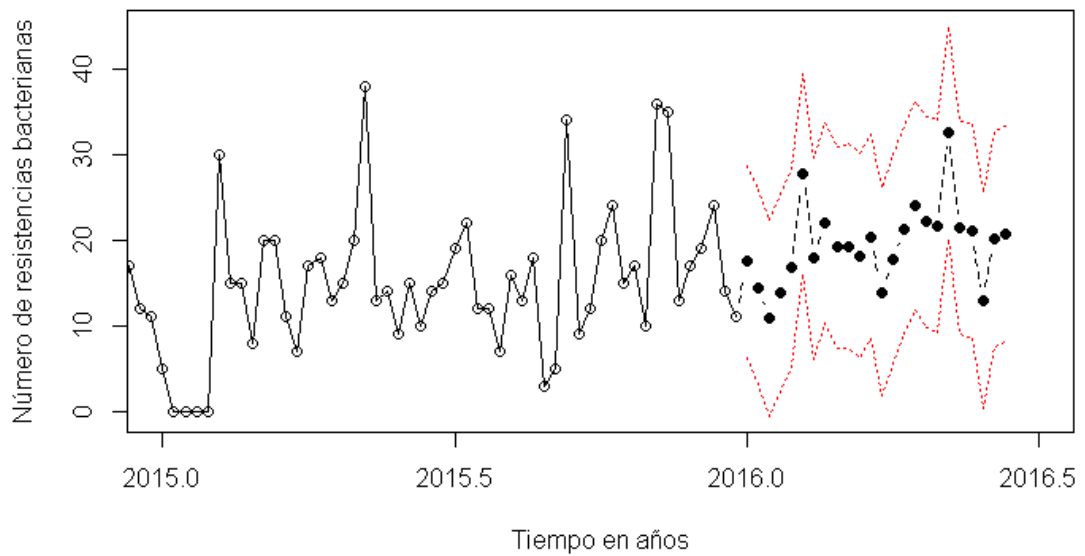




**Figura 35.** Serie de tiempo aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE 2011-2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI + no UCI



**Figura 36.** Serie de tiempo aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE 2015 con predicción del comportamiento a junio 2016 en UCI + no UCI



*7.3. Estimación de la relación entre consumo de antibióticos y la aparición de resistencias bacterianas a través del modelo vectorial autoregresivo (VAR).*

Con el fin de estimar la relación entre el consumo de antibióticos y la aparición de bacterias con resistencia de tipo BLEE, se utilizó la función de respuesta al estímulo del modelo VAR, obteniéndose como resultado que todos los modelos planteados entre los ARIMA del consumo de antibióticos y la aparición de resistencias de tipo BLEE se encontraban correlacionados unos con otros en los modelos bivariados (un antibiótico de un área específica correlacionado con la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE de la misma área evaluada).

En cada uno de los gráficos, el eje *X* corresponde a semanas y el eje *Y* al porcentaje de la variación de la media de la aparición de las resistencias de tipo BLEE. Es relevante definir que al ser una función de estímulo- respuesta, para estos casos se tiene que el estímulo es el consumo de antibióticos y la respuesta es la aparición de resistencias bacterianas.

En la tabla 5 se pueden observar las diferentes pruebas que se realizaron con el fin de evaluar si se presentaba correlación entre la aparición de resistencia tipo BLEE y el consumo de un antibiótico específico en el área UCI; dichas pruebas indican correlación entre todos los modelos bivariados evaluados.

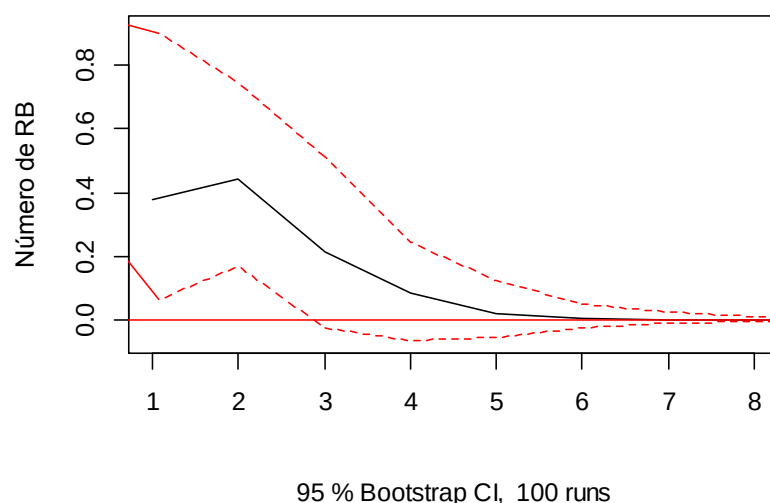
**Tabla 5.** *Modelo impulso respuesta de series de tiempo para la aparición de resistencias bacterianas tipo BLEE entre 2011 y 2015 en UCI*

| Resistencia bacteriana de tipo BLEE<br>(RB BLEE) + antibiótico | Cointegración | Valor<br>estadístico | Valor<br>crítico<br>(alfa=0,05) | Orden<br>VAR |
|----------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|---------------------------------|--------------|
| RB BLEE + Ampicilina sulbactam                                 | $r \leq 1$    | 78,17                | 12,25                           | 2            |
|                                                                | $r=0$         | 177,09               | 25,32                           |              |
| RB BLEE + Cefazolina                                           | $r \leq 1$    | 64,74                | 12,25                           | 2            |
|                                                                | $r=0$         | 152,14               | 25,32                           |              |

