



Aproximación metodológica

al consumo ambulatorio de antibióticos



Aproximación metodológica

al consumo ambulatorio de antibióticos

AUTOR

Jobany Castro Espinosa

VIGILADA
MINISTERIO DE SALUD



EDITORIAL

Castro Espinosa, Jobany
Aproximación metodológica al consumo ambulatorio de
antibióticos / Jobany Castro Espinosa- Edición Edward Javier
Ordoñez. -- Cali : Universidad Santiago de Cali, 2018.

148 páginas : fotografías ; 23 cm

Incluye índice de contenido

1. Manejo ambulatorio de antibióticos 2. Ciencias de la salud 3. Investigación
en salud I. Tít.

CEP-Banco de la República-Biblioteca Luis Ángel Arango



Aproximación metodológica al consumo ambulatorio de antibióticos.

© Universidad Santiago de Cali.

© **Autor:** Jobany Castro Espinosa.
Cali, Colombia - 2018

1a. Edición 100 ejemplares

ISBN: 978-958-5522-83-1

ISBN (Libro digital): 978-958-5522-84-8

Fondo Editorial

University Press Team

Carlos Andrés Pérez Galindo
Rector

Rosa del Pilar Cogua Romero
Directora General de Investigaciones
Edward Javier Ordoñez
Editor en Jefe

Comité Editorial

Editorial Board

Rosa del Pilar Cogua Romero
Monica Chávez Vivas
Edward Javier Ordoñez
Luisa María Nieto Ramírez
Sergio Molina Hincapie
Saúl Rick Fernández Hurtado
Sergio Antonio Mora Moreno
Francisco David Moya Chaves

Correcciones de autor/Improved version submission:

Junio (June) de 2018

Aprobación/Acceptance:

Septiembre (September) de 2018

Diseño y diagramación

Juan Diego Tovar Cardenas
Cel. 301 439 7925

Juleyni Patiño Mejía
Cel. 315 772 6462

Universidad Santiago de Cali
Tel. 5183000 - Ext. 322

Impresión

SAMAVA EDICIONES E.U.
Tel: (2) 8235737

Distribución y Comercialización

Universidad Santiago de Cali

Publicaciones

Calle 5 No. 62 - 00

Tel: 518 3000, Ext. 323 - 324 - 414

Proceso de arbitraje doble ciego:

"Double blind" peer-review

Recepción/Submission:

Octubre (October) de 2017

Evaluación de contenidos/Peer-review

outcome:

Febrero (February) de 2018



AGRADECIMIENTOS

Para este trabajo fue importante contar con los datos de las droguerías por comunas en Santiago de Cali, dado que a partir de ellos se pudo realizar la recolección de dicha información y realizar las estimaciones por comunas. Por esta razón agradezco a la Unidad Ejecutora de Saneamiento del Valle, así como a todas las personas que participaron en este proyecto bien sea recogiendo dicha información o a quienes la suministraron, sean propietarios o funcionarios de las droguerías que participaron.

CONTENIDO

PRESENTACIÓN.....	15
CAPÍTULO I GENERALIDADES DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS	17
CAPÍTULO II METODOLOGÍA EMPLEADA	31
CAPÍTULO III RESULTADOS GLOBALES DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS.....	55
CAPÍTULO IV RESULTADOS DEL ANÁLISIS GEOESPACIAL DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS.....	63
CAPÍTULO V RESULTADOS DEL ANÁLISIS TEMPORAL DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS.....	97
CAPÍTULO VI RESULTADOS DE LA CORRELACIÓN DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS CON VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLIMATOLÓGICAS.....	107
CAPÍTULO VII DISCUSIONES.....	117
ACERCA DEL AUTOR.....	143
PARES EVALUADORES	145

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Proyección de la población por comunas para Santiago de Cali por años desde 2010 a 2013.	32
Tabla 2. Descripción de los principios activos seleccionados para el estudio.....	36
Tabla 3. Definición operacional de las covariables para el cálculo de la variable dependiente.....	39
Tabla 4. Definición operacional de la variable dependiente, consumo de antibiótico.....	40
Tabla 5. Definición operacional de las variables independientes, climatológicas.....	41
Tabla 6. Definición operacional de las variables independientes, sociodemográficas.....	44
Tabla 7. Datos de ventas y consumos procesados.....	55
Tabla 8. Participación de droguerías por comunas.	57
Tabla 9. Medidas resumen y de dispersión de las variables independientes climatológicas.....	60
Tabla 10. Medidas resumen y de dispersión de las variables independientes sociodemográficas.....	61
Tabla 11. Comunas de mayor y menor consumo para el total y para cada antibiótico durante el periodo de estudio.....	64
Tabla 12. Consumo total, prueba de normalidad, comuna de mayor y de menor consumo para el total y para cada antibiótico.	70
Tabla 13. Estadísticas de la autocorrelación espacial global para el total y para cada uno de los antibióticos.....	71
Tabla 14. Comunas significantes por tipo de asociación para el consumo total y el de cada uno de los antibióticos.....	95
Tabla 15. Mes-año y mes ponderado de mayor y menor consumo para el total y para cada antibiótico.....	98
Tabla 16. Mes de mayor y menor consumo para el total y para cada antibiótico durante el periodo de estudio.	101
Tabla 17. Consumo anual y tendencia para el total y para cada antibiótico.....	105

Tabla 18. Modelos de regresión lineal múltiple del consumo total y de cada uno de los antibióticos vs las variables sociodemográficas.	109
Tabla 19. Modelos de regresión ponderada geográficamente obtenidos para el consumo total y para cada uno de los antibióticos vs las variables independientes.	111
Tabla 20. Modelos de correlación múltiple del consumo total y de cada uno de los antibióticos con las variables climatológicas.	116

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Propagación de la resistencia microbiana en la comunidad.	18
Figura 2. Línea de tiempo de la emergencia de Resistencia microbiana	19
Figura 3. Factores relacionados con la presión selectiva en pacientes ambulatorios y hospitalizados	20
Figura 4. Modelo de trabajo sobre el consumo de antibióticos relacionado con el componente espacial.	27
Figura 5. Modelo de trabajo sobre el consumo de antibióticos relacionado con el componente temporal.....	29
Figura 6. Participación de droguerías por comuna y según la proporción de participación esperada.	58
Figura 7. Descripción del proceso de encuesta de las droguerías y su participación en el estudio.....	59
Figura 8. Consumo en Dosis Diaria Definida total ponderado por 1000 habitantes-día para el total y para cada antibiótico entre 2010y 2013	62
Figura 9 a. Consumo total de antibióticos por comunas.....	65
Figura 9 b. Consumo total de amoxicilina por comunas.	65
Figura 9 c. Consumo total de azitromicina por comunas (2017).....	66
Figura 9 d. Consumo total de doxiciclina por comunas.....	66
Figura 9 e. Consumo total de cefalexina por comunas.....	67
Figura 9 f. Consumo total cefuroxima por comunas.	67
Figura 9 g. Consumo total ceftriaxona por comunas.....	68
Figura 9 h. Consumo total cefepima por comunas.	68
Figura 9 i. Consumo total norfloxacin por comunas.	69
Figura 9 j. Consumo total ciprofloxacina por comunas.	69
Figura 10 a. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de los antibióticos. a-Total	73
Figura 10 b. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la amoxicilina.....	73

Figura 10 c. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la azitromicina.....	74
Figura 10 d. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la doxiciclina.....	74
Figura 10 e. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la cefalexina.....	75
Figura 10 f. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la cefuroxima.....	75
Figura 10 g. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la ceftriaxona.....	76
Figura 10 h. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la cefepima.....	76
Figura 10 i. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la norfloxacin.....	77
Figura 10 j. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la ciprofloxacina.....	77
Figura 11. Estadístico I de Moran local expresado en porcentaje para el total y para cada uno de los antibióticos.....	78
Figura 12. Consumo del total y de cada uno de los antibióticos mes a mes durante el periodo de estudio.....	100
Figura 13. Consumo total ponderado por meses del año de 2010 a 2013 (media, intervalo de confianza superior, intervalo de confianza inferior).	102
Figura 14 a. Consumo ponderado por meses del año del total, de la amoxicilna y de la azitromicina.....	103
Figura 14 b. Consumo ponderado por meses del año del total y de doxiciclina, ciprofloxacina, norfloxacin, cefalexina, ceftriaxona, cefuroxima y cefepima	104

ÍNDICE DE MAPAS

Mapa 1. Distribución espacial del consumo total por comunas.....	81
Mapa 2. Distribución espacial del consumo de amoxicilina por comunas.....	82
Mapa 3. Distribución espacial del consumo de azitromicina por comunas.....	84
Mapa 4. Distribución espacial del consumo de doxiciclina por comunas.....	85
Mapa 5. Distribución espacial del consumo de cefalexina por comunas.....	87
Mapa 6. Distribución espacial del consumo de cefuroxima por comunas.....	88
Mapa 7. Distribución espacial del consumo de ceftriaxona por comunas.....	90
Mapa 8. Distribución espacial del Consumo de Cefepima por comunas.....	91
Mapa 9. Distribución espacial del consumo de norfloxacin por comunas.....	93
Mapa 10. Distribución espacial del Consumo de Ciprofloxacina por comunas.....	94
Mapa 11. Efecto de las variables independientes sobre el consumo total de antibióticos en DHD / 1000 habitantes-día.....	112
Mapa 12. Efecto de las variables independientes sobre el consumo de ciprofloxacina en DHD / 1000 habitantes-día.....	113
Mapa 13. Efecto de las variables independientes sobre el consumo de cefalexina en DHD / 1000 habitantes-día.....	114
Mapa 14. Efecto de las variables independientes sobre el consumo de doxiciclina en DHD / 1000 habitantes-día.....	115

PRESENTACIÓN

En este libro se plasma el proyecto de investigación titulado Análisis Espacial y Temporal del Consumo de Antibióticos. Este consistió en la estimación del consumo de antibióticos a partir de las ventas en droguerías en Santiago de Cali, empleando para ello la metodología de la Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes día. Esta es una metodología estandarizada y empleada a nivel mundial para estimar el consumo de medicamentos de una forma poblacional. Esto permite entonces, realizar comparaciones con los resultados de otros estudios a nivel mundial, con datos de población, periodos de tiempo o áreas diferentes.

Este trabajo muestra un análisis geoespacial del consumo, identificando de forma diferencial el consumo por comunas en Santiago de Cali, lo cual permite identificar cuales de estas tienen un consumo superior a las demás. También muestra un análisis temporal en el que se describe el patrón de consumo en distintas unidades de tiempo, desde cada mes del periodo de estudio, cada mes del año y de forma anual; ello permitió identificar meses del año de mayor o de menor consumo durante un determinado periodo del estudio.

Adicional a esto se realizaron correlaciones del consumo con variables sociodemográficas de las comunas y de variables climatológicas, permitiendo identificar aquellas variables que se asocian al consumo.

Este es un libro producto de investigación que puede servir de guía para quienes quieran llevar a cabo estudios en los que pretendan estimar el consumo de estos medicamentos a nivel ambulatorio a partir de las ventas en droguerías; también para identificar comunas y periodos del año de alto consumo y para llevar a cabo medidas de intervención que busquen disminuir dicho consumo.

Jobany Castro Espinosa

I

GENERALIDADES DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

1.1. Resistencia microbiana un problema de salud pública mundial

En tiempos remotos las enfermedades causadas por microorganismos, junto con las guerras, constituyeron las principales causas de muerte en el mundo; la esperanza de vida se ubicaba alrededor de los 40 años, situación que empieza a mejorar con el advenimiento de los medicamentos antimicrobianos (1). Estos medicamentos pueden ser empleados en pacientes hospitalizados o ambulatorios. Sin embargo, los microorganismos pueden sufrir cambios genéticos que les confieren mecanismos de defensa contra los antibióticos a lo que se le conoce como *resistencia microbiana* (2, 3, 4). Esta es una consecuencia del uso de los antibióticos y especialmente de su uso inadecuado. La resistencia microbiana puede provocar el aumento de la estancia hospitalaria, un aumento en el gasto en medicamentos (3, 5, 6, 7) e incluso la muerte al paciente (3, 8). También puede tener un impacto económico negativo sobre el paciente y su familia, la población general e incluso la economía de un país por el impacto a su sistema de salud (3, 5, 6). Por esta razón es considerada como un problema de salud pública mundial (9).

Las prácticas de prescripción inadecuada, la falta de regulación en la venta de antibióticos, el incumplimiento en el tiempo de tratamiento, el empleo de dosis inferiores para los tratamientos (subdosificación) e incluso el uso como promotores de crecimiento en animales, son aspectos relacionados con el mal uso de estos medicamentos. Todo esto contribuye a que se transfieran de forma horizontal los genes de resistencia entre los microor-

ganismos y la diseminación clonal de cepas resistentes, haciendo que disminuyan los microorganismos sensibles y aumenten los resistentes, fenómeno al que se le conoce como *presión selectiva*, permitiendo que se propague la resistencia microbiana en la comunidad (10) (**Figura 1**).

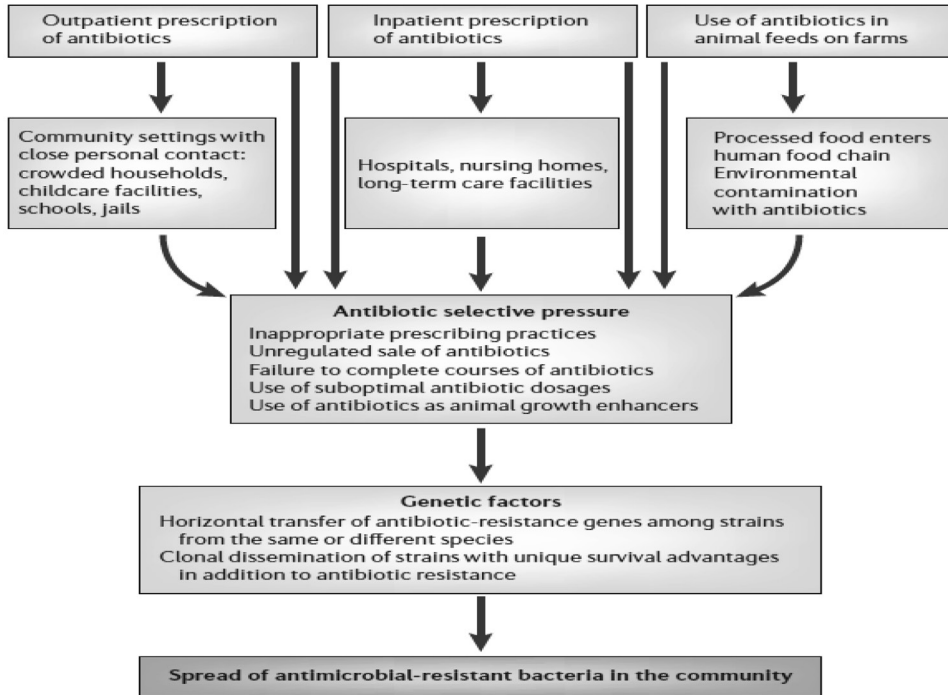


Figura 1: Propagación de la resistencia microbiana en la comunidad.

Fuente: Furuya et al. 2006 (10).

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

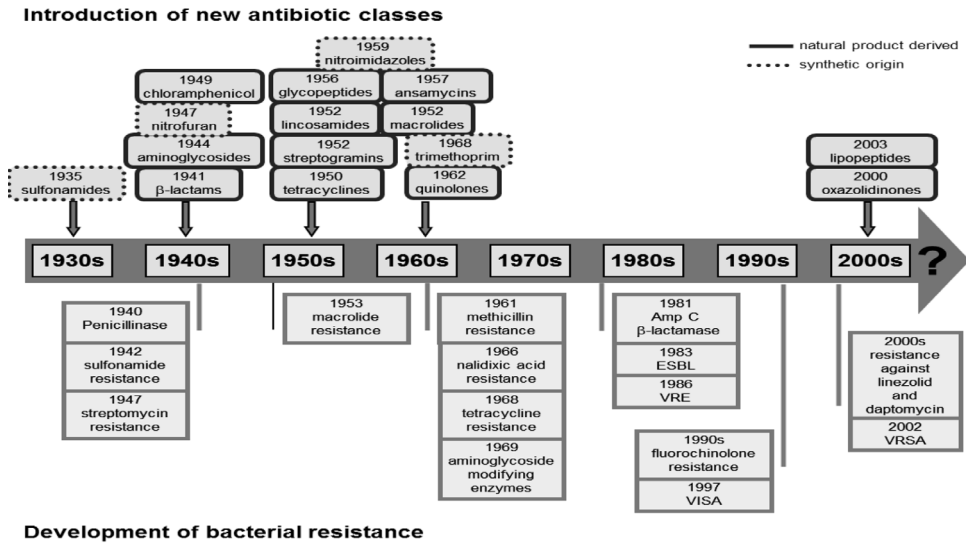


Figura 2: Línea de tiempo de la emergencia de Resistencia microbiana.

Fuente: Lumibyte (11).

Los laboratorios farmacéuticos hoy en día no muestran mucha preocupación por la generación de nuevos antibióticos (1), debido a que a estas enfermedades no las consideran de prioridad, en parte porque el interés de la industria se centra más en las enfermedades crónicas. Esta situación ha llevado a que el número de antimicrobianos vaya en decrecimiento, en contraste con un aumento progresivo de la resistencia de los microorganismos.

Debido a esta preocupante situación la Organización Mundial de la Salud afirmó que: “Si no se toman medidas, se corre el riesgo de llegar a una situación en la que para estos microorganismos no existan medicamentos para combatirlos” (7, 6, 12).

En el Sistema de Salud, los pacientes de los ambulatorios son atendidos por las Entidades Promotoras de Salud (EPS), mientras que los hospitalizados son atendidos por las Instituciones Prestadoras de Salud (IPS). En ambos casos ellos cuentan con profesionales encargados de atender sus necesidades de salud. Por un lado el médico que prescribe sus medicamentos, el químico farmacéutico o

regente de farmacia que los dispensa y el personal de enfermería que los administra. Por otro lado, el paciente ambulatorio que no es atendido en el Sistema de Salud, puede adquirir medicamentos en droguerías que son establecimientos farmacéuticos por fuera de este Sistema.