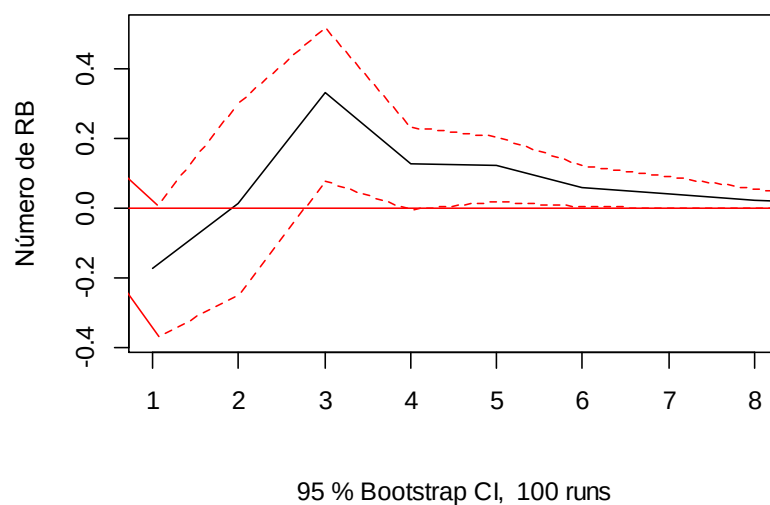
|                                        |     |        |       |   |
|----------------------------------------|-----|--------|-------|---|
| RB BLEE + Meropenem                    | r≤1 | 57,73  | 12,25 | 2 |
|                                        | r=0 | 169,85 | 25,32 |   |
| RB BLEE + Piperacilina tazobactam      | r≤1 | 78,71  | 12,25 | 2 |
|                                        | r=0 | 163,75 | 25,32 |   |
| r=0 No hay relaciones de cointegración |     |        |       |   |
| r=1 Hay una relación de cointegración  |     |        |       |   |
| RB: Resistencia bacteriana             |     |        |       |   |

Entre la figura 37 y la figura 40 se pueden observar los gráficos de los modelos VAR establecidos en la tabla 5; cada uno de estos modelos tiene sus correspondientes intervalos de confianza y corresponden a la correlación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE.

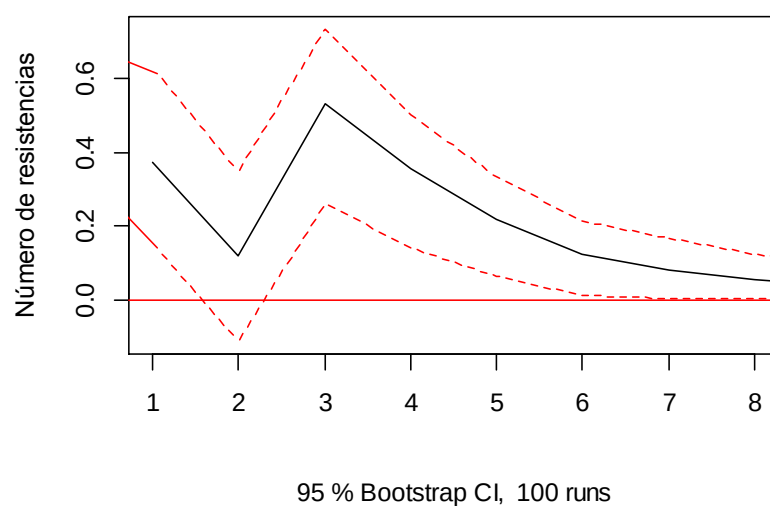
**Figura 37.** Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Ampicilina + sulbactam en DDD



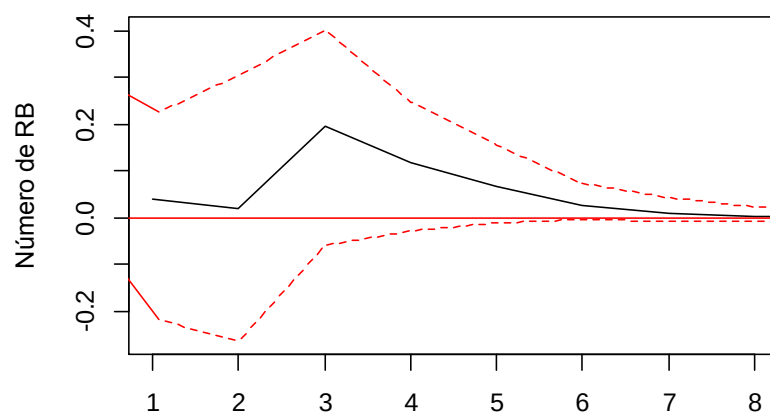
**Figura 38.** Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Cefazolina en DDD



**Figura 39.** Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Meropenem en DDD



**Figura 40.** Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Piperacilina + tazobactam en DDD



95 % Bootstrap CI, 100 runs

En la tabla 6 se pueden observar las diferentes pruebas que se realizaron con el fin de evaluar si se presentaba correlación entre la aparición de resistencia tipo BLEE y el consumo de un antibiótico específico en el área No UCI, dichas pruebas indican correlación entre todos los modelos bivariados evaluados.

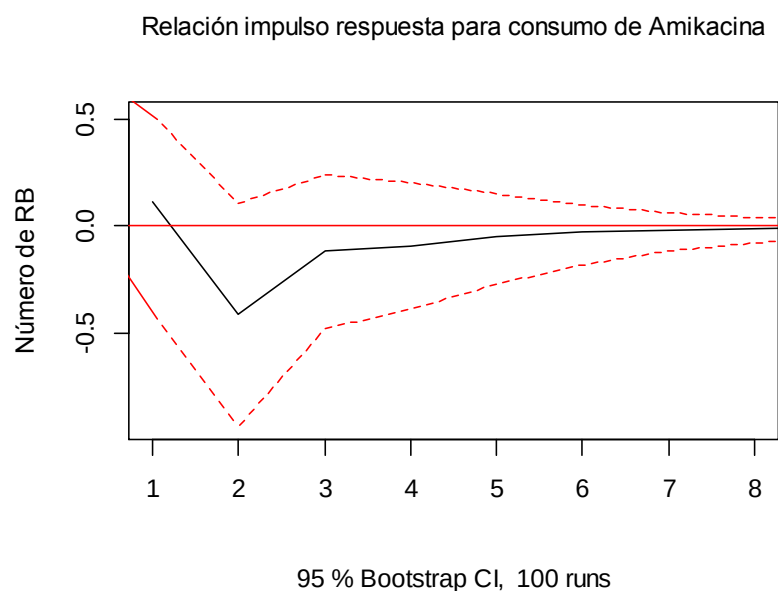
**Tabla 6.** Modelo impulso respuesta de series de tiempo para la aparición de resistencias bacterianas tipo BLEE entre 2011 y 2015 en No UCI

| Resistencia bacteriana de tipo BLEE (RB BLEE) + antibiótico | Cointegración | Valor estadístico | Valor crítico (alfa=0,05) | Orden VAR |
|-------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|---------------------------|-----------|
| RB BLEE + Amikacina                                         | $r \leq 1$    | 47,35             | 12,25                     | 2         |
|                                                             | $r = 0$       | 141,81            | 25,32                     |           |
| RB BLEE + Ampicilina sulbactam                              | $r \leq 1$    | 64,74             | 12,25                     | 2         |
|                                                             | $r = 0$       | 167,37            | 25,32                     |           |
| RB BLEE + Cefazolina                                        | $r \leq 1$    | 50,09             | 12,25                     | 2         |
|                                                             | $r = 0$       | 146,16            | 25,32                     |           |
| RB BLEE + Cefepima                                          | $r \leq 1$    | 53,60             | 12,25                     | 2         |
|                                                             | $r = 0$       | 150,41            | 25,32                     |           |
| RB BLEE + Ceftriaxona                                       | $r \leq 1$    | 61,56             | 12,25                     | 2         |
|                                                             | $r = 0$       | 156,18            | 25,32                     |           |
| RB BLEE + Gentamicina                                       | $r \leq 1$    | 54,57             | 12,25                     | 2         |

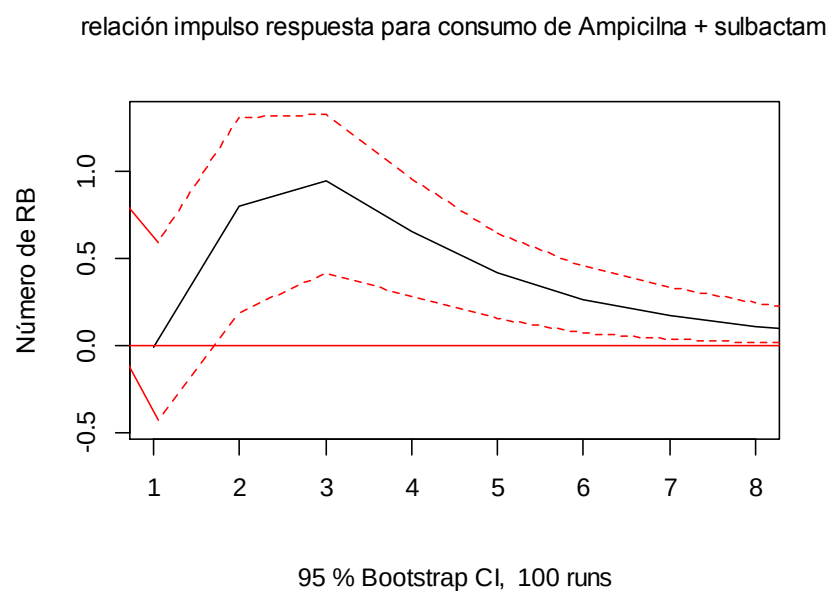
| Resistencia bacteriana de tipo BLEE<br>(RB BLEE) + antibiótico                  | Cointegración | Valor<br>estadístico | Valor<br>crítico<br>(alfa=0,05) | Orden<br>VAR |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|---------------------------------|--------------|
|                                                                                 | r=0           | 156,10               | 25,32                           |              |
| RB BLEE + Meropenem                                                             | r≤1           | 46,23                | 12,25                           | 2            |
|                                                                                 | r=0           | 144,58               | 25,32                           |              |
| RB BLEE + Piperacilina tazobactam                                               | r≤1           | 78,73                | 12,25                           | 2            |
|                                                                                 | r=0           | 173,22               | 25,32                           |              |
| r=0 No hay relaciones de cointegración<br>r=1 Hay una relación de cointegración |               |                      |                                 |              |

Entre la figura 41 y la figura 48 se pueden observar los gráficos de los modelos VAR establecidos en la tabla 6; cada uno de estos modelos tiene sus correspondientes intervalos de confianza y corresponden a la correlación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE.

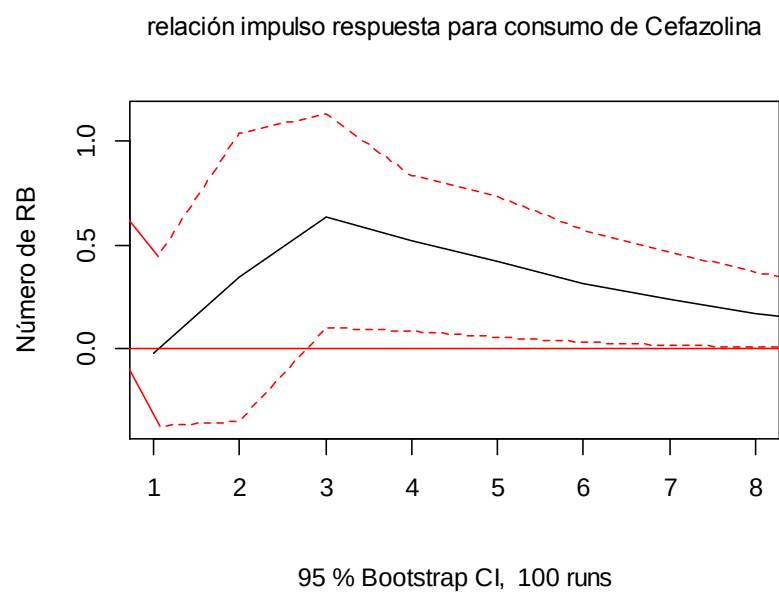
**Figura 41.** Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Amikacina en DDD