En este último caso el médico pudo haber prescrito los medicamentos, aunque en muchos otros casos es posible que sean recomendados por el vendedor de la droguería, el mismo paciente, familiares o amigos, –situación llamada automedicación– (13) y que puede llevar a su uso inadecuado. Los medicamentos son recibidos de las droguerías, que sin el control adecuado por parte de las entidades encargadas, pueden presentar inconvenientes por la venta no regulada, así como problemas de almacenamiento y la calidad de los medicamentos. La administración de los medicamentos es llevada a cabo por el mismo paciente, familiares o amigos, lo cual puede llevar al incumplimiento en el tiempo de tratamiento o a la subdosificación de los medicamentos. Todos estos pueden ser factores que se relacionen con el fenómeno de presión selectiva que es un determinante de la resistencia microbiana. Este fenómeno es más probable que se presente al adquirir medicamentos en las droguerías sin al prescripción adecuada (**Figura 3**) (6,14).

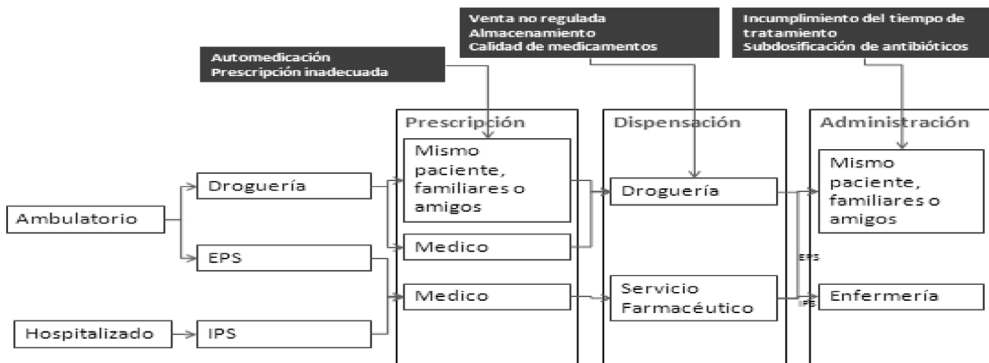


Figura 3: Factores relacionados con la presión selectiva en pacientes ambulatorios y hospitalizados.

Fuente: elaboración propia (2017).

Diversos estudios han relacionado el consumo de antibióticos con la resistencia microbiana (15, 16, 17, 18) y la instauración de programas de contención del consumo, con la reducción de las tasas de resistencia microbiana (19, 20, 21, 22).

Por este motivo la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han emitido recomendaciones sobre la importancia de instaurar en los países sistemas de vigilancia del consumo de antibióticos, como una de las estrategias para la contención de la resistencia microbiana (9). En este sentido, se han implementado sistemas de vigilancia y se llevan a cabo estudios que determinan el consumo de antibióticos en la comunidad y en las instituciones de salud. Entre ellos se encuentra el sistema de vigilancia Europeo de consumo de antibióticos (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption-ESAC*) (23) y también estudios en Latinoamérica (24).

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

1.2. Estudios de utilización de medicamentos y vigilancia del consumo de antibióticos

Entre las recomendaciones de la OMS y la OPS para la contención de la resistencia microbiana se incluyó la vigilancia del uso y abuso clínico de los antibióticos (25, 26). Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) son estudios farmacoepidemiológicos que se ocupan de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes (27,30). De esta manera se constituyen en una valiosa herramienta para evaluar el uso de los antimicrobianos en la población general (31, 35) u hospitalizada (36,39) y a partir de ellos plantear diversas políticas que sirvan para intervenir sobre estas poblaciones (40, 41).

Con el fin de estandarizar la manera de denominar e identificar los fármacos, emplear una clasificación común y proponer unidades susceptibles de comparación los expertos del Grupo de Investigación de Consumo de medicamentos (DURG por sus siglas en inglés), vinculado a la OMS, adoptó la Denominación Común Internacional (DCI), la clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC) y la Dosis Diaria Definida (DDD) en los estudios de utilización de medicamentos (29, 42). La DCI es el nombre recomendado por la Organización Mundial de la Salud para cada medicamento identificándolo así internacionalmente (42). La ATC está basada en la clasificación anatómica que utiliza la industria farmacéutica (29,42) y la DDD es la Dosis Diaria Definida en adultos cuando el principio activo es usado en su indicación principal (29,42).

Por las características de este tipo de estudios, esta metodología se ha empleado en Colombia (34,37,43-45) y en el mundo (24,33,35,36,38,39,46-58) para determinar el consumo de antibióticos en diferentes áreas geográficas (48,59,60,61), en diferentes períodos de tiempo. También se ha empleado para la evaluación de programas o estrategias de impacto (62,63) o para determinar factores asociados al consumo de los antimicrobianos (60,61).

Dado lo anterior varios países y regiones se han sumado a la vigilancia del consumo de antimicrobianos -como una estrategia propuesta por la OMS- para contener la resistencia microbiana en el mundo, empleando para ello los estudios de utilización de medicamentos. En Europa se creó en 2001 el proyecto European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC), que se encarga de vigilar el consumo de antibióticos tanto a nivel hospitalario como en la Comunidad de países europeos (23). Este proyecto ha encontrado una amplia variación en el consumo general de antibióticos entre países, siendo el más alto Francia (32,2 DDD/1000hab/día) y el de menor consumo el Reino de los Países Bajos (10,0 DDD/1000hab/día). Se ha observado un cambio en el consumo de antibióticos desde los viejos de estrecho espectro, hasta los nuevos de amplio espectro. También las fluctuaciones estacionales con picos de aumento en invierno (55).

En el caso de las quinolonas el consumo ha fluctuado entre 0.25 y 3.1 DDD/1000 habitantes, siendo el país de mayor consumo

Portugal. Las quinolonas de segunda generación representan más del 50% del uso de este tipo de medicamentos. Las nuevas quinolonas respiratorias (levofloxacin y moxifloxacin) representan más del 10% del total de quinolonas usadas en 12 países, con variación estacional extrema en estos países (57).

Para las cefalosporinas se encontró que el país de mayor consumo fue Grecia (6.18 DDD/1000 hab/día). Las de primera, segunda y tercera generación fueron las más usadas en seis, dieciséis y tres países, respectivamente. Se observa el uso de cuarta generación (principalmente cefepime) en ambulatorios en once países. Un aumento relativo en el consumo de los de segunda generación (principalmente cefuroxime) o tercera generación (principalmente cefpodoxime o cefixime) en más del 10% que se presentó en doce países coincidió con una disminución mayor en el uso de los de primera generación en ocho países (principalmente cefadroxilo, cefalexina o cefatrizine). En seis países el uso de cefalosporinas de primera generación aumentó, el de segunda generación disminuyó o ambas situaciones ocurrieron (58).

Una de las desventajas de la metodología de este proyecto es la falta de estandarización de la fuente de información, ya que el reporte de estos países puede hacerse a partir de las compañías farmacéuticas, comerciantes, farmacias, compañías de investigación de mercadeo, aseguradoras de salud, autoridades regulatorias, instituciones científicas o asociaciones profesionales de proveedores de salud (farmacéuticos). Por otro lado, el consumo entre ambulatorio y hospitalario es consolidado, pero en muchos países la metodología para ello no es muy clara. Otro aspecto es la diferencia de la representatividad de la información sobre el consumo que cada país entrega al proyecto. Además en el proyecto se reconocieron como desventajas los problemas de la cobertura de la población, los problemas de la cobertura de los medicamentos y los problemas con la mezcla de la información entre el consumo ambulatorio y hospitalario. Sin embargo como medida para estimar los sesgos presentados se categorizaron en diferentes grados de validez para cada dato en cada país y cada año reportado (23).

Para el caso de Latinoamérica un estudio realizado en ocho países (incluyendo Colombia), se encontró que el país de mayor consumo de antibióticos es Argentina con 16.64 DDD/1000 ha-

bitantes. Los subgrupos terapéuticos más consumidos de mayor a menor en todos los países incluyendo Colombia fueron los del grupo de penicilinas, macrolidos, lincosamidas, estreptograminas y quinolonas. La azitromicina fue el macrólido de mayor consumo y la utilización de las quinolonas permaneció en aumento para todos los países. Situaciones tales como crisis económica (como en Argentina), la implementación de reglamentaciones que prohíben el uso de antibióticos sin la prescripción médica en las farmacias y las campañas masivas (efectivas en Chile, aunque no lo fue tanto en Venezuela), son algunas de las razones que se postulan como las relacionadas con la reducción del consumo de antibióticos en países latinoamericanos. Estas cifras muestran un panorama favorable para Colombia en donde se mostró una reducción general del consumo de antibióticos, sin que los autores planteen una posible razón para ello (24).

Sin embargo este estudio no debe ser motivo de confianza absoluta por sus limitaciones metodológicas. Por ejemplo, la fuente de información no fue estándar, no se vislumbra la realización de un muestreo probabilístico, no se conoce cómo fue la distribución de consumo por ciudades (probablemente en algunas ciudades la magnitud y la tendencia pueda ser mucho mayor que en otras), etc. De manera casi inmediata, después de los resultados de este estudio se publicó en el 2010 el texto titulado *Regulación y promoción para el uso adecuado de antibióticos en México*, teniendo en cuenta que este fue uno de los países con mayor consumo general de antimicrobianos (41). En este documento se plantean siete lineamientos para el manejo de esta situación. Este puede considerarse como un claro ejemplo del efecto que sobre políticas nacionales pueden generar estudios encaminados a controlar el consumo de estos medicamentos.

En Colombia también se han realizado estudios de consumo de antibióticos a nivel ambulatorio, como lo muestra uno realizado en pacientes del régimen contributivo del Sistema General de Salud en 10 ciudades de Colombia (incluyendo Santiago de Cali). Se encontró que el consumo general fue de 1.58 DDD/1000 habitantes/día y que los antibióticos más dispensados fueron las penicilinas (amoxicilina y doxiciclina), seguidos de cefalosporinas de primera generación y sulfonamidas. El costo total de consumo de antibióticos fue de US \$ 1.708.350; por 1000 habi-

tantes día fue de US \$ 1.13 en 2005 y de US \$ 1.0 en 2006 (34). También en un servicio de consulta externa se encontró que los antibióticos más prescritos fueron cefalexina, ciprofloxacina y amoxicilina (35). Para el caso específico de Santiago de Cali, un estudio realizado en la Comuna cinco, mostró que la amoxicilina, la azitromicina, la doxiciclina y la ciprofloxacina que constituyeron el 15% (4/26) de los antibióticos revisados, fueron los de mayor consumo, representando el 70% del consumo entre quienes adquirieron este tipo de medicamentos (45). Además la se encontró en el caso de la amoxicilina que el vendedor de droguería era quien la recomendaba y que se empleara para afecciones del tracto respiratorio (13).

1.3. Consumo de antibióticos diferencial por áreas geográficas

El consumo de antibióticos se ha relacionado con resistencia microbiana, ambos (el consumo y la resistencia) son fenómenos que pueden presentar una distribución geográfica diferente en la población; por lo tanto se pueden abordar con modelos espaciales que intenten explicar su comportamiento (16, 64, 65).

La mejor referencia sobre estudios de consumo de antibióticos por áreas geográficas en el mundo la constituye quizás el proyecto European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) (15, 23, 56, 66, 67). También se han llevado a cabo estudios en otros países a nivel mundial (24,31-33,68-73) en Colombia (34) y en Santiago de Cali específicamente (45). En estos, se ha identificado el consumo de antibióticos en la comunidad tales como penicilinas (66, 69), macrolidos (33, 69), quinolonas (57,69) y cefalosporinas (58, 66, 69), entre otros.

De esta manera se puede presentar una distribución diferencial entre zonas geográficas (31, 59, 60, 64, 75), estructuras socioeconómicas (60, 61), estructura etaria (60, 61), condiciones climáticas (60) y períodos de tiempo (20, 60), entre otros.

1.4. Comportamiento temporal del consumo de antibióticos

Las enfermedades infecciosas transmitidas por vía aérea tienen un comportamiento estacional relacionado con los cambios climatológicos a lo largo del año (75,76). Para tratar estas enfermedades la población ambulatoria puede emplear una variedad de antibióticos como tratamiento inmediato (77,78). Entonces su consumo también puede presentar un comportamiento estacional a lo largo del tiempo (56-58,79-90).

A este respecto, se ha llevado a cabo una variedad de estudios para determinar su consumo en la comunidad, analizando su comportamiento a través del tiempo (56-58,79-93).

1.5. Asociación del consumo de antibióticos con variables socioemográficas y variables climatológicas

También hay estudios con abordaje ecológico como unidad de análisis, que relacionan el consumo de antibióticos con variables sociodemográficas y socioeconómicas (94, 95). Es así como se ha relacionado el consumo de antibióticos con variables tales como la población(71), la edad (67,69,72,73,94-97), el sexo(67,69,73), el nivel socioeconómico(94- 96), los ingresos(70, 95), el nivel educativo(73, 95), el nivel estudios (profesionales, etc) (71), la densidad de los médicos generales(95), los centros de salud por habitante(95,96), la densidad de establecimientos de salud privados (73), la tasa de mortalidad (94), el hacinamiento (94), la densidad de la población (71,95), entre otros. Al identificar patrones espaciales de consumo de estos medicamentos pueden identificarse áreas de mayor consumo y si además se identifican sus factores asociados, pueden plantearse medidas de intervención sobre ciertas áreas y sobre ciertos factores que permitan obtener resultados más efectivos.

También se han realizado estudios que pretenden evaluar la relación entre el consumo de antibióticos con variables climatológicas, encontrando resultados que confirman su asociación (98).

1.6. Modelo teórico

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

1.6.1. Modelo espacial del consumo de antibióticos

El modelo que pretende explicar el comportamiento diferencial del consumo de antibióticos según áreas geográficas se basa en aspectos sociodemográficos de cada comuna como unidad de análisis. Algunos estudios relacionan el consumo de antibióticos con variables tales como la edad (94-96), el nivel socioeconómico (94-96), el nivel educativo (95), el nivel educativo (profesional por ej.) y los centros de salud por habitantes (95, 96), la tasa de mortalidad (94, 95), el hacinamiento (94), la densidad de la población (95), entre otros. No obstante, el modelo desarrollado en este proyecto incluye las siguientes variables sociodemográficas (**Figura 4**):

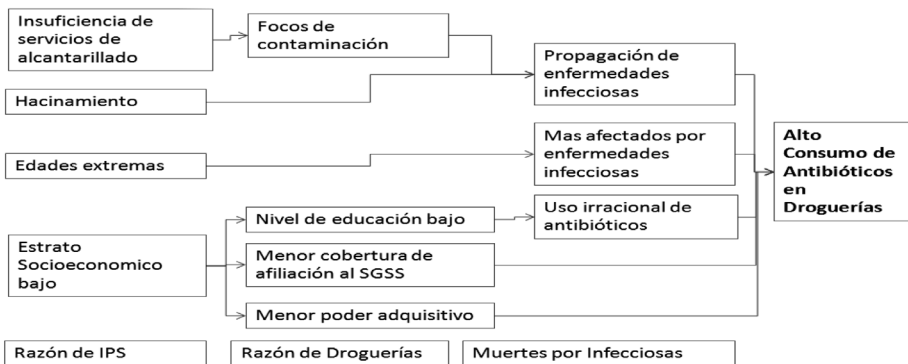


Figura 4. Modelo de trabajo sobre el consumo de antibióticos relacionado con el componente espacial.

Fuente: Elaboración propia (2017).

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

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

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

Modelo temporal del consumo de antibióticos

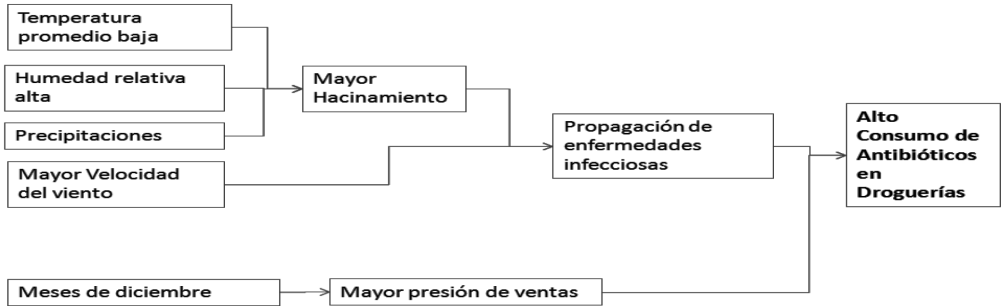


Figura 5. Modelo de trabajo sobre el consumo de antibióticos relacionado con el componente temporal.

Fuente: elaboración propia (2017).

Los cambios climatológicos que ocurren a lo largo del tiempo influyen en la frecuencia de enfermedades infecciosas, dependiendo la magnitud del impacto del cambio climático, de las condiciones locales, la ecología y la epidemiología específica de las enfermedades. Los brotes de ciertas enfermedades infecciosas en el aire, como la gripe, el resfriado común, si es invasiva meningocócica y el virus sincitial respiratorio humano (VSR) en niños, normalmente se producen durante la temporada de invierno en regiones. No obstante, este patrón estacional es más probable debido a la conducta humana, por ejemplo más personas en hacinamiento en el interior durante el invierno, que a variables climatológicas específicas (99). También se esperaría que ciertos meses del año el consumo de antibióticos aumente en relación con el aumento de las lluvias, la temperatura ambiental o la humedad relativa (56, 94, 96, 100).

Otro aspecto temporal, pero que no necesariamente está relacionado con el clima, puede ser la presión de ventas en ciertas temporadas del año. Se podría esperar que por situaciones de expectativas de venta se presente en el mes de diciembre mayor consumo de estos medicamentos, es decir la presión por las ventas a los vendedores de droguería puede incidir en que estos a su vez, influyan en la propensión de las personas para adquirir estos medicamentos.

II

METODOLOGÍA EMPLEADA

1.1. Tipo de estudio

Este estudio desde el punto de vista de la unidad de análisis es clasificado como ecológico, dado que la unidad con que se analiza el consumo de antibióticos en cada comuna es medido de forma poblacional. Es longitudinal porque se estimaron varios consumos en el tiempo, desde enero de 2010 hasta diciembre de 2013. Desde el punto de vista farmacoepidemiológico se clasifica como un estudio de utilización de medicamentos del tipo de consumo, empleando la metodología de la Dosis Diaria Definida (27-29).