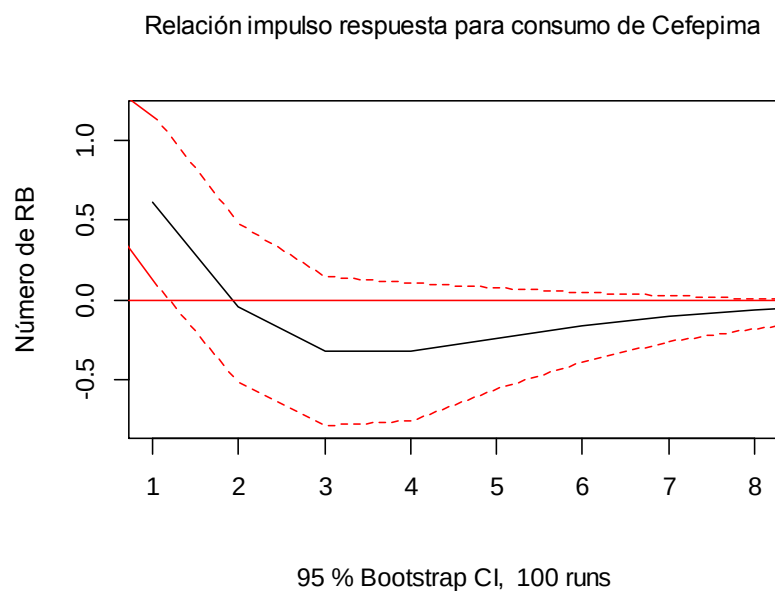
**Figura 42.** Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Ampicilina + sulbactam en DDD



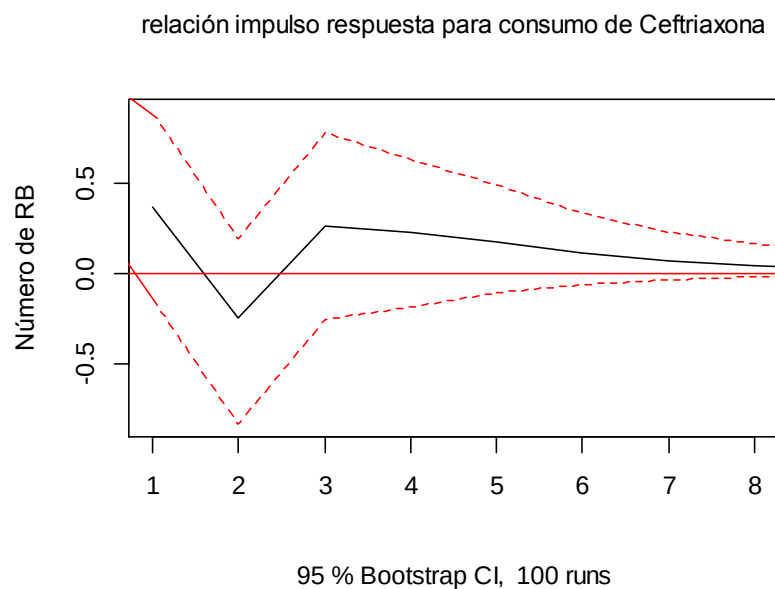
**Figura 43.** Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Cefazolina en DDD