1.2. Área y población de estudio

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

Comuna	Total Droguerías *	Población				
		2010	2011	2012	2013	Promedio
1	13	74 729	77 348	80 028	82 768	78 718
2	50	105 499	107 256	109 050	110 879	108 171
3	21	45 843	45 949	46 057	46 169	46 005
4	15	55 012	54 673	54 339	54 011	54 509
5	26	107 379	108 332	109 280	110 221	84 215
6	60	181 165	182 922	184 668	186 402	183 789
7	35	73 913	73 393	72 876	72 360	56 855
8	43	101 400	101 585	101 777	101 974	101 684
9	23	46 848	46 462	46 083	45 712	46 276
10	53	108 639	109 078	10 952	109 962	84 658
11	33	104 302	104 910	105 518	106 125	105 214
12	22	67 751	67 571	67 394	67 221	67 484
13	40	175 688	176 056	176 437	176 827	176 252
14	51	163 405	165 342	167 237	169 091	166 269
15	22	143 612	146 818	149 995	153 144	148 392
16	34	101 974	103 028	104 075	105 113	103 548
17	29	123 676	126 835	130 014	133 211	128 434
18	35	113 474	116 966	120 510	124 105	127 752
19	42	108 156	109 115	110 074	111 032	109 594
20	18	67 587	67934	68 283	68 631	68 109
21	23	101 550	103 879	106 113	108 261	82 102
22	9	9718	10 003	10 290	10 578	10 868

Total	697	2 089 925	2 205 455	1 914 978	2 188 673	2 099 758
--------------	------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

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

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

Fuente: Elaboración propia (2017).

El área de estudio fue Santiago de Cali, la unidad de análisis cada una de las 22 comunas que lo constituyen y los 48 meses del periodo de estudio (del año 2010 al 2013). Se solicitó a la Unidad Ejecutora de Saneamiento (UES) del Valle del Cauca una lista de droguerías por comunas, por lo que la unidad de muestreo la constituyeron cada una de dichas droguerías. Se define como droguería todo establecimiento farmacéutico minorista que cumpla los procesos de recepción y almacenamiento, distribución física, transporte, dispensación de medicamentos y dispositivos médicos.

Como criterios de selección de las droguerías se tuvo en cuenta lo siguiente:

- a) Que estas se encuentren oficialmente registradas en la UES
- b) Que cuenten con registros de ventas de antibióticos de forma sistematizada
- c) Que estos registros se encuentren de forma mensual al menos desde el 2010 y hasta 2013
- d) Que cuenten con registros de *kardex*

Se establecieron como criterios para la no selección al realizar el trabajo en campo los siguientes:

- a) Droguería no visitada: aquellas droguerías que en las dos ocasiones que se intentó localizar no se encontraron porque la dirección no existía, la propia droguería no existía, la droguería estuviese cerrada o que estuviera ubicada en una dirección con problemas de seguridad o de acceso
- b) Encargado ausente: cuando no estuviera presente el encargado, una vez encontrada la droguería
- c) Cuando incumpla con los criterios de selección

Para el cálculo del tamaño de muestra se tuvo en cuenta:

- a) El total de droguerías registradas en la UES, que cumplieran los criterios de selección y potencialmente accedan a participar (N=397 droguerías)
- b) La desviación estándar del valor de consumo de la azitromicina (antibiótico cuyo consumo fue el de mayor varianza para la

Comuna 5 de Santiago de Cali en un estudio previo, (45) con un valor de $\sigma=0.412$)

c) Un error admisible del 8,5 % (ϵ)

d) Un nivel de confianza del 95 % (Z)

Empleando el *software Epidat* versión 4.0 se calculó el tamaño de muestra utilizando la fórmula de promedios. El valor obtenido se ajustó por no respuesta del 10 % (P) y queda el tamaño de muestra (n) final ajustado por no respuesta de 82 droguerías. Este valor correspondió al 12 % (82/697) del total de droguerías registradas y al 21 % (82/397) del total de droguerías potencialmente participantes.

1.3. Antibióticos seleccionados

Se seleccionaron antibióticos que por su mayor consumo y por ser considerado en otros estudiados se consideran importantes. Dentro de cada subgrupo terapéutico se escogieron los antibióticos con base en su mayor consumo en un estudio realizado en la Comuna cinco de Santiago de Cali (45) en Colombia (24,34), en América Latina (24) o Europa (56-58) y también por su importancia en el tema de resistencia microbiana (100-112). Con base en lo anterior los antibióticos seleccionados fueron amoxicilina (84,85), azitromicina (86,87), norfloxacin (88,57), ciprofloxacina (88,57), doxiciclina (89), cefalexina (90,58), cefuroxima (90,58), ceftriaxona (90,58) y cefepime (90,58). Dentro de cada principio activo se tuvieron en cuenta todas las formas farmacéuticas, concentraciones y presentaciones comerciales registradas oficialmente en el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

Con base en las consideraciones anteriores se seleccionaron los antimicrobianos para este estudio (Tabla 2). Dentro de cada principio activo se tuvieron en cuenta todas las formas farmacéuticas, concentraciones y presentaciones comerciales registradas oficialmente en el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima).

Subgrupo Terapéutico	Principio Activo	Código ATC	DDD (mg)	Presentaciones Farmacéuticas	Presentaciones Comerciales
Penicilinas de amplio espectro	Amoxicilina ^a	J01CA04	1000	Suspensión oral (750mg/5mL, 500mg, 250mg/5mL, 125mg/5mL), cápsula (1000mg, 500mg, 250mg),	Italmex, amoxicilina, moxylin, amoxal, amotex, imaxilin, amoxidal, etc
Macrólidos	Azitromicina ^a	J01FA10	300	Suspensión (200mg/5mL, 4%), Tabletas (1000mg, 500mg)	Azitromicina, zaret, azibax, natrozim, atromed, cronozid, bitrozil, tromix
Tetraciclinas	Doxiciclina ^a	J01AA02	100	Tabletas (100mg)	Doxiciclina
Quinolonas de primera generación	Norfloxacina ^{a,b}	J01MA06	800	Tabletas (400mg)	Norfloxacina, norigran
Quinolonas de segunda generación	Ciprofloxacina ^{a,b}	J01MA02	1000	Solución inyectable (200mg/10mL, 100mg/10mL), solución oftálmica (3%), tabletas (500mg, 250mg,)	Ciprofloxacina, ciproftal, espectroflex, epritol, ophardex, tritonex,
Cefalosporinas de primera generación	Cefalexina ^a	J01DA01	2000	Suspensión (250mg/5mL, 125mg/5mL), tabletas (1000mg, 500mg)	Cellcor, lospor, endamox, cefalite
Cefalosporinas de Segunda generación	Cefuroxima ^a	J01DA06	500 (oral) 3000 (parenteral)	Ampollas (1500mg, 750mg,), suspensión (500mg/5mL, 250mg/5mL), tabletas (500mg, 250mg, 125mg)	Cefuroxima, biomicina, cefxiro, cefuren, cesavess, giprocal, fucerox, furacetil, xorimax, zinacef,
Cefalosporinas de tercera generación	Ceftriaxona ^{a,b}	J01DA13	2000	Ampollas (1000g, 500mg, 250mg),	Ceftriaxona, axtar, biotaxona, biotrif, cefaxona, ceftrian, cefridelt, cetryn, ipca-stericef, mesporin, noctilan, rocefina, rusilin, trixetf,

Subgrupo Terapéutico	Principio Activo	Código ATC	DDD (mg)	Presentaciones Farmacéuticas	Presentaciones Comerciales
Cefalosporinas de cuarta generación	Cefepime ^{a,b}	J01DA24	2000	Ampollas (2000mg, 1000mg)	Cefepime, cefemin, epibac, cipen, dimipra, maxipime, imation, stricepim

a - Antibióticos de mayor consumo

b - Antibióticos de importancia en resistencia microbiana

Tabla 2. Descripción de los principios activos seleccionados para el estudio.

Fuente: Elaboración propia (2017).

1.4. Tamaño de muestra

Se planteó un diseño de muestreo estratificado donde los estratos correspondieron a las comunas de la ciudad de Santiago de Cali. Se planeó para todas las droguerías oficialmente registradas en la UES para Santiago de Cali. Para ello se tuvo en cuenta: a) el total de droguerías registradas oficialmente en la UES para Santiago de Cali, que cumplieran los criterios de inclusión y potencialmente accedan a participar(N), b) la desviación estándar mayor del consumo de antibióticos obtenido en un estudio de la Comuna 5 en Santiago de Cali () que fue de 0.412 (45), c) un error admisible del 8,5% () y d) un nivel de confianza del 95% (Z).

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

Se tomó la desviación estándar de la azitromicina que presentó el valor más alto de varianza para la Comuna 5 de Santiago de Cali (45), asumiendo que este antibiótico es también el de mayor consumo y presenta la misma variación para la ciudad. Empleando el *software Epidat* versión 4.0 se calculó el tamaño de muestra, en el cual se emplea la siguiente fórmula:

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

El tamaño de muestra (n) final ajustado por no respuesta fue de 82 droguerías. Este valor correspondió al 12% (82/697) del total de droguerías registradas y al 21% (82/397) del total de droguerías potencialmente participantes de acuerdo a la prueba piloto para Santiago de Cali.

1.5. Recolección de la información

Diseño y prueba de Instrumentos: se diseñó un instrumento de recolección de la información que permitía recoger las ventas de los antibióticos para cada droguería de forma mensual entre 2010 y 2013. El formato se sometió a una prueba con cinco de las personas que se encargaron de recoger los datos para realizar los ajustes necesarios hasta obtener el formato final.

El muestreo finalmente se constituye en una muestra no probabilística, debido a que las droguerías de las cadenas de droguerías no tenían una distribución homogénea y uniforme, y porque el resto de droguerías, en muchos casos, presentaban direcciones con problemas de acceso o no cumplían los criterios de inclusión. El equipo encuestador se presentó a las droguerías del listado obtenido de la Unidad Ejecutora de Saneamiento. En caso de que no fuese encontrada la droguería, bien sea porque la dirección o la droguería no exista, porque estuviese cerrada en las dos ocasiones que se visitara por el equipo encuestador o porque su dirección se encontrara en un sector con problemas de seguridad, entonces serían catalogadas como droguerías no visitadas y quedarían excluidas. Al ser ubicadas y visitadas, se consultaba sobre la presencia del encargado de la droguería, si éste no se encontraba entonces se fijaba una nueva fecha de entrevista y si en esta nueva fecha tampoco se encontraba enton-

ces esta droguería era descartada y se catalogaba como “encargado ausente”. Si el encargado se encontraba presente entonces se aplicaba la encuesta empleando el formato de identificación de la droguería (anexo 1). Con este formato se identificó si la droguería cumple con los criterios de inclusión; si no los cumple se cataloga como “*no cumple los criterios de inclusion*” y se excluye la droguería, mientras que si los cumple se consultaba al encargado la posibilidad de participar en el estudio. Si no acepta se catalogaba como “*Droguería no participante*” y se excluye de estudio, mientras que si acepta entonces se acuerda la recolección de la información. Se presentaron las consideraciones éticas del estudio y se hizo firmar el consentimiento informado (anexo 3).

Este proceso se realizó hasta alcanzar el tamaño de muestra del estudio. No se realizó muestreo aleatorio, dados los problemas de accesibilidad, seguridad y de cumplimiento de los criterios de inclusión. Por lo tanto, las droguerías fueron seleccionadas por conveniencia y en la medida que se ubicara la dirección, cumplieran los criterios y aceptaran participar en el estudio.

1.6. Variables

Consumo de antibióticos

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

A continuación, se presenta la definición operacional de las covariables (Tabla 3) y de la variable dependiente (Tabla 4):

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Posibles valores	Método de recolección
Venta mensual	Cantidad en unidades del antibiótico vendido en cada droguería mensualmente	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, 3,...	Formato de registro de ventas
Concentración del antibiótico	Peso en miligramos del principio activo en el medicamento	Cuantitativa discreta	50, 100, ...	Invima
Dosis Diaria Definida	Dosis diaria en miligramos del antibiótico	Cuantitativa discreta	50, 100, ...	World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research 2003 (30).
Población de la comuna	Cantidad de personas de una comuna	Cuantitativa discreta	8.971, ..., 169.659	Cali en Cifras 2011. Alcaldía de Santiago de Cali-Secretaría de Planeación de Cali.
Tiempo	Días del mes correspondiente	Cuantitativa discreta	28, 29, 30, 31	

Tabla 3. Definición operacional de las covariables para el cálculo de la variable dependiente.

Fuente: Elaboración propia (2017).

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Posibles valores	Método de recolección
DHD/1000 Habitantes / día	Es el consumo del antibiótico en la comuna expresado en dosis diaria definida por 1000 habitantes en un día	Cuantitativa continua	0.0, 0.1, 0.2, 0.3,... infinito	Cálculo a partir de las variables independientes =

Tabla 4. Definición operacional de la variable dependiente, consumo de antibiótico.

Fuente: Elaboración propia (2017).

Las variables independientes las constituyeron las climatológicas y las sociodemográficas.

Variables Climatológicas

Entre las variables climatológicas se escogieron las que se correlacionaron con el consumo de cada antibiótico a partir de estudios previos. El valor de estas variables está dado por los reportes entregados por la estación meteorológica 802590 (SKCL) del clima en Santiago de Cali desde el Aeropuerto Alfonso Bonilla Aragón; no se trabajó con la información del IDEAM porque al realizar la consulta los datos solo estaban disponibles hasta el 2009. Estas variables se describen operacionalmente a continuación (Tabla 5):

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

Tabla 5. Definición operacional de las variables independientes, climatológicas

Fuente: Elaboración propia (2017).

Variables Socio demográficas

Para las variables sociodemográficas se escogieron las reportadas en el informe de la Secretaría de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali, del censo del DANE y de la Unidad Ejecutora de Saneamiento del Valle del Cauca. Se emplearon estas tres fuentes de información porque de cada una de ellas se obtuvo información sociodemográfica diferente de cada comuna de Santiago de Cali, como aquí se muestra (Tabla 6):

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Posibles valores	Método de recolección
Densidad bruta (habitantes / área)	Total habitantes / área (m ²)	Cuantitativa continua	9 a 400	Informe del Departamento Administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali 2011
Menores o iguales a 14 años	Total habitantes menores o iguales a 14 años / Total población	Cuantitativa continua	0,1 a 0,3	Informe del Departamento Administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011
Entre 15 y 59 años	Total habitantes entre 15 y 59 años / Total población	Cuantitativa continua	0,1 a 0,3	Informe del Departamento Administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011
Mayores o iguales a 60 años	Total habitantes mayores o iguales a 60 años / Total población	Cuantitativa continua	0,1 a 0,3	Informe del Departamento Administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011
Estrato socioeconómico bajo	Lados de manzana de estrato bajo / lados de manzana total	Cuantitativa continua	0,0 a 1,0	Informe del Departamento Administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011
Estrato socioeconómico medio y alto	Lados de manzana de estrato medio y alto / lados de manzana total	Cuantitativa continua	0,0 a 1,0	Informe del Departamento Administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011
Razón de habitantes / Institución de salud /	Total instituciones de salud / habitante	Cuantitativa continua	5000 a 36 000	Informe del Departamento Administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Posibles valores	Método de recolección
Razón de habitantes / droguería	Total habitantes / Droguerías	Cuantitativa continua	440 a 6600	Unidad Ejecutora de Saneamiento 2011
Razón de habitantes / vivienda	Total habitantes / vivienda	Cuantitativa continua	0 a 41	Informe del Departamento Administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali 2011
Razón de habitantes / Servicio de alcantarillado	Total habitantes / suscriptores de servicio de alcantarillado	Cuantitativa continua	0 a 570	Informe del Departamento Administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali 2011
Muertes por enfermedades infecciosas	Número de muertes por enfermedades infecciosas / Total habitantes	Cuantitativa continua	0,0001 a 0,003	Informe del Departamento Administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali 2011
Habitantes con hasta educación preescolar	Habitantes con nivel de educación hasta preescolar / total habitantes	Cuantitativa continua	0,3 a 0,8	DANE, censo 2005
Habitantes con hasta educación primaria	Habitantes con el nivel de educación hasta primaria / total habitantes	Cuantitativa continua	0,3 a 0,8	DANE, censo 2005
Habitantes con desde educación secundaria	Habitantes con el nivel de educación desde secundaria / total habitantes	Cuantitativa continua	0,3 a 0,8	DANE, censo 2005
Distribución racial	Total habitantes de la raza respectiva / total habitantes	Cuantitativa continua	0,09 a 0,6	DANE, censo 2005
Habitantes de raza indígena	Habitantes de raza indígena / total habitantes	Cuantitativa continua	0,3 a 0,8	DANE, censo 2005

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Posibles valores	Método de recolección
Habitantes de raza rom	Habitantes de raza rom / total habitantes	Cuantitativa continua	0,3 a 0,8	DANE, censo 2005
Habitantes de raza raizal	Habitantes de raza raizal / total habitantes	Cuantitativa continua	0,3 a 0,8	DANE, censo 2005
Habitantes de raza negra	Habitantes de raza negra / total habitantes	Cuantitativa continua	0,3 a 0,8	DANE, censo 2005
Habitantes de otras razas	Habitantes de otras razas / total habitantes	Cuantitativa continua	0,3 a 0,8	DANE, censo 2005

Tabla 6. Definición operacional de las variables independientes, socio-demográficas.

Fuente: Elaboración propia (2017).

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

1.7. Procesamiento de los datos

Los registros de las ventas mensuales de cada droguería para cada uno de los antibióticos y la población total de cada comuna fueron ingresados en una plantilla en Excel. En este archivo se diseñó una hoja de cálculo para estimar el consumo, empleando la metodología de la Dosis Diaria Definida por 1 000 habitantes día (DHD/1 000 habitantes/día) (27-29)

Se determinó el consumo de antibióticos a través de sus ventas en droguerías, empleando la metodología de la DHD/1000 habitantes (91).

Para la venta mensual de cada antibiótico y del total se calculó su intervalo de confianza al 95 %, empleando la fórmula para muestras grandes ($n > 30$) cuando no se conoce la varianza poblacional. Esto se llevó a cabo con el fin de establecer los valores mínimos

y máximos entre los cuales se encontraría el estimador de consumo, dado que los datos empleados fueron los de una muestra. Para esto se empleó el *software Stata* versión 10.

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

$$\text{DHD} / 1000 \text{ habitantes-día (ponderado)} = \text{DHD} / 1000 \text{ habitantes-día} * \text{fracción de muestreo}$$

Se estimó el consumo del total y de cada antibiótico para cada comuna y en diferentes unidades de tiempo, de la siguiente forma:

a) Consumo en DHD/1 000 habitantes/día, para cada mes del período 2010 a 2013

- Para cada antibiótico se calculó de la siguiente manera:

(Fórmula 1)

Dónde:

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

C=Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

n=Número total de concentraciones diferentes

DDD=Dosis diaria definida (mg), que es una constante para cada antibiótico

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

P= Número de personas de la comuna de estudio (personas).

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

(Fórmula 2)

Dónde:

m=antibiótico considerado (amoxicilina, azitromicina, doxiciclina, cefalexina, cefuroxima, ceftriaxona, cefepima, norfloxacina y ciprofloxacina).

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

C=Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

n=Número total de concentraciones diferentes

DDD=Dosis diaria definida (mg), que es una constante para cada antibiótico (43) t=número de días del mes de estudio (días)

P= Número de personas de la comuna de estudio (personas).

b) Consumo en DHD/1 000 habitantes/día, para cada año del periodo 2010 a 2013

- Para cada antibiótico, se calculó de la siguiente forma:

(Fórmula 3)

Dónde:

n=Número total de concentraciones diferentes

m=Año considerado (2010 a 2013).

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

C=Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

DDD=Dosis diaria definida (mg), que es una constante para cada antibiótico (43) t=número de días del año considerado (días)

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

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

(Fórmula 4)

Dónde:

I= Antibiótico considerado (amoxicilina, azitromicina, doxiciclina, cefalexina, cefuroxima, ceftriaxona, cefepima, norfloxacina y ciprofloxacina).

m=Año considerado (2010 a 2013).

n=Número total de concentraciones diferentes

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

C=Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

DDD=Dosis diaria definida (mg), que es una constante para cada antibiótico (43) t=número de días del año considerado (días)

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

c) **Consumo en DHD/1 000 habitantes/día, ponderado de cada mes del año (Enero a Diciembre)**

- Para cada antibiótico, se calculó de la siguiente forma:

(Fórmula 5)

Dónde:

n=Número total de concentraciones diferentes

m=Mes del año (Enero a Diciembre).

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

C=Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

DDD=Dosis diaria definida (mg), que es una constante para cada antibiótico (43) t=Número de días del año considerado (días)

P= Número de personas de la comuna de estudio (personas).

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

(Fórmula 6)

Dónde:

l= Antibiótico considerado (amoxicilina, azitromicina, doxiciclina, cefalexina, cefuroxima, ceftriaxona, cefepima, norfloxacina y ciprofloxacina).

m=Mes del año (enero a diciembre)

n=Número total de concentraciones diferentes

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

C=Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

DDD=Dosis diaria definida (mg), que es una constante para cada antibiótico (43) t=número de días del año considerado (días)

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

d) Consumo en DHD/1 000 habitantes/día ponderado por cada comuna

Se estimó el consumo en Dosis Diaria Definida por 1 000 habitantes/día por comunas total para los cuatro años del periodo de estudio.

- Para cada antibiótico se calculó de la siguiente forma:

(Fórmula 7)

Dónde:

l= Comuna considerada (1 a 22).

m=Mes del periodo de estudio (Enero de 2010 a Diciembre de 2013)

n=Número total de concentraciones diferentes

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

C=Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

DDD=Dosis diaria definida (mg), que es una constante para cada antibiótico (43) t=Número de días del periodo de estudio de enero de 2010 a diciembre de 2013 (1460 días)

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

Los datos de consumo total de los cuatro años fueron cargados en mapas por comunas, empleando el *software Sigepi* versión 1.0.

Se elaboró un gráfico que se asemeja a un canal endémico para el consumo tomando datos mensuales, porque la información de las ventas y por ende del consumo se determinó de forma mensual. El mismo se confeccionó empleando el método de la media geométrica, que utiliza como puntos de corte el valor de la media geométrica y sus intervalos de confianza tanto superior como inferior como se muestra a continuación:

$$\text{IC inferior} = e^{\frac{MG(\ln(DHD+1)) - (t \cdot DE)(\ln(DHD+1))}{\sqrt{n}}} - 1$$

$$MG = e^{MG(\ln(DHD+1))} - 1$$

$$\text{IC Superior} = e^{\frac{MG(\ln(DHD+1)) + (t \cdot DE)(\ln(DHD+1))}{\sqrt{n}}} - 1$$

Donde:

IC=Intervalo de confianza; MG=Media geométrica; t=Valor de la tabla de distribución de t. para un valor n de 4, el valor de t sería de 3.18; DE=Desviación estándar; n=Número de años (4). Con los intervalos de confianza y la media se definieron las áreas de éxito, seguridad, alerta y epidémica del corredor (113).

Los datos del consumo en DHD/1 000 habitantes/día se calcularon en una plantilla en Excel, la cual fue validada, considerando la configuración de la validación de datos; se comprueba la entrada no valida y se valida la fórmula de resultado de consumo.

Para esta última validación se tuvo en cuenta el muestreo simple por atributos de nivel de inspección estricta (III) y nivel aceptable de calidad de 0,4 según NTC-ISO 2859-1.

Para cada valor de consumo en DHD / 1000 hab-día se estimó el intervalo de confianza al 95%. Se analizó el consumo de antibióticos mes a mes durante el periodo de estudio, el consumo ponderado de los meses del año y el consumo anual, todo esto se realizó para el total de antibióticos y para cada uno de ellos.

1.8. Análisis espacial del consumo por comuna

Aplicando los principios de la estadística espacial se llevó a cabo el análisis exploratorio de datos espaciales (EASD) (114-117). Se determinó un índice de autocorrelación espacial global para todo Santiago de Cali, teniendo en cuenta el valor del consumo en las comunas que lo integran, obteniendo su significación estadística, que establece si la distribución es aleatoria o se debe a un patrón espacial. También se determinaron índices de autocorrelación espacial local para cada unidad geográfica. Se generó el diagrama de dispersión de Moran, el mapa de tipos de asociación local, el mapa de significancia de indicadores locales y el de significación por tipo de asociación para el consumo total y para el de cada antibiótico (115).

Se estimó el estadístico I de Moran, que mide la covariación entre los consumos de las comunas vecinas. Aquí se pueden dar tres situaciones: a) Valores de I próximos a cero: Indica una distribución espacial aleatoria, es decir la falta de relación espacial, b) valores de I positivos, con un límite superior o igual a 1 para una agrupación extrema, que muestra la presencia de patrón espacial y c) valores de I negativos, que indican un conglomerado espacial de comunas con valores distintos (114). El estadístico c de Geary por su parte incorpora comparaciones pareadas directas de los datos. Aquí el valor esperado de c para datos distribuidos aleatoriamente es 1, el valor de c para la presencia de patrones espaciales es menor que 1 y para agrupaciones extremas es 0. (114). Para estos cálculos se empleó el *software SIGEPI* versión 1.0. (114,117).

Correlación del consumo de antibióticos con variables sociodemográficas y variables climatológicas

Asociación del consumo con variables sociodemográficas

Las variables independientes fueron las sociodemográficas por comunas, con base en lo reportado del informe de Secretaría de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali, del censo del Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas de Colombia (DANE) y la Unidad Ejecutora de Saneamiento del Valle del Cauca (UES).

A la variable dependiente DHD / 1000 hab-día se le evaluó la normalidad a través de la prueba de kurtosis y Shapiro Wilk, esta variable es de tipo cuantitativo continua y como en otros estudios (73) en este se llevó a cabo el análisis de regresión lineal múltiple (RLM). Para obtener cada uno de los modelos se utilizó el método paso a paso, escogiendo aquel que en conjunto fuese significativo ($p < 0.05$), con variables independientes que también lo fueran ($p < 0.05$). Para las variables que mostraron comportamiento normal se estimó el coeficiente de correlación de Pearson, mientras que para los no normales se empleó el coeficiente de Spearman. También se estimó el coeficiente de determinación (R) para el modelo final y para cada variable independiente se estimó el coeficiente de regresión a través del método de mínimos cuadrados.

Regresión Ponderada Geográficamente

Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el modelo de RLM, fueron incluidas para el análisis de regresión ponderado geográficamente (RPG); estos modelos se ajustaron usando la librería *lctools* del software RGui. El modelo de RPG evalúa la variabilidad espacial de los resultados de la regresión en una región, identificando la presencia espacial no estacionaria (118). Se comparó el coeficiente de determinación (R) de ambos modelos; si el modelo de RPG presentaba un incremento del 5% del coeficiente R respecto al del modelo de RLM, se tenía un mejor ajuste al considerar la heterogeneidad espacial. Se elaboraron los mapas que mostraran el efecto de las variables independientes sobre el consumo de antibióticos usando para ello el software QGIS versión 2.18.1.

Variables climatológicas

Las variables independientes fueron las climatológicas y se escogieron aquellas que se correlacionaron con el consumo de antibióticos en estudios previos (94,96). Estas fueron la temperatura media (°C), humedad relativa media (%), precipitación (Mm), visibilidad media (Km), velocidad media del viento (Km/h), velocidad máxima sostenida del viento (Km/h), total días que llovió (días), total días con tormenta (días) y total días con niebla (días).

Se realizaron dos tipos de análisis: a) análisis temporal del consumo de antibióticos y b) correlación del consumo con variables climatológicas.

Correlación del consumo con variables climatológicas

A la variable dependiente de consumo en DHD / 1000 hab-día se le evaluó la normalidad a través de la prueba de kurtosis y Shapiro Wilk y teniendo en cuenta que esta variable es de tipo cuantitativo continua se llevó a cabo análisis de correlación para establecer su asociación con variables climatológicas. Para obtener cada uno de los modelos se utilizó el método paso a paso, escogiendo aquel que en conjunto fuese significativo ($p < 0.05$), con variables independientes que también lo fueran ($p < 0.05$). Para consumos que mostraron comportamiento normal se estimó el coeficiente de correlación de Pearson, mientras que para los no normales se empleó el coeficiente de Spearman. También se estimó el coeficiente de determinación (R) para el modelo final y para cada variable independiente se calculó el coeficiente de regresión a través del método de mínimos cuadrados. El consumo total de antibióticos se correlacionó con variables climatológicas del mismo mes (rezago 0), de uno (rezago 1), de dos (rezago 2) y de tres (rezago 3) meses antes, esto para evaluar con qué mes de rezago se correlacionan mejor los modelos obtenidos.

Validación de los modelos generados

Luego cada modelo generado fue diagnosticado verificando el cumplimiento de los siguientes supuestos: 1) Que el número de datos fuese cinco o más veces superior al número de variables independientes, 2) Que el término de perturbación estuviese normalmente distribuido (analizando residuos simples, residuos tipificados y residuos "studentizados"), 3) Que la varianza

sea constante o que haya homocedasticidad, 4) Que no exista multicolinealidad (empleando el criterio de tolerancia y el factor de inflación de la varianza) y 5) Que el modelo de regresión sea lineal en sus parámetros (test de Ramsey). Para generar y diagnosticar estos modelos se empleó el *software Stata* versión 10.

1.9. Consideraciones éticas

Para este estudio se consideró lo dispuesto en la Declaración de Helsinki y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. No se intervino sobre individuos; se desarrolló a partir de la información de ventas en las droguerías, por lo que no presentó riesgos por intervención en la salud de las personas es categorizada como investigación sin riesgo. No obstante se solicitó a los participantes el consentimiento informado que considera los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía. Este trabajo fue aprobado por el comité institucional de revisión de Ética Humana de la Universidad del Valle.

III

RESULTADOS GLOBALES DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

3.1. Descripción de la participación y de las variables

En total se captaron 155 121 registros de ventas los cuales fueron procesados para convertirlos en consumo en dosis diaria definida por 1000 habitantes día para un total de 7312 registros (Tabla 7), distribuidos en 48 meses (12 meses x 4 años) y en 19 comunas.

Antibiótico	Total unidades vendidas de cada antibiótico recogidos	Total datos de consumo en DHD/1000 Hab-día
Amoxicilina	46 678	912
Azitromicina	35 323	912
Doxiciclina	11 552	912
Cefalexina	26 403	912
Cefuroxima	4024	912
Ceftriaxona	3009	912
Cefepima	19	16
Norfloxacina	7911	912
Ciprofloxacina	20 202	912
Total	155 121	7312

Tabla 7. Datos de ventas y consumos procesados.

Fuente: Elaboracion propia (2017).

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

En total se recogió información de las 82 droguerías, pertenecientes a 11 independientes y 71 de cadena (3 cadenas de droguerías) (Tabla 8).

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

COMUNA	TOTAL DROGUERIAS	Droguerías Potenciales (57% del total)	Droguerías encuestadas	Ponderador	Fracción de muestreo del total de droguerías	Fracción de muestreo de las droguerías potenciales
Comuna 17	29	17	9	3,2	31%	54%
Comuna 18	35	20	1	35,0	3%	5%
Comuna 19	42	24	17	2,5	40%	71%
Comuna 20	18	10	0	NC	0%	0%
Comuna 21	23	13	2	11,5	9%	15%
Comuna 22	9	5	3	3,0	33%	58%
TOTAL	697	397	82	9		

NC: No calculado

Tabla 8. Participación de droguerías por comunas.

Fuente: Elaboración propia (2017).

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

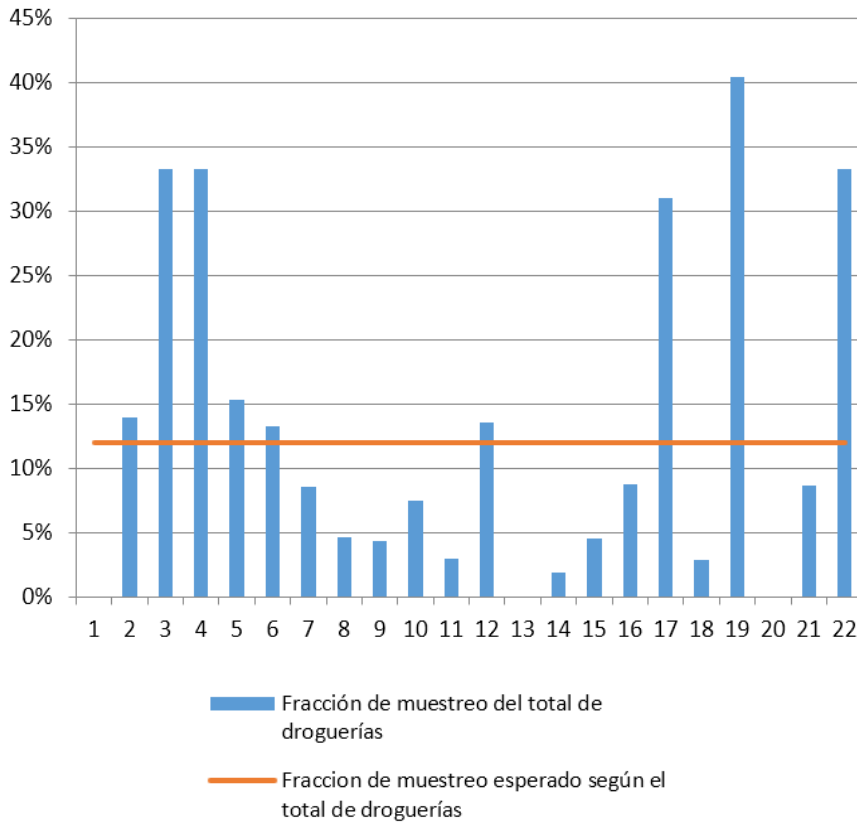


Figura 6. Participación de droguerías por comuna y según la proporción de participación esperada.

Fuente: Elaboración propia (2017).

De las comunas 1, 13 y 20 no se obtuvo información dado que las cadenas de droguerías escogidas en el estudio no tenían sucursales ubicadas en estas y para las droguerías independientes por diferentes razones el acceso a las mismas no fue posible, por esta razón quedaron excluidas del estudio (**figura 7**).

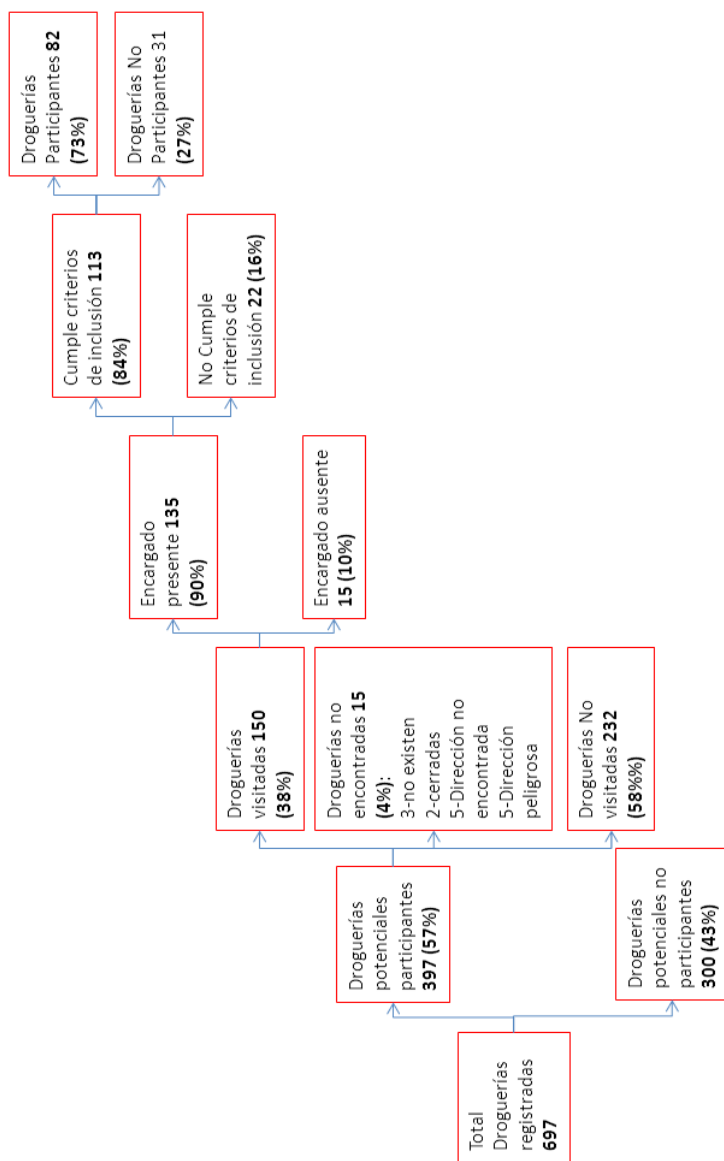


Figura 7. Descripción del proceso de encuesta de las droguerías y su participación en el estudio.