**Figura 44.** Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Cefepima en DDD

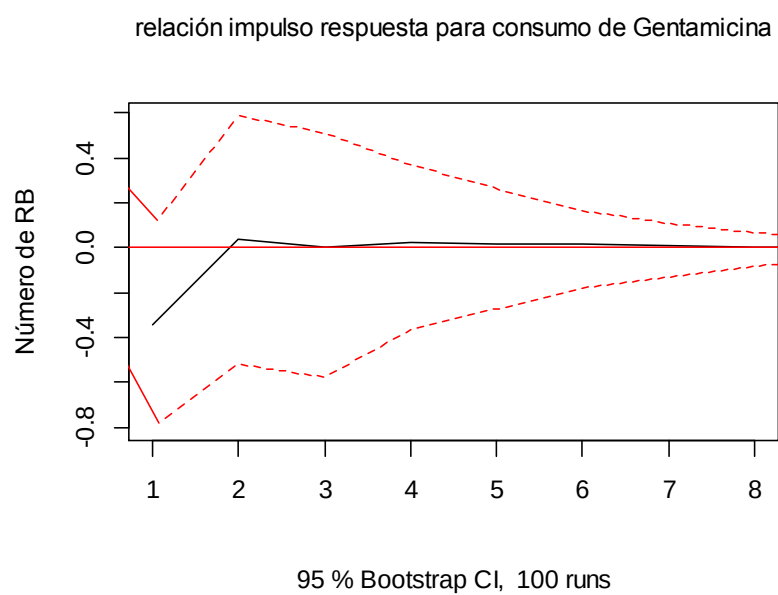


**Figura 45.** Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Ceftriaxona en DDD

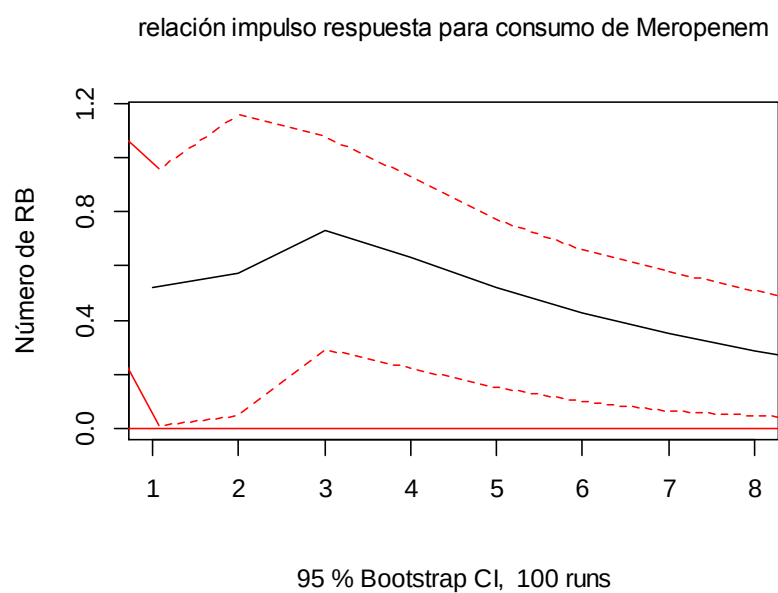




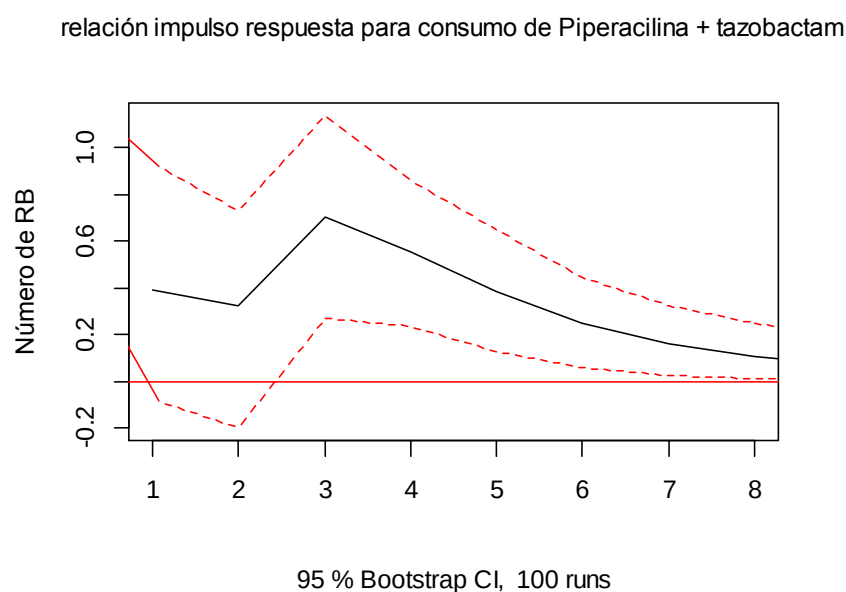
**Figura 46.** Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Gentamicina en DDD



**Figura 47.** Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Meropenem en DDD



**Figura 48.** Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Piperacilina + tazobactam en DDD



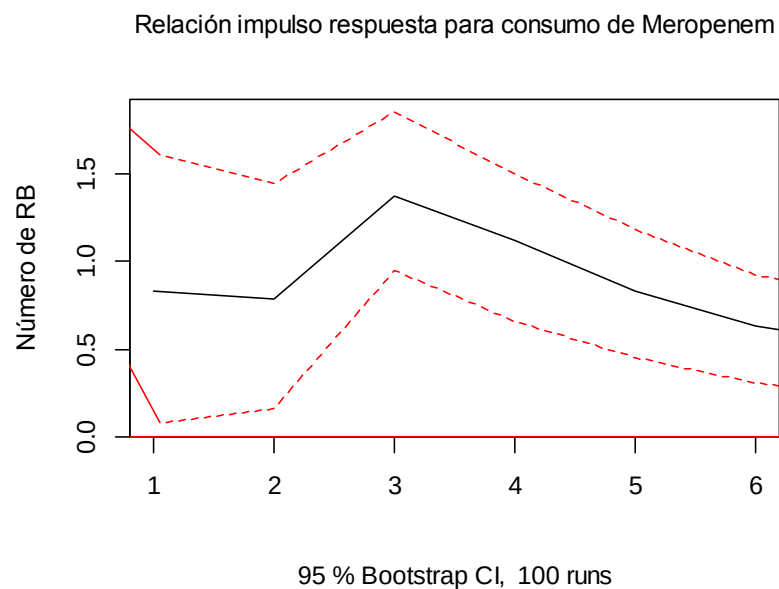
En la tabla 7 se presentan las diferentes pruebas que se realizaron con el fin de evaluar si se presentaba correlación entre la aparición de resistencia tipo BLEE y el consumo de un antibiótico específico tomando como una sola unidad la suma de las áreas UCI + No UCI; dichas pruebas indican correlación entre todos los modelos bivariados evaluados.

**Tabla 7.** Modelo impulso respuesta de series de tiempo para la aparición de resistencias bacterianas tipo BLEE entre 2011 y 2015 en UCI + No UCI

| Resistencia bacteriana de tipo BLEE (RB BLEE) + antibiótico | Cointegración | Valor estadístico | Valor crítico (alfa=0,05) | Orden VAR |
|-------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|---------------------------|-----------|
| RB BLEE + Meropenem                                         | r≤1           | 47,29             | 12,25                     | 2         |
|                                                             | r=0           | 166,58            | 25,32                     |           |
| RB BLEE + Piperacilina tazobactam                           | r≤1           | 77,26             | 12,25                     | 2         |
|                                                             | r=0           | 160,02            | 25,32                     |           |
| r=0 No hay relaciones de cointegración                      |               |                   |                           |           |
| r=1 Hay una relación de cointegración                       |               |                   |                           |           |

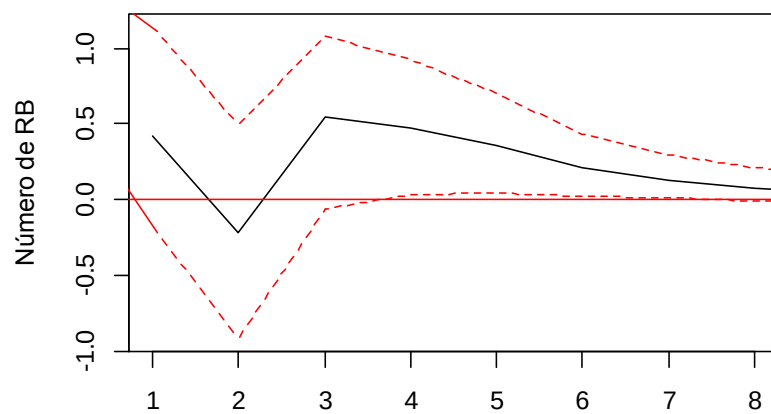
En las figuras 49 y 50 se pueden observar los gráficos de los modelos VAR establecidos en la tabla 7; cada uno de estos modelos tiene sus correspondientes intervalos de confianza y corresponden a la correlación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE tomando como una sola unidad UCI + No UCI.