Fuente: Elaboración propia (2017).

A continuación se presentan las medidas resumen y de dispersión de las variables independientes climatológicas (Tabla 9) y sociodemográficas (Tabla 10).

Variable	Promedio Total	Desviación Estándar total	Coefficiente de Variación
Temperatura media (°C)	23,7	0,7	0,03
Humedad relativa media (%)	73,9	3,5	0,05
Precipitación (Mm)	77,9	73,2	0,94
Visibilidad media (Km)	9,8	0,4	0,04
Velocidad media del viento (Km/h)	7,5	0,9	0,12
Velocidad máxima sostenida del viento (Km/h)	20,8	1,4	0,07
Total días que llovió (días)	11,5	5,3	0,46
Total días con tormenta (días)	6,3	3,9	0,61
Total días con niebla (días)	3,5	3,0	0,85

Tabla 9. Medidas resumen y de dispersión de las variables independientes climatológicas.

Fuente: Elaboración propia (2017).

Variable	Promedio Total	Desviación Estándar Total	Coefficiente de variación
Total habitantes / área (m ²)	205,0	109,0	0,5
Infantes (menores a iguales a 14 años)	0,3	0,1	0,2
En edad de trabajar (15 a 59 años)	0,63	0,03	0,0
Adulto mayor (mayores o iguales a 60 años)	0,42	0,03	0,1
Estrato bajo	0,2	0,2	1,2
Estrato medio y alto	0,3	0,4	1,0

Variable	Promedio Total	Desviación Estándar Total	Coefficiente de variación
Total habitante / instituciones de salud	18 356	8754	0,5
Total habitantes / droguerías	3097	1391	0,4
Total habitantes / vivienda	8,5	12,4	1,5
Total habitantes / suscriptores de servicio de alcantarillado	37,4	121,7	3,3
Habitantes con hasta pre-escolar / total habitantes	0,04	0,01	0,2
Habitantes con hasta primaria / total habitantes	0,3	0,1	0,3
Habitantes con hasta secundaria / total habitantes	0,22	0,04	0,2
Indígena	0,005	0,002	0,3
Rom	0,0004	0,0005	1,2
Raizal	0,000	0,001	1,6
Negro (a), mulato, afrocolombiano	0,2	0,1	0,6
Otra raza	0,8	0,1	0,2
Razón muertes infecciosas/habitantes	0,001	0,001	1,0

Tabla 10. Medidas resumen y de dispersión de las variables independientes sociodemográficas.

Fuente: Elaboración propia (2017).

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

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

azitromicina, la cefalexina, la doxiciclina, la ciprofloxacina, la cefuroxima, la norfloxacina, la ceftriaxona y la cefepima (**Figura 8**).

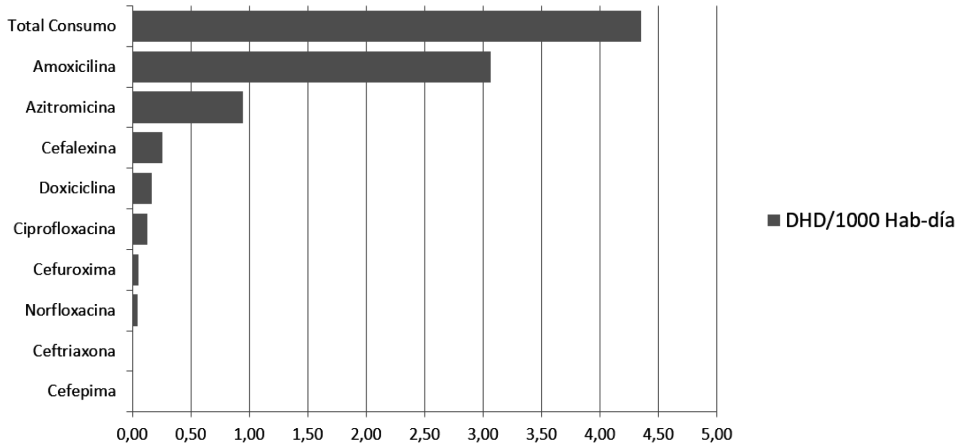


Figura 8. Consumo en Dosis Diaria Definida total ponderado por 1000 habitantes-día para el total y para cada antibiótico entre 2010 y 2013.

Fuente: Elaboración propia (2017).

IV

RESULTADOS DEL ANÁLISIS GEOESPACIAL DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Se aprecia claramente como la Comuna de mayor consumo es la 22, siendo diferente solo para cefepima (Comuna 18) y norfloxacin (Comuna 3). Lo mismo ocurre para la Comuna de menor consumo que para el total y para cada antibiótico es la 4, siendo diferente solo para la azitromicina (Comuna 15) y para la cefepima (Comuna 17) (**Tabla 11**).

Antibiótico	Comuna de mayor consumo		Comuna de menor consumo	
	Comuna	DHD/1000 hab-día	Comuna	DHD/1000 hab-día
Amoxicilina	22	10,25	4	0,68
Azitromicina	22	4,83	15	0,15
Doxiciclina	22	0,44	4	0,02
Cefalexina	22	0,71	4	0,05
Cefuroxima	22	0,29	4	0,01
Ceftriaxona	22	0,03	4	0,00
Cefepima	18	1,4E-03	17	4E-05

Antibiótico	Comuna de mayor consumo		Comuna de menor consumo	
	Comuna	DHD/1000 hab-día	Comuna	DHD/1000 hab-día
Norfloxacin	3	0,09	4	4E-03
Ciprofloxacina	22	0,52	4	0,02
Total	22	17,15	4	0,99

Tabla 11. Comunas de mayor y menor consumo para el total y para cada antibiótico durante el periodo de estudio.

Fuente: Elaboración propia (2017).

Consumos Ponderados totales por Comunas

En la Figura 9 de la a hasta la j aparecen los consumos ponderados por comunas del período de estudio para cada antibiótico. Se aprecia que para todos los antibióticos la Comuna de mayor consumo fue la 22, excepto para cefepima en donde la de mayor consumo fue la Comuna 19.

Para el total de antibióticos las cinco comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 17, 12, 19 y 2 (Figura 9-a). Para la amoxicilina las cinco comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 17, 12, 19 y 2 (Figura 9-b). Para la azitromicina las cinco comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 17, 2, 19 y 3 (Figura 9-c). Para la doxiciclina las cinco comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 3, 19, 2 y 17 (Figura 9-d). Para la cefalexina las cinco comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 17, 19, 2 y 12 (Figura 9-e). Para la cefuroxima las cinco comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 19, 17, 2 y 12 (Figura 9-f). Para la ceftriaxona las cinco comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 19, 2, 17 y 12 (Figura 9-g). Para la cefepima las cinco únicas comunas de consumo en orden descendente fueron 19, 18, 17, 10 y 8 (Figura 9-h). Para la norfloxacin las cinco comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 3, 5, 19 y 17 (Figura 9-i). Para la ciprofloxacina las cinco comunas de mayor consumo en orden descendente fueron 22, 3, 19, 2 y 17 (Figura 9-j).

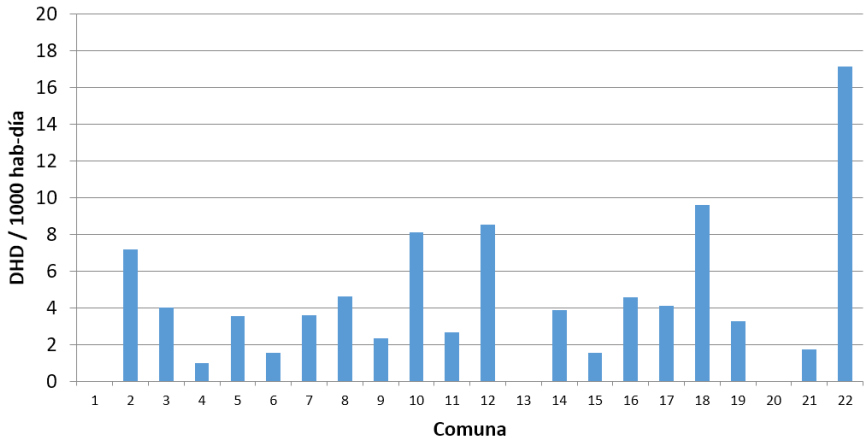


Figura 9 a. Consumo total de antibióticos por comunas.
Fuente: Elaboración propia (2017).

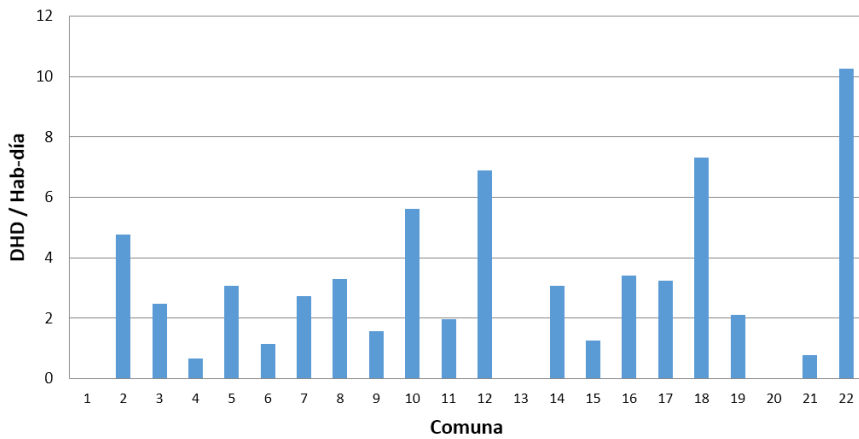


Figura 9 b. Consumo total de amoxicilina por comunas.
Fuente: Elaboración propia (2017).

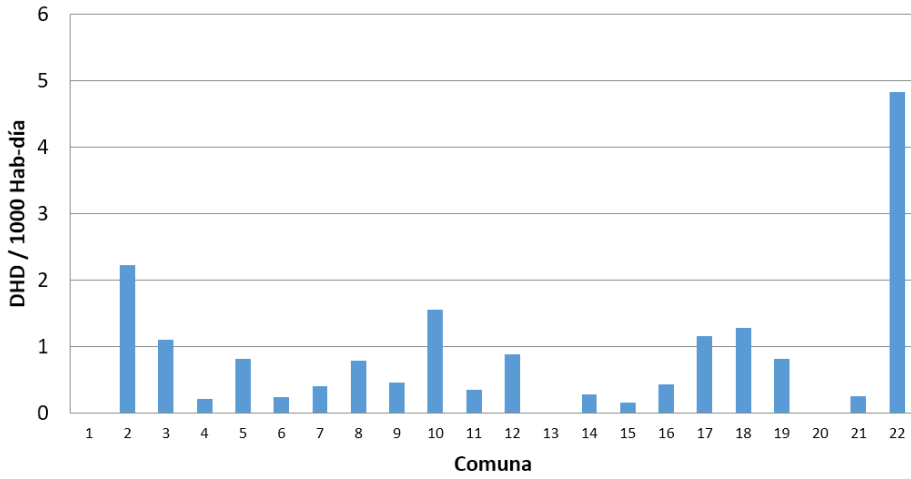


Figura 9 c. Consumo total de azitromicina por comunas (2017).

Fuente: Elaboración propia (2017).

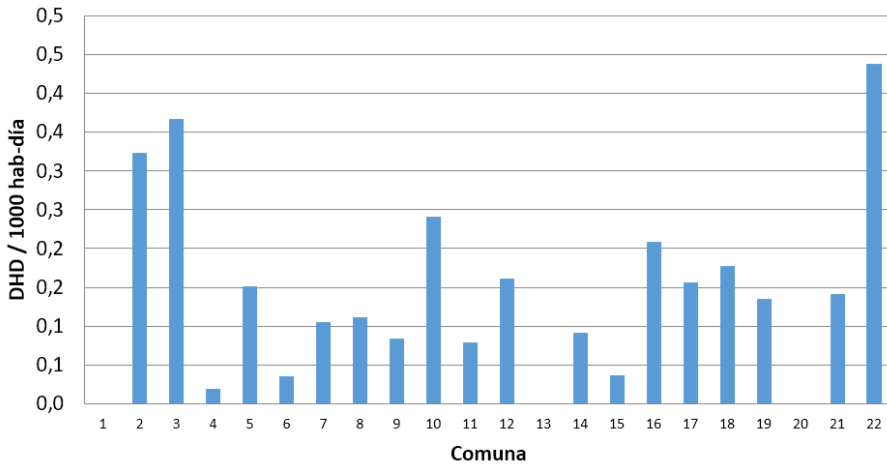


Figura 9 d. Consumo total de doxiciclina por comunas.

Fuente: Elaboración propia (2017).

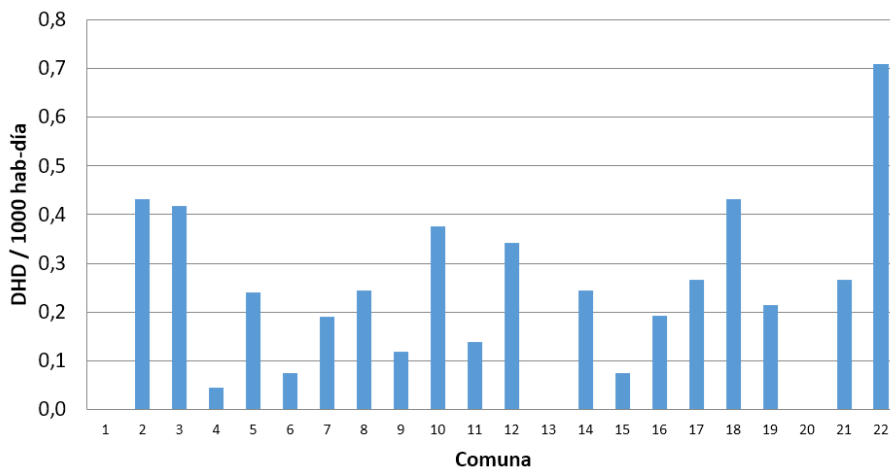


Figura 9 e. Consumo total de cefalexina por comunas.

Fuente: Elaboración propia (2017).

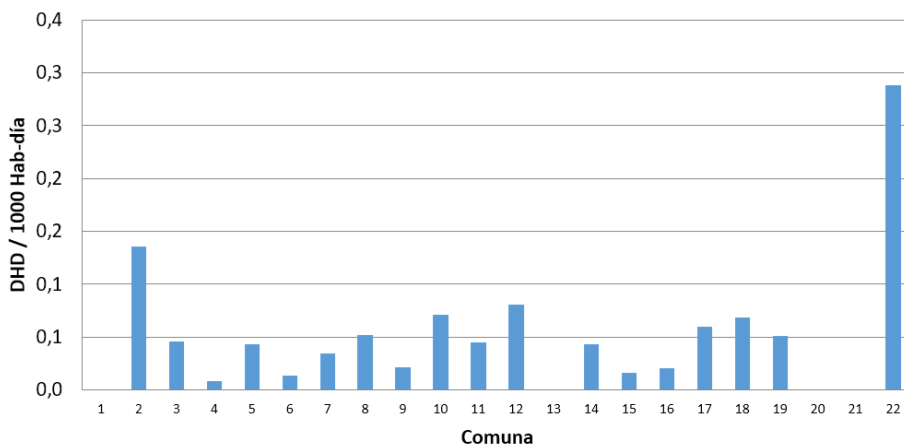


Figura 9 f. Consumo total cefuroxima por comunas.

Fuente: Elaboración propia (2017).

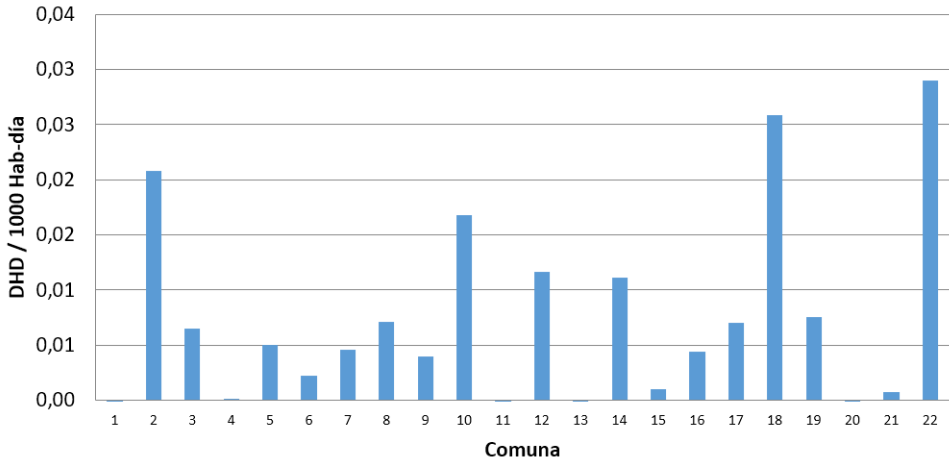


Figura 9 g. Consumo total ceftriaxona por comunas.

Fuente: Elaboración propia (2017).

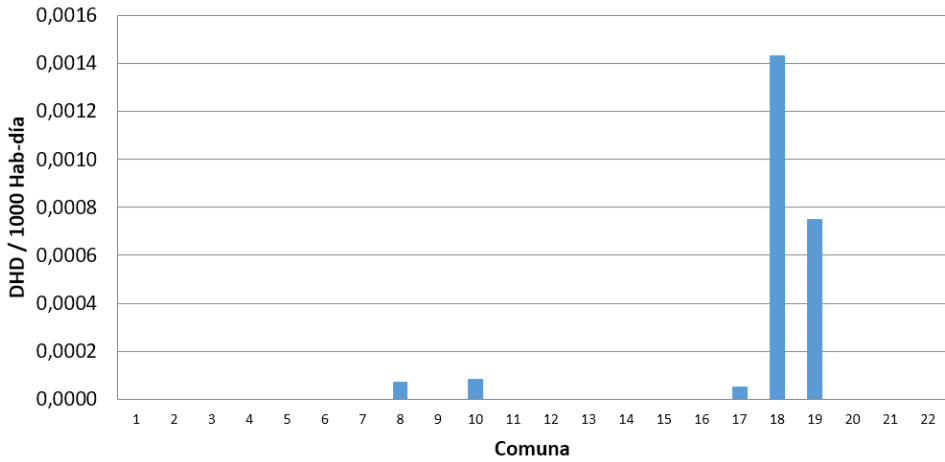


Figura 9 h. Consumo total cefepima por comunas.

Fuente: Elaboración propia (2017).

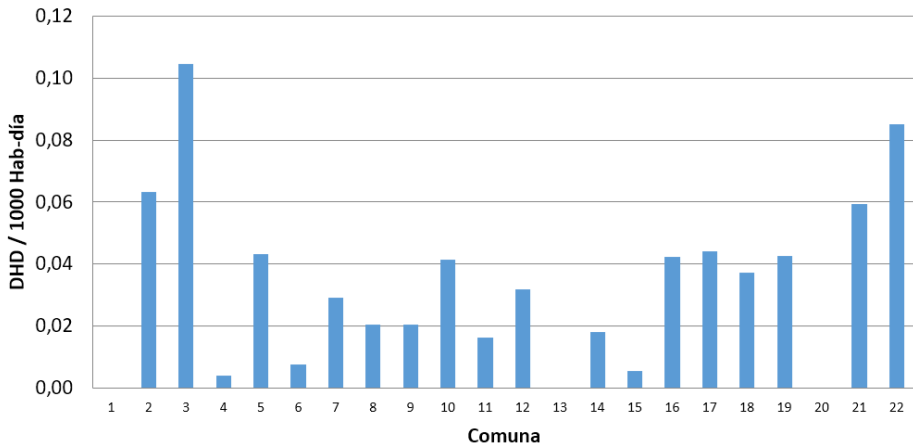


Figura 9 i. Consumo total norfloxacina por comunas.

Fuente: Elaboración propia (2017).

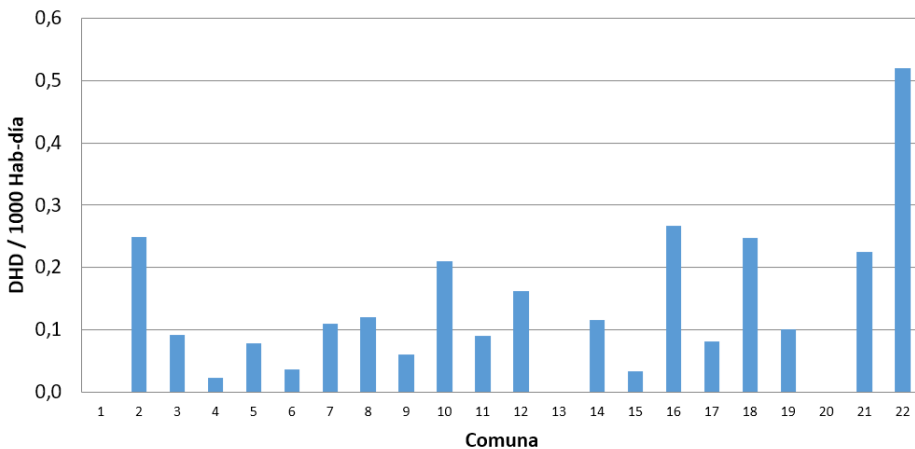


Figura 9 j. Consumo total ciprofloxacina por comunas.

Fuente: Elaboración propia (2017).

Se trabajó con 19 comunas, de las 22 que conforman Santiago de Cali, porque fueron de las que se obtuvo información de ventas. Las excluidas fueron por: a) dirección no encontrada, b) lugar de difícil acceso o inseguro, c) encargado ausente, d) droguería no

cumplía criterios de inclusión o e) no aceptaron participar. En la Tabla 12 se muestra el consumo, la prueba de normalidad, la comuna de mayor y de menor consumo, junto con su respectivo valor para el total y para cada antibiótico.

Antibiótico	Consumo ponderado total DHD / 1000 Hab-día	P Kurtosis	Comuna de mayor consumo		Comuna de menor consumo	
			Comuna	DHD/1000 hab-día	Comuna	DHD/1000 hab-día
Amoxicilina	3,07	0,097	22	10,25	4	0,68
Azitromicina	0,94	0,000*	22	4,83	15	0,15
Doxiciclina	0,17	0,140	22	0,44	4	0,02
Cefalexina	0,26	0,042 *	22	0,71	4	0,05
Cefuroxima	0,05	0,000*	22	0,29	4	0,01
Ceftriaxona	0,01	0,261	22	0,03	4	1E-03
Cefepima	1,8E-04	0,000*	18	1,4E-03	17	4E-05
Norfloxacin	0,04	0,359	3	0,09	4	4E-03
Ciprofloxacina	0,12	0,007	22	0,52	4	0,02
Total	4,35	0,006	22	17,15	4	0,99

DHD / 1000 hab-día: Dosis diaria definida por 1000 habitantes día

E: Exponencial: X 10

* Rechaza la H_0 para normalidad, la variable tiene una distribución no normal ($p < 0,05$)

Tabla 12. Consumo total, prueba de normalidad, comuna de mayor y de menor consumo para el total y para cada antibiótico.

Fuente: Elaboración propia (2017).

Análisis espacial del consumo por comunas

Debido a que para las comunas 1, 13 y 21 no se obtuvieron valores de consumo, por las razones antes mencionadas, para realizar las autocorrelaciones espaciales se realizó imputación de datos asignando a estas comunas el valor de la media de los consumos. Se escogió esta medida de resumen porque las autocorrelaciones locales se realizan con base en la media (114,115).

Autocorrelación Global

En la autocorrelación global del consumo total, y para cada uno de los antibióticos (excepto para el C de Geary de la doxiciclina y de la norfloxacina) (Tabla 13), se rechazó la hipótesis nula ($p < 0,05$), lo que significa que hay evidencia que los consumos estén relacionados espacialmente o que es muy probable que de estos exista un patrón espacial.

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

* No significativa ($p > 0,05$)

Tabla 13. Estadísticas de la autocorrelación espacial global para el total y para cada uno de los antibióticos.

Fuente: Elaboración propia (2017).

Autocorrelación local

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

Para el diagrama de dispersión de Moran se tiene en cuenta que las categorías de asociación espacial positiva son las de los cuadrantes I y III, mientras que las de asociación espacial negativa son las de los cuadrantes II y IV (el cuadrante I es el superior derecho y continua en orden inverso a las manecillas del reloj). Para el cuadrante I se encuentran las comunas de consumo superior al de la media que se encuentran rodeadas de comunas también de consumo superior al de la media para Santiago de Cali (retardo espacial positivo). Para el cuadrante III se encuentran las comunas de consumo inferior al de la media y que se encuentran rodeadas de comunas de consumo inferior al de la media para Santiago de Cali (retardo espacial negativo). En los cuadrantes II y IV se presentan las comunas de consumo alto/bajo rodeadas de comunas de consumo bajo/alto respectivamente (80). En concordancia con la autocorrelación espacial global en donde no se encontró significancia estadística para el análisis espacial local de la doxiciclina y la norfloxacin, se encontró, con el diagrama de dispersión de Moran, que el primero de estos antibióticos presenta una pendiente negativa de su línea recta, mientras que en el segundo una pendiente cercana a cero, reflejado esto en el valor de sus estadísticos I de Moran (**figura 10**).

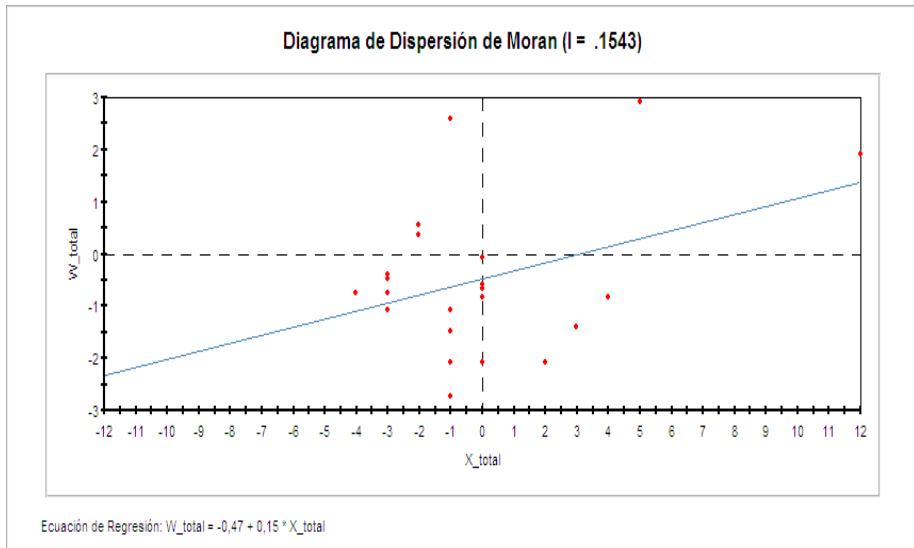


Figura 10 a. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de los antibióticos. a-Total.
Fuente: Elaboración propia (2017).

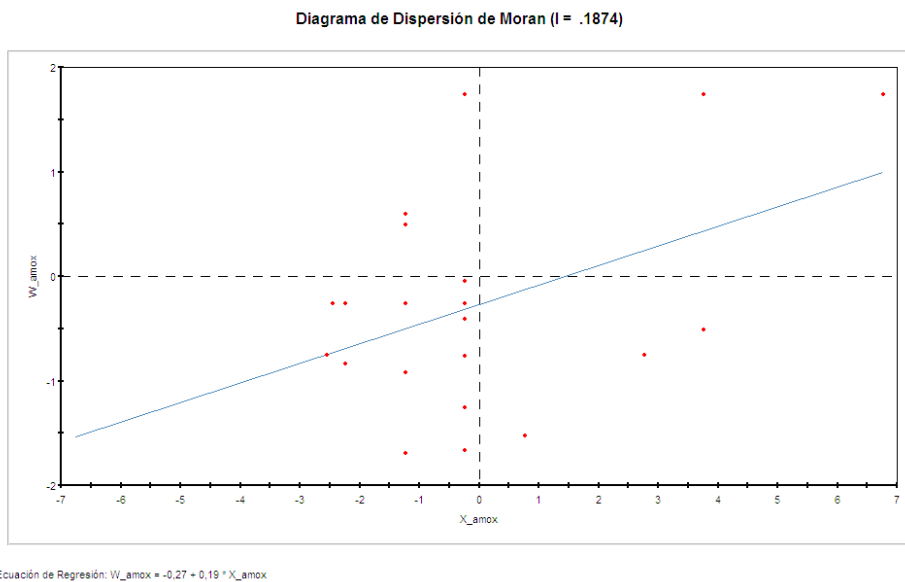
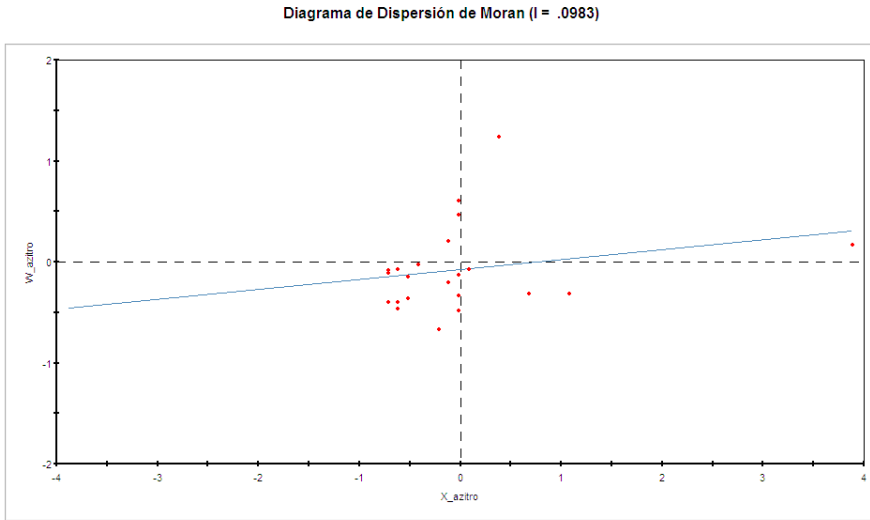


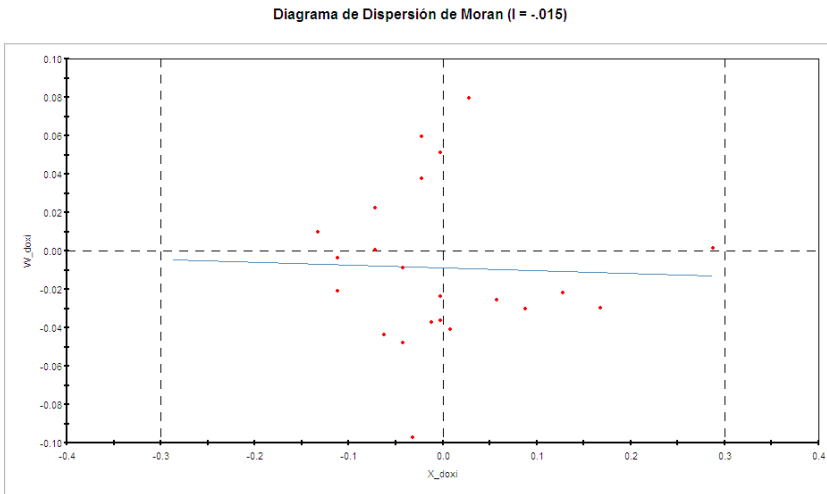
Figura 10 b. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la amoxicilina.
Fuente: Elaboración propia (2017).



Ecuación de Regresión: $W_{azitro} = -0,08 + 0,10 * X_{azitro}$

Figura 10 c. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la azitromicina.

Fuente: Elaboración propia (2017).



Ecuación de Regresión: $W_{doxi} = -0,01 + -0,01 * X_{doxi}$

Figura 10 d. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la doxiciclina.

Fuente: Elaboración propia (2017).

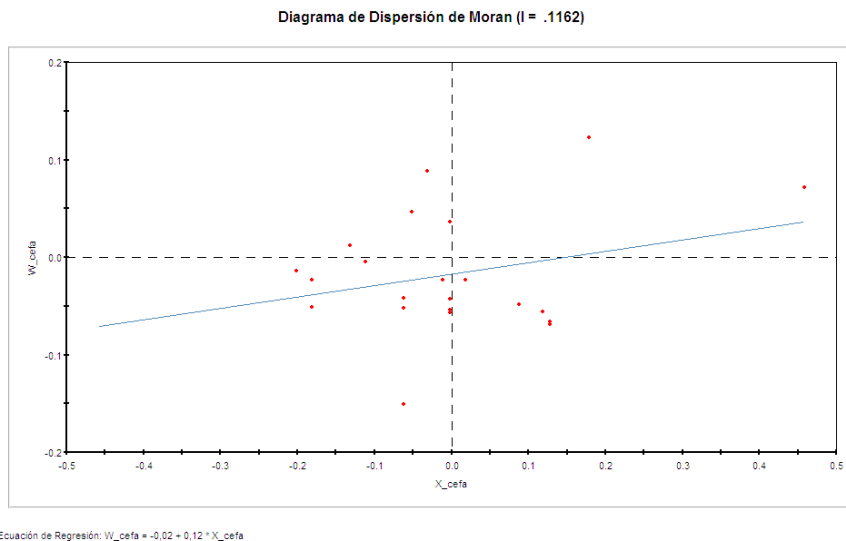


Figura 10 e. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la cefalexina.
Fuente: Elaboración propia (2017).

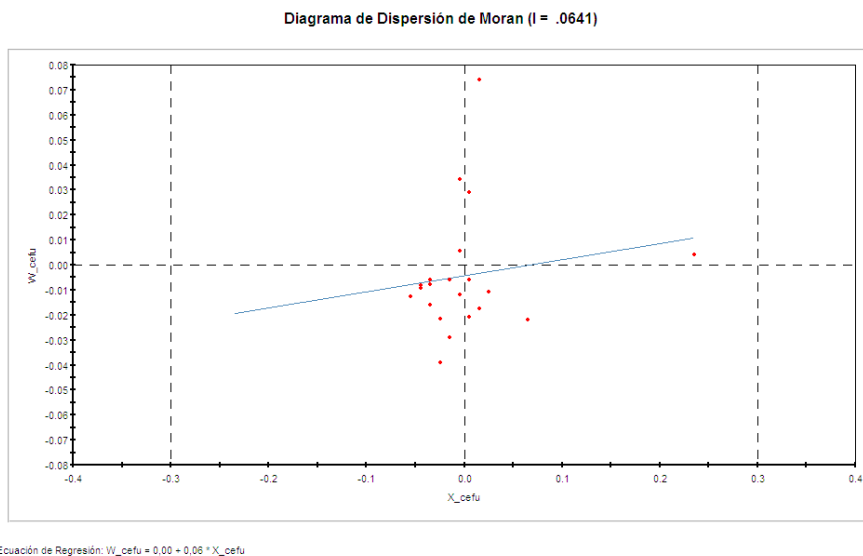


Figura 10 f. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la cefuroxima.
Fuente: Elaboración propia (2017).

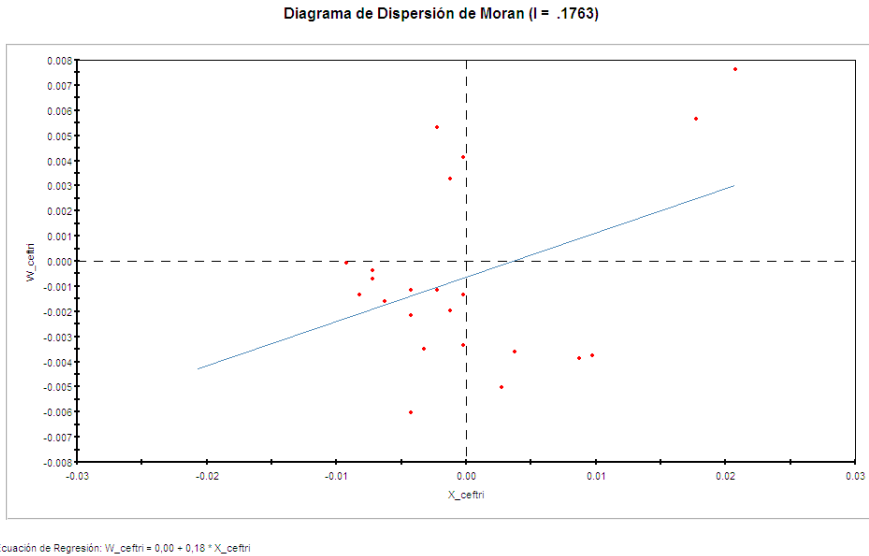


Figura 10 g. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la ceftriaxona.