**Figura 49.** *Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Meropenem en DDD*



**Figura 50.** Asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Piperacilina + tazobactam en DDD

Relación impulso respuesta para consumo de Piperacilina + tazobactam



95 % Bootstrap CI, 100 runs

## **8. Discusión**

Se encontró una serie de tiempo de DDD para cada uno de los antibióticos evaluados. En estas series se pudo determinar el comportamiento del consumo de los medicamentos entre 2011 y 2015 con predicción del primer semestre de 2016. Se establecieron los intervalos de confianza para cada una de las predicciones, lo cual permite inferir los valores en los cuales se espera que se encuentre el consumo de los antibióticos en estos seis meses.

Lo anterior permite un manejo adecuado del inventario del servicio farmacéutico infiriendo el consumo de los medicamentos y, de esta forma, se previene la inoportunidad en la dispensación de los mismos, mitigando uno de los factores asociados a la aparición de resistencias bacterianas, el incumplimiento en la administración de los antibióticos a los pacientes (Pan American Health Organization, 2001 ).

Con gran preocupación se evidencia que a través del tiempo el consumo de antibióticos tiene tendencia al aumento. El medicamento en el que más se evidencia dicho aumento, es el Meropenem, antibiótico carbapenémico de última generación utilizado para combatir bacterias con resistencia de tipo BLEE (Micromedex , 2017).

Se proyectó el consumo de antibióticos para la clínica como una unidad, es decir, se sumó el consumo de cada antibiótico del área de UCI y de No UCI, esto con el fin de evidenciar si se presentaban diferencias entre el comportamiento de las áreas por separado y la clínica como un todo. Se obtuvo como resultado que los modelos utilizados para la clínica en su totalidad predecían el comportamiento del fenómeno, al igual que las series de las áreas por separado; sin embargo, los modelos se comportan de forma más precisa y se obtienen mejores predicciones cuando se trabajan las áreas

por separado. Esto porque las floras bacterianas de las áreas son diferentes. Las áreas de UCI tienen floras bacterianas con más mecanismos de resistencia que las demás áreas de las clínicas (V., 2009). Este fenómeno también puede obedecer a que, al unir dos series de tiempo, la característica de estacionariedad de la serie cambia en media y en varianza (Villavicencio, 2011).

Se realizaron series de tiempo para la aparición de resistencia bacteriana de tipo BLEE en las áreas de UCI y No UCI, en estas series se puede observar que el comportamiento tiene un componente cíclico o estacional, aleatorio y de tendencia. Al revisar el componente de tendencia, se detecta el aumento de la cantidad de bacterias resistentes durante el tiempo de estudio, lo que puede estar relacionado con el aumento del consumo de antibióticos. En el Hospital Universitario de Tübingen en Alemania, se realizó una investigación que relacionó la aparición de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes y el consumo de antibióticos utilizando como técnica estadística las series de tiempo; los resultados encontrados según las proyecciones realizadas concluían que, si se disminuía anualmente en un cuatro por ciento el consumo de Meropenem, se atenuaba en 62,5% (intervalo de confianza entre el 15% y 110%) la tendencia creciente de aparición de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (Willmann M, 2013). Estos resultados muestran el impacto de controlar el consumo de antibióticos en las instituciones prestadoras de salud, para reducir la aparición de bacterias resistentes a los medicamentos.

Se evaluaron los diagnósticos de los pacientes que presentaron una o más infecciones con bacterias que presentaban resistencia de tipo BLEE. Al proyectar las series de tiempo, no se observó tendencia o estacionalidad para cada uno de los diagnósticos, por lo tanto, el diagnóstico probablemente no es un factor incidente en la aparición de resistencias. Esto nos permite concluir que no es posible predecir el

comportamiento de la aparición de las resistencias bacterianas utilizando como base los diagnósticos y/o el lugar de donde se aislaron las bacterias. Los microorganismos (bacterias gram-negativas) tienen tendencia a invadir ciertos fluidos o tejidos del organismo de forma específica, como es el caso de *E. coli* que se encontró en su mayoría en las muestras de orina.

Se realizó la prueba de cointegración de Johansen con el objetivo de evaluar si había presencia de relación entre las dos series, obteniéndose que para cada sistema de series había más de dos relaciones de cointegración, es decir, se pudo definir más de dos relaciones entre las series. Como resultado de lo anterior y, teniendo en cuenta que las series eran estacionarias, se realizó un modelo VAR.

Una vez definido el modelo, se evaluó el comportamiento de las resistencias bacterianas ante un cambio en el consumo de antibióticos, siendo el impulso el consumo de antibióticos y la respuesta la aparición de resistencias bacterianas, si tomamos como ejemplo la asociación entre la aparición de resistencia bacteriana tipo BLEE con relación al consumo de Ampicilina + sulbactam en DDD, se observa que al aumentar en DDD el consumo del antibiótico en el momento 0, se espera que el promedio de las resistencias bacterianas aumente hasta llegar a una unidad en la semana 3, es decir si por ejemplo la media de la resistencias es de 4 y aumento en una DDD el consumo del antibiótico, se espera que la media de la resistencia aumente hasta 5 en la semana 3 y posteriormente dependiendo de los impulsos de las DDD se esperaría que de esa misma forma se comporte el cambio de la media de la aparición de las resistencias.