Fuente: Elaboración propia (2017).

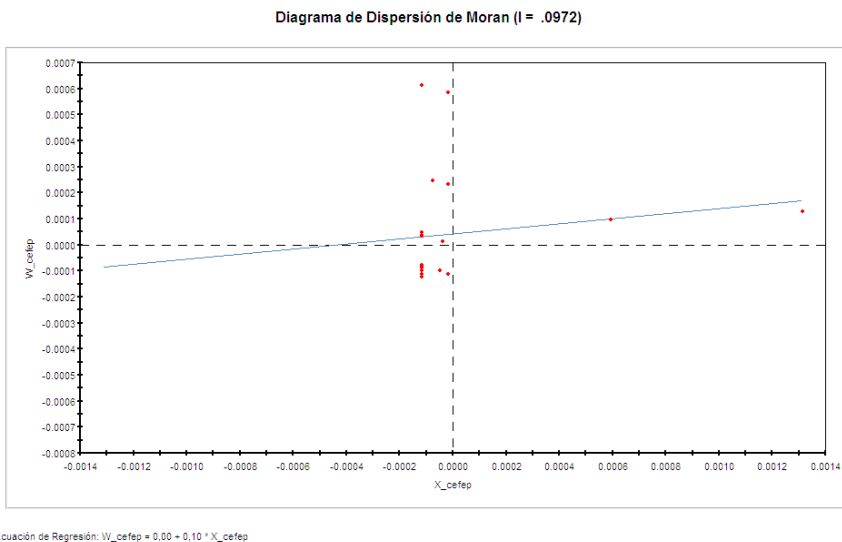
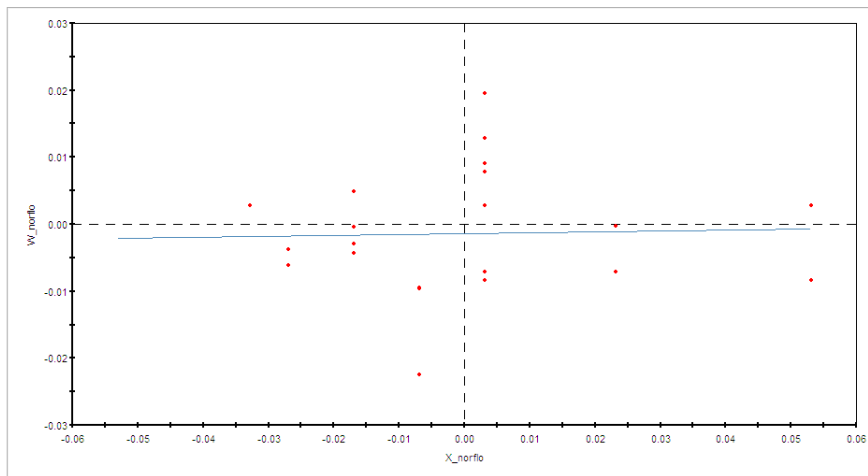


Figura 10 h. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la cefepima.

Fuente: Elaboración propia (2017).

Diagrama de Dispersión de Moran (I = .0131)

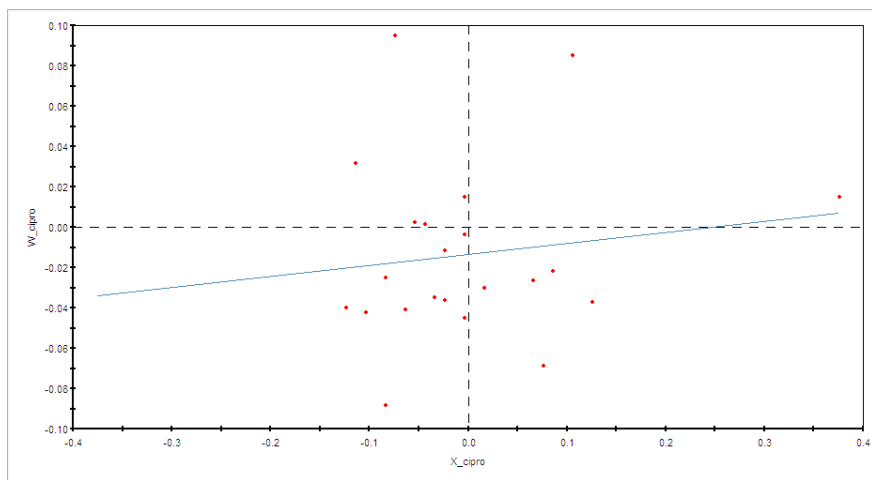


Ecuación de Regresión: $W_{norflo} = 0.00 + 0.01 * X_{norflo}$

Figura 10 i. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la norfloxacin.

Fuente: Elaboración propia (2017).

Diagrama de Dispersión de Moran (I = .0546)



Ecuación de Regresión: $W_{cipro} = -0.01 + 0.05 * X_{cipro}$

Figura 10 j. Diagrama de dispersión de Moran para el consumo total de la ciprofloxacin.

Fuente: Elaboración propia (2017).

Debido a que los valores de las variables se encuentran estandarizados en el diagrama de dispersión de Moran, es posible encontrar información global (pendiente de la recta de regresión) y local. El test I de Moran permite conocer el grado en el que este estadístico resume la estructura global de asociación lineal existente en un fenómeno espacial (80-Chasco). En la Figura 11 se muestra el diagrama de dispersión de Moran para el consumo total del total de antibióticos y, para cada uno de ellos, siendo cada punto del diagrama el valor del consumo para la comuna.

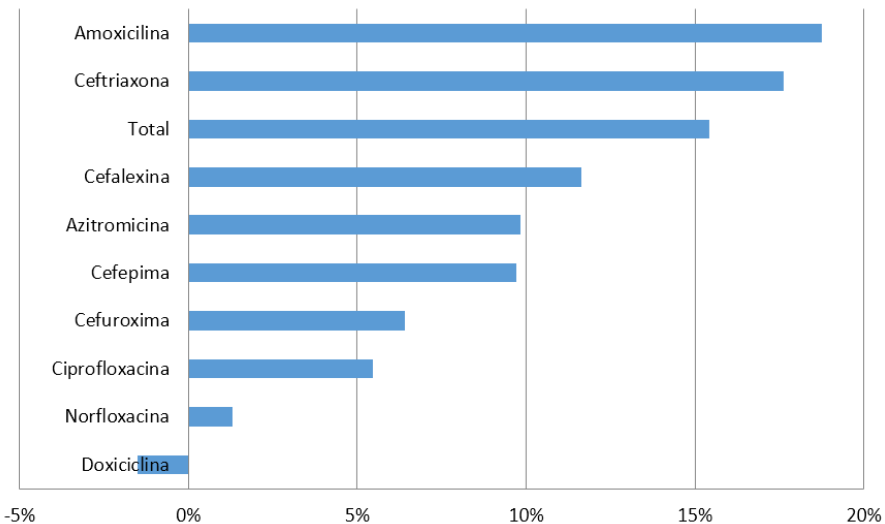


Figura 11. Estadístico I de Moran local expresado en porcentaje para el total y para cada uno de los antibióticos.

Fuente: Elaboración propia (2017).

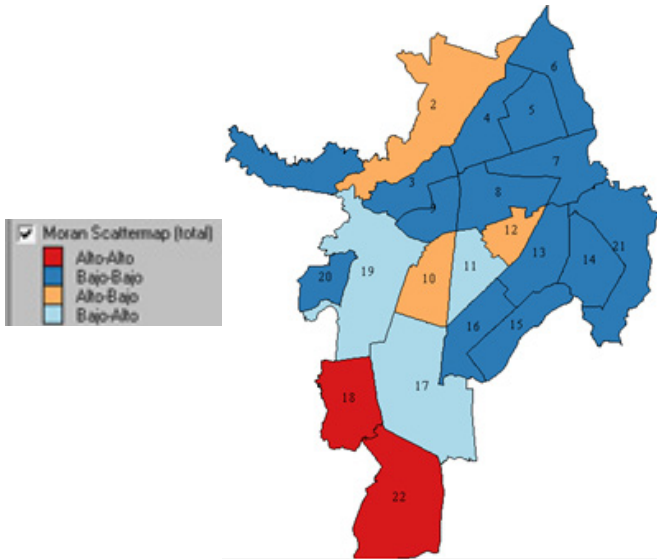
A continuación, se presenta el análisis para el consumo total de antibióticos. Se pueden identificar en este análisis de autocorrelación local cuatro situaciones importantes, que se presentan en los mapas a de cada antibiótico:

- Alto-Alto: Son comunas de alto consumo, rodeadas de otras también de alto consumo. En esta categoría se identificaron las comunas 18 y 22, lo cual estaría generando un cluster de alto consumo al sur de Santiago de Cali.
- Alto-Bajo: Son comunas de alto consumo rodeadas de co-

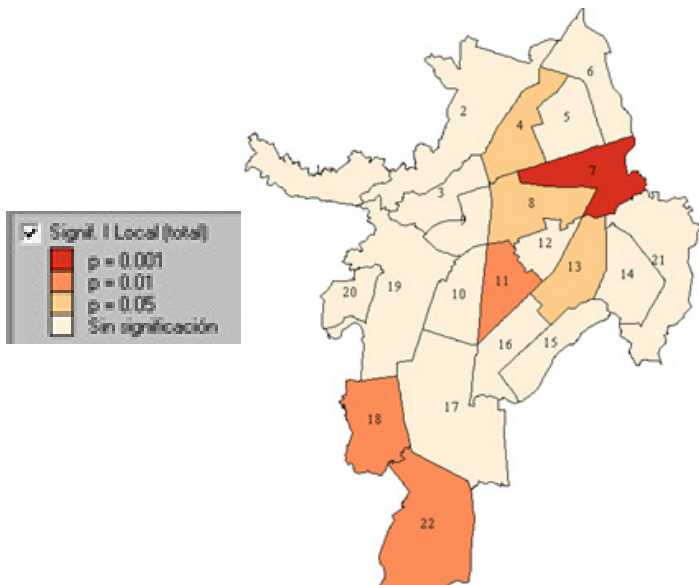
munas de bajo consumo. En esta categoría identificaron las comunas 2,10 y 12, las cuales pueden influenciar a sus comunas vecinas más adelante, para que se conviertan en de alto consumo; serían entonces comunas de riesgo para sus vecinas.

- Bajo-Alto: Son comunas de bajo consumo rodeadas de otras de alto consumo. En esta categoría se identificaron las comunas 11, 17 y 19; si bien son de bajo consumo estas serían susceptibles de convertirse más adelante en de alto consumo.
- Bajo-Bajo: Son comunas de bajo consumo rodeadas de otras de bajo consumo. En esta categoría se identificaron las comunas 3, 4, 5, 6, 7, 9, 14, 15, 16 y 21 las cuales forman un *cluster* de bajo consumo al nororiente de Santiago de Cali.

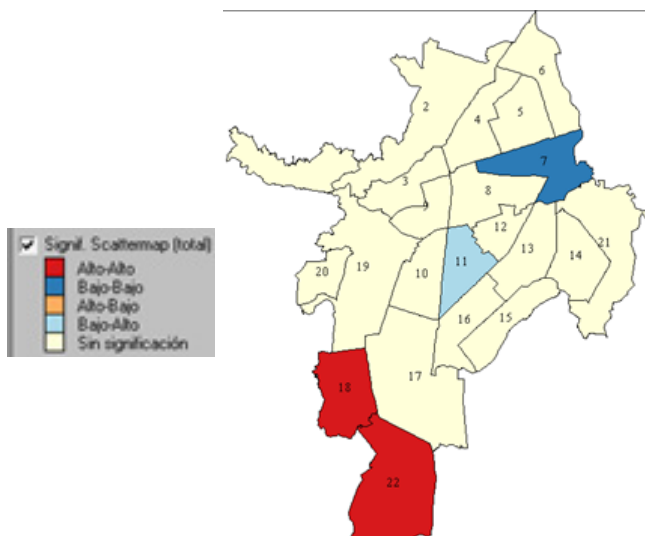
Después de definir el nivel de consumo de las comunas y su relación con sus vecinas se evaluó su significancia estadística. La Comuna de mayor significancia estadística fue la 7 ($p < 0.001$), le siguieron la 11,18 y 22 ($p < 0.01$) y por último la 4 y la 8 ($p < 0.05$); el resto no fue significativo estadísticamente y corresponde a los mapas b de cada antibiótico. Por último, se llevó a cabo un análisis de la significancia estadística de las comunas según su nivel de consumo y su relación con sus vecinas. De esta forma se identificaron como significantes la 18 y la 22 (alto-alto), la 7 (bajo-bajo) y la 11 (bajo-alto), mientras que el resto no fue significativo, lo cual se aprecia en los mapas c de cada antibiótico.



a- Tipos de asociación local para el consumo total de antibióticos.



b- Significación de indicadores locales (LISA) para el consumo total de antibióticos.

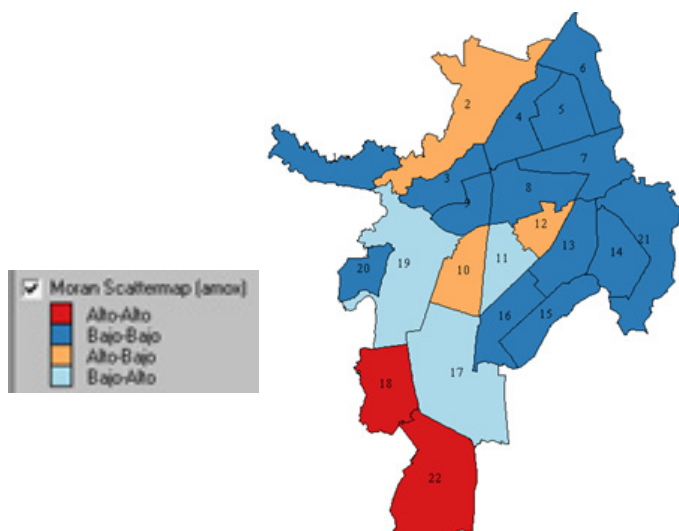


c- Significación por tipos de asociación espacial para el consumo total.

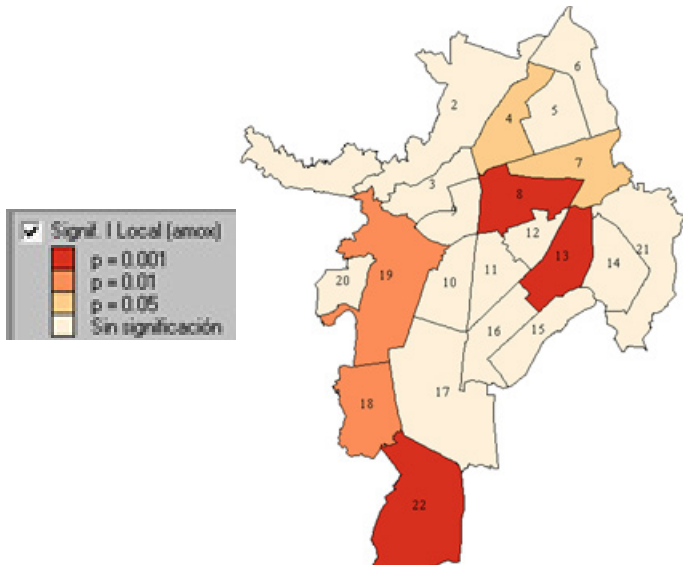
Mapa 1. Distribución espacial del consumo total por comunas.

Fuente: Elaboración propia (2017).

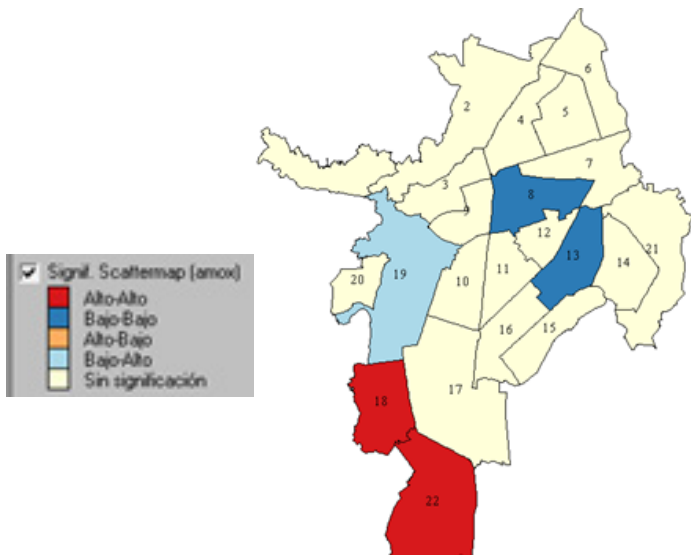
Estos mismos análisis se hicieron con cada uno de los antibióticos como sigue:



a- Tipos de asociación local para el consumo de amoxicilina.



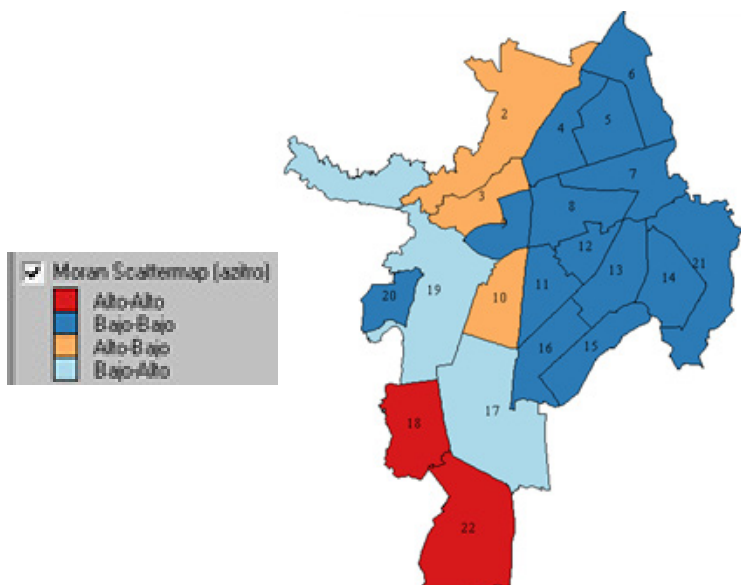
b- Significación de indicadores locales (LISA) para el consumo de amoxicilina.