Desde diferentes estudios se ha intentado dilucidar la relación entre el consumo de antibióticos y la aparición de microorganismos resistentes a los mismos,

por ejemplo, en Grecia, en el Hospital Universitario de Heraklion, se realizó un estudio en el cual se relacionó el consumo de antibióticos y la incidencia *Enterococcus* resistentes a vancomicina (ERV), en este estudio se obtuvo que la presión que se realiza sobre la flora bacteriana con el uso inadecuado de antibióticos, trae como consecuencia el aumento en la incidencia ERV (E. I. Kritsotakis, 2008), de igual forma, en Taiwán se realizó un estudio en donde se buscó la correlación entre el consumo de antibióticos y la resistencia entre *Staphylococcus aureus* y enterococos causantes de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria y al igual que el estudio realizado en Alemania, se encontró que el uso inadecuado de los antibióticos, lleva a la aparición de bacterias multirresistentes (Hsueh, 2011). Esto demuestra que el uso de los antibióticos está directamente relacionado con la aparición de bacterias multirresistentes y, por consiguiente, se debe buscar estrategias que permitan utilizar los antibióticos de forma correcta para evitar la propagación de la aparición de bacterias multirresistentes.

Con este estudio se logró caracterizar la relación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias bacterianas de forma cuantitativa, en concordancia o corroborando las conclusiones presentadas por la Organización Mundial de la Salud, en donde se estableció que el uso inadecuado de los antibióticos es uno de los factores determinantes para desencadenar resistencias en las bacterias (Organización Mundial de la Salud, 2017), con el valor adicional de que en dicho informe la relación se hace de forma cualitativa, y en el presente estudio se hace de forma cuantitativa. Con los datos recolectados y con los resultados obtenidos, se pueden diseñar estrategias que permitan disminuir la incidencia de bacterias con resistencia de tipo BLEE a través del uso racional de antibióticos.



## 9. Conclusiones

Se caracterizó el patrón de variación temporal del consumo de antibióticos entre 2011 y 2015, permitiendo así predecir el comportamiento en el tiempo del consumo de los medicamentos para el primer semestre del 2016, esta predicción dio paso a la optimización del inventario del servicio farmacéutico de los antibióticos evaluados en las series de tiempo.

Se caracterizó el patrón de variación temporal de la aparición de resistencias bacterianas de tipo BLEE entre 2011 y 2015, permitiendo así predecir su comportamiento en el tiempo para el primer semestre de 2016, y con esto, identificar las semanas epidemiológicas en las que se podrían llegar a presentar picos de aparición de las bacterias resistentes.

Se logró relacionar el consumo de antibióticos y la aparición de resistencia bacterianas de tipo BLEE a través del modelo VAR, teniendo como impulso el consumo de antibióticos y como respuesta la aparición de resistencias bacterianas. Esta relación permitió identificar los aumentos de las DDD necesarios para que se genere bacterias resistentes y el tiempo en semanas en que se puede llegar a evidenciar este fenómeno.

Esta predicción permitirá tomar decisiones de cara al uso racional de antibióticos dentro de la clínica, fomentando una cultura de formulación de antibióticos por los profesionales de la salud.

Con este trabajo se comienza a dar respuesta a la pregunta que ha formulado la Organización Mundial de la Salud con respecto a si es posible predecir de forma cuantitativa la relación entre consumo de antibióticos y la aparición de resistencias

bacterianas, dejando en claro que éste es apenas el comienzo de un estudio que requiere realizarse de forma global para todas las resistencias bacterianas que afectan la salud pública mundial.

## **10. Recomendaciones**

Se recomienda sistematizar las historias clínicas de los pacientes para poder realizar trazabilidad a los tratamientos y procedimientos a los cuales son sometidos.

Se recomienda tener un sistema informático en las instituciones prestadoras de salud que garantice que los medicamentos dispensados en los servicios farmacéuticos son los realmente administrados a los pacientes, y en dado caso que no sea posible administrarlos, el sistema elimine los registros de dispensación de los medicamentos no administrados.

Se recomienda realizar un estudio multicéntrico en el cual se obtengan resultados que sean extrapolables a varias instituciones de salud, y de esta forma crear estrategias de salud pública que permitan disminuir el creciente fenómeno de la incidencia de bacterias multirresistentes a los antibióticos.

## 11. Referencias

- Alvaro, G. M. (2010). *Análisis de series de tiempo* (Vol. I). Bogotá, Colombia: Pontificia Universidad Javeriana.
- Borja, V. H. (11 de 2000). Estudios ecológicos. *Salud Pública de México*, 42(6).
- C. C., R. G., & A. Z. (Abril-Junio de 2007). La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colombia Médica*, 38(2), 149-158.
- D.L. Monnet, J. L. (2001). Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. *Clinical Microbiology and Infection*, 7(5).
- De Kraker, M. E. (2013). The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(9), 860-868.
- E. I. Kritsotakis, A. C. (2008). The dynamic relationship between antibiotic use and the incidence of vancomycin-resistant Enterococcus: time-series modelling of 7-year surveillance data in a tertiary-care hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, 14(8), 747-754.
- García, Á. M. (2010). *Análisis de Series de Tiempo* (Primera edición ed.). Bogotá D.C.: Pontificia Universidad Javeriana.
- Geancarlo, G. (2009). *Relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana en instituciones colombianas de tercer nivel de atención*. Bogotá: Instituto de investigaciones clínicas.
- George Box, G. J. (2015). *Time series analysis* (1 ed.). New Jersey: Wiley.
- Gerding, D. (1991). Aminoglycoside resistance and aminoglycoside. *Antimicrob Agents*, 35(7).
- Hsueh, C. C. (2011). Correlation between antimicrobial consumption and resistance among *Staphylococcus aureus* and enterococci causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 30(2), 265–271.
- Iruka, N., Ramanan, L., Zulgar, A., & Adriano, G. (2005). Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. *The Lancet*, 481-493.
- Jenkins, G. (1970). Time series analysis; forecasting and control. En G. Box. San Francisco.
- Juhee Park, E. H. (2017). Antibiotic use in South Korea from 2007 to 2014: A health insurance database-generated time series analysis. *Journal List > Plos One* , 12(5).
- K, B. (1999). Antibiotic resistance: a current perspective. *Br J Clin Pharmacol*, 48, 109-124.
- Kapil A. (2005). The challenge of antibiotic resistance: Need to contemplate. *Indian J Med Res*, 121, 83-91.

- Kfoury, J. S., & GF, A. (2003). Recent development in  $\beta$  lactamases and extended spectrum  $\beta$  lactamases. *BMJ*, 327, 1209-1213.
- Leal, A. L. (2013). "La carbapenemasa NDM ya está en Colombia. Es la llegada de las "superbacterias" ? Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá, Bogotá D.C., Bogotá D.C.
- Leal, A. L. (2014). Mayo 5 Día Mundial de lavado de manos dedicado a la contención de la resistencia bacteriana. Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá, Bogotá D.C., Bogotá D.C.
- Leal, A. L. (2015). Infecciones micóticas en nuestros hospitales. Grupo para el control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá, Bogotá D.C., Bogotá D.C.
- Leal, A. L. (2016). Co-producciones de carbapenemasas un fenómeno en aumento y de difícil detección en el laboratorio de microbiología con pruebas fenotípicas . Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá, Bogotá D.C., Bogotá D.C.
- Levy, S. (2004). Antibacterial resistance worldwide: Causes, challenges and responses. *Nature Med*, 10, 122-129.
- Linares, J., & J. M. (2004). Resistencia a los antimicrobianos y virulencia bacteriana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 23, 86-93.
- María Eugenia Pinto, M. T. (2012). La prevención es clave frente a Klebsiella pneumoniae productora de KPC.
- Martinez-Schnell, R. W. (1989). Increases in premature mortality due to homicide United States. *Violence and victims*, 4(4).
- McGowan, J. (1998). Antimicrobial resistance: a worldwide problem for health care institutions. *Am Infect Control*, 26(6).
- Michael Snipes, D. C. (6 de 2014). Model selection and Akaike Information Criteria: An example from wine ratings and prices. *Wine Economics and Policy*, 3(1), 3-9. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212977414000064>
- Micromedex . (2017). TRUVEN HEALTH ANALYTICS MICROMEDEX SOLUTIONS. (Micromedex, Productor) Recuperado el 14 de 11 de 2017, de TRUVEN HEALTH ANALYTICS MICROMEDEX SOLUTIONS: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>
- MicroScan. (2010-2014). Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).
- Novales, A. (2011). Modelos vectoriales autoregresivos (VAR) (1 ed.). Madrid.
- Organización Mundial de la Salud. (2001). Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. OMS.
- Organización Mundial de la Salud. (Octubre de 2015). Resistencia a los antibióticos. Recuperado el 17 de Octubre de 2016, de Centro de prensa: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/es/>

- Organización Mundial de la Salud. (Agosto de 2017). *10 datos sobre la resistencia a los antimicrobianos*. Organización Mundial de la Salud.
- Organization, W. H. (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. WHO, Switzerland.
- Pan American Health Organization. (2001 ). Antimicrobial resistance Bibliography. *Division of Disease Prevention and Control Communicable Diseases Program*.
- Paterson, D., & Bonomo, R. (2005). Extended-spectrum b-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*, 18, 657-686.
- Prescott, L., Harley, J., & Klein, D. (2004). *Microbiología general* (Vol. 5). Madrid, España: Interamericana, McGraw Hill.
- R. Wenzel, M. W. (1999). managing antibiotic, use impact of infection control. *Clin Infect Dis*, 28(5).
- Resistencia a los antimicrobianos. (2016). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 17 de octubre de 2016, de Centro de prensa:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
- SB., L. (1998). The challenge by antibiotic resistance. *Sci Am*, 276, 46-53.
- Sussmann O., M. L. (2002). Resistencia bacteriana. *Vniversitas medica* , 43(1), 1.
- Thomson, K., & Smith, M. (2000). *The new beta-lactamases of gramnegative bacteria at the dawn of the new millennium* (Vol. 2).
- U.S. Department of Commerce. (2012). Recuperado el 24 de 7 de 2017, de NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods:  
<http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/pmc/section4/pmc4481.htm>
- Universidad Autónoma de Madrid. (2004). Recuperado el 20 de 07 de 2017, de Curso de Predicción Económica y Empresarial:  
[https://www.uam.es/docencia/predysim/prediccion\\_unidad3/3\\_3\\_doc1.pdf](https://www.uam.es/docencia/predysim/prediccion_unidad3/3_3_doc1.pdf)
- V., J. (Septiembre de 2009). Resistencia bacteriana a los antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Caldas, 1992-1994. *Colombia Médica* , 27.
- Villavicencio, J. (2011). *Introducción a series de tiempo*. Recuperado el 20 de 07 de 2017, de Instituto de Estadísticas de Puerto Rico:  
[http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/38458362/manual\\_intro\\_series\\_tiempo.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1500587645&Signature=UuhWiPlh5v1Vrmav5dnGoDnLCms%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DIntroduccion\\_a\\_Serie](http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/38458362/manual_intro_series_tiempo.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1500587645&Signature=UuhWiPlh5v1Vrmav5dnGoDnLCms%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DIntroduccion_a_Serie)
- Villegas MV, C. A. (2004). Prevalence of extended-spectrum-lactamases in *Kebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from eight Colombian hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 49, 217-222.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2016). Recuperado el 13 de 5 de 2017, de World Health Organization :  
[https://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/)

Willmann M, M. M. (2013). Time Series Analysis as a Tool To Predict the Impact of Antimicrobial Restriction in Antibiotic Stewardship Programs Using the Example of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(4), 1797-1803.

Winokur PL, C. R. (2001). Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum betalactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis*, 32, 94-103.

Y. Wenzel, M. E. (2000). Managing antibiotic resistance. *England Journal of Medicine*.