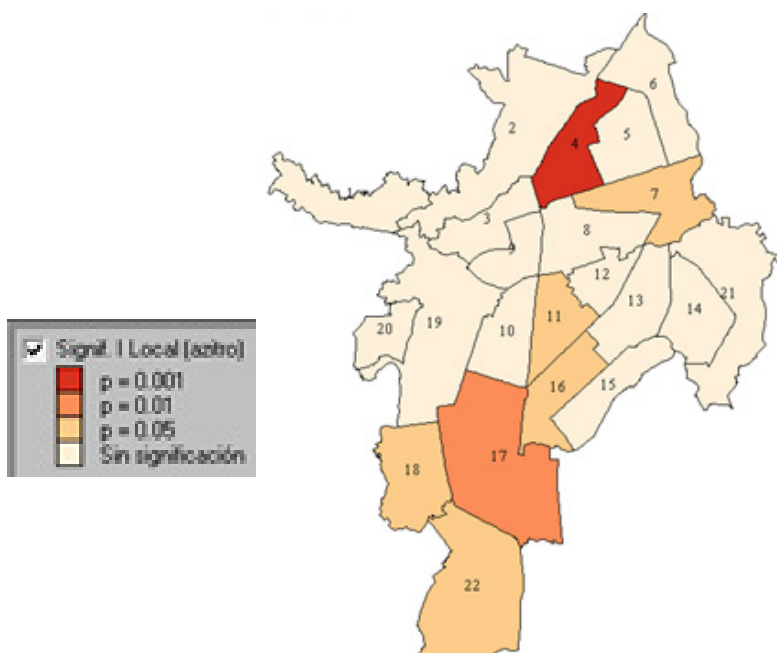
c- Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de amoxicilina.

Mapa 2. Distribución espacial del consumo de amoxicilina por comunas.

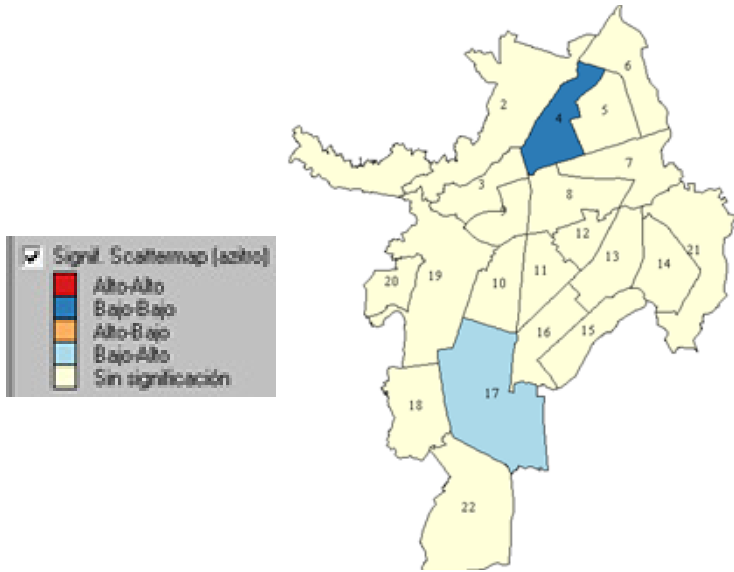
Fuente: Elaboración propia (2017).



a- Tipos de asociación local para el consumo de azitromicina.



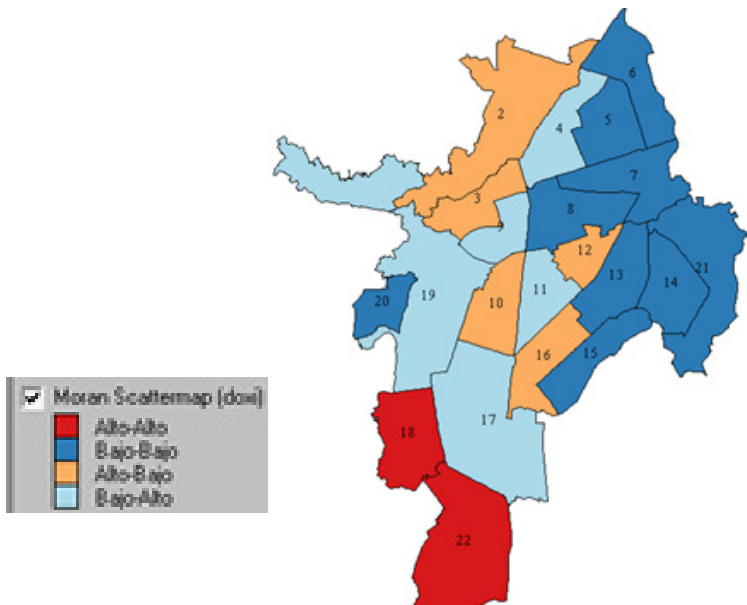
b- Significación de indicadores locales (LISA) para el consumo de azitromicina.



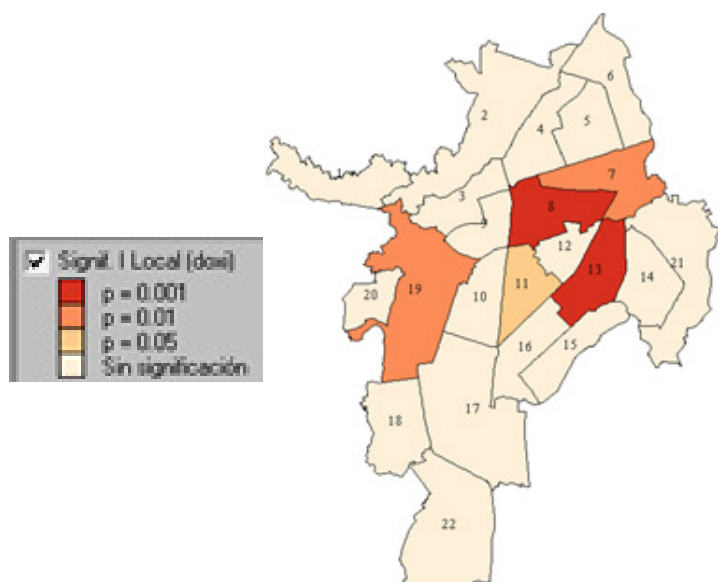
c- Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de azitromicina.

Mapa 3. Distribución espacial del consumo de azitromicina por comunas.

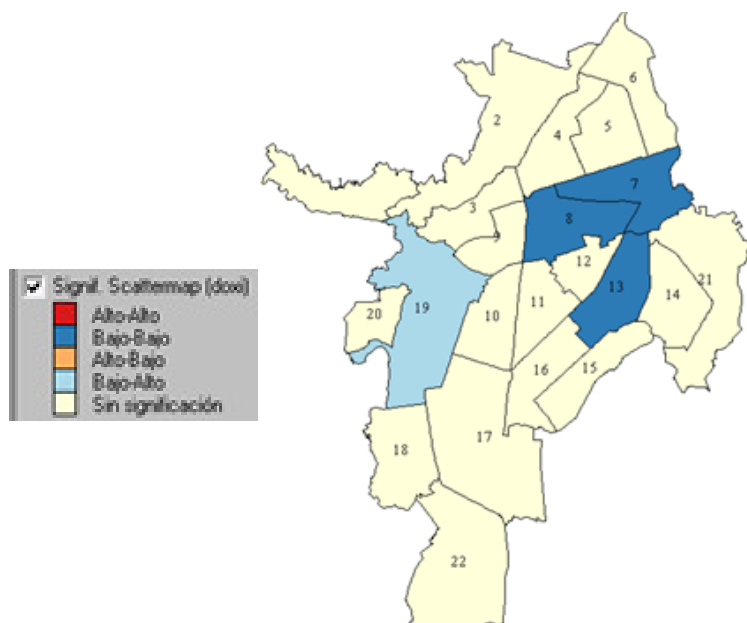
Fuente: Elaboración propia (2017).



a- Tipos de asociación local para el consumo de doxiciclina.



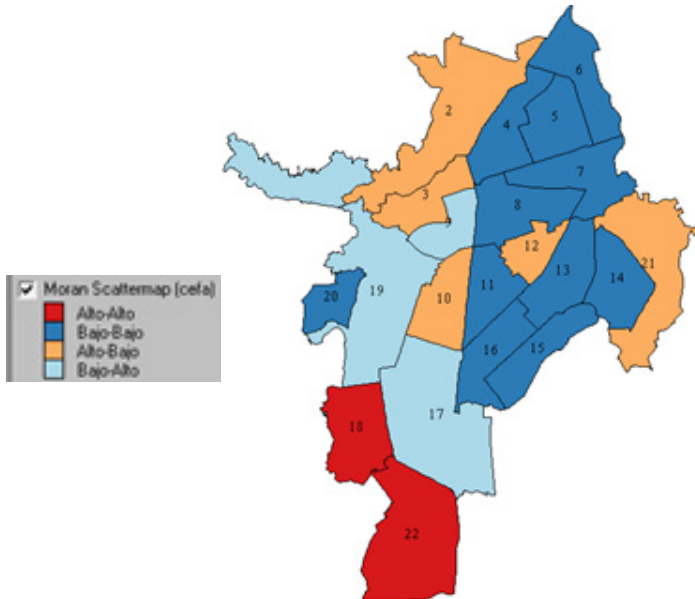
b- Significación de indicadores locales (LISA) para el consumo de doxiciclina.



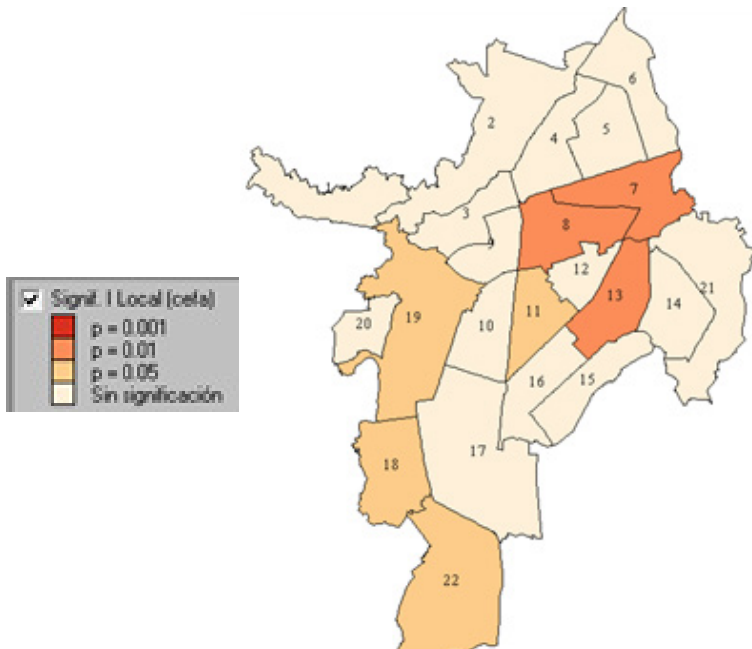
c- Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de doxiciclina.

Mapa 4. Distribución espacial del consumo de doxiciclina por comunas.

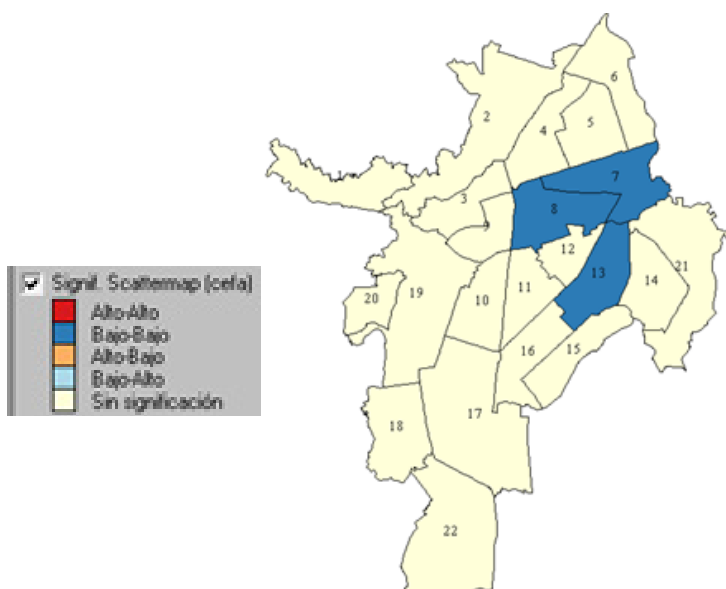
Fuente: Elaboración propia (2017)



a- Tipos de asociación local para el consumo de cefalexina.

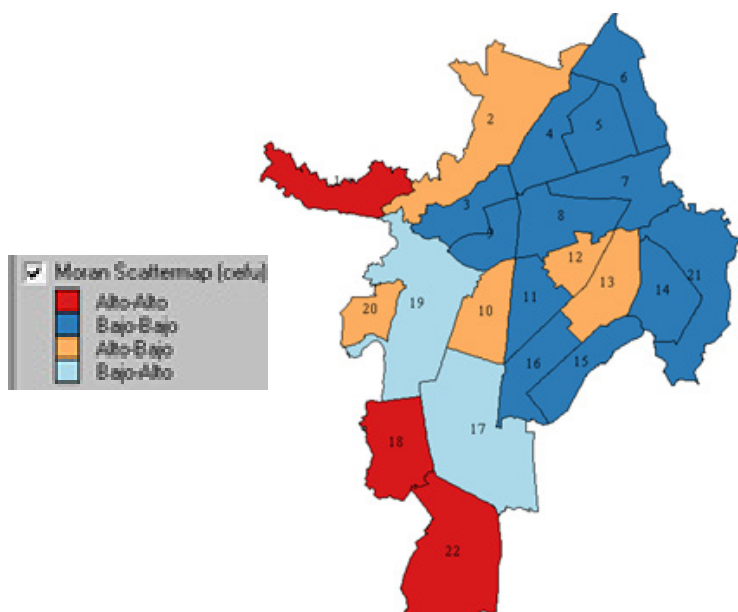


b- Significación de indicadores locales (LISA) para el consumo de cefalexina.

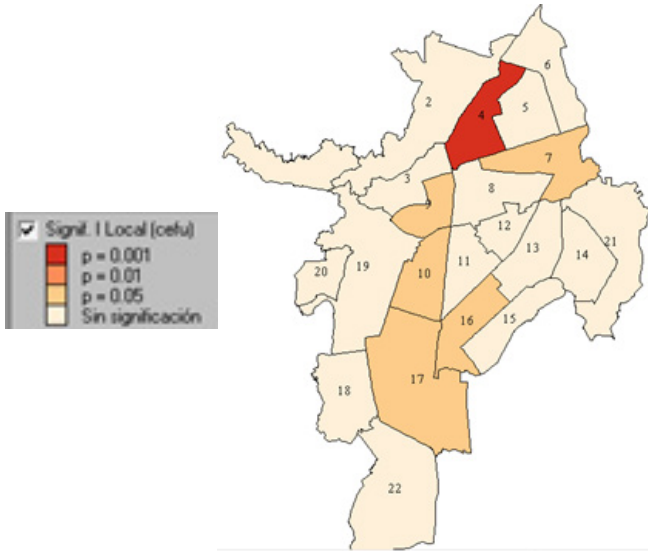


c-Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de cefalexina.
Mapa 5. Distribución espacial del consumo de cefalexina por comunas.

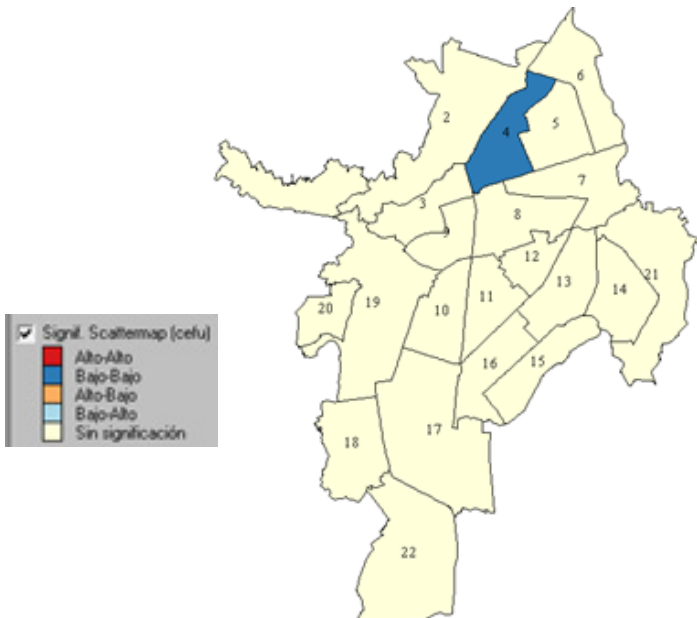
Fuente: Elaboración propia (2017).



a- Tipos de asociación local para el consumo de cefuroxima.



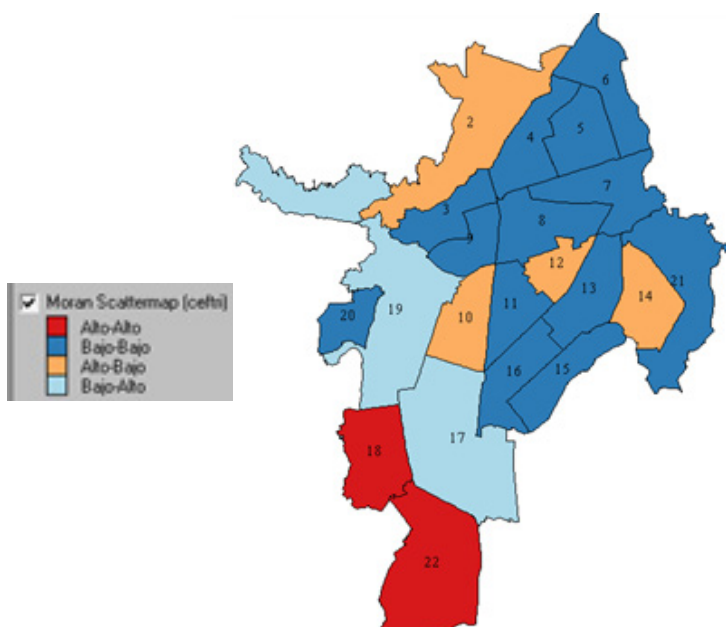
b- Significación de indicadores locales (LISA) para el consumo de cefuroxima.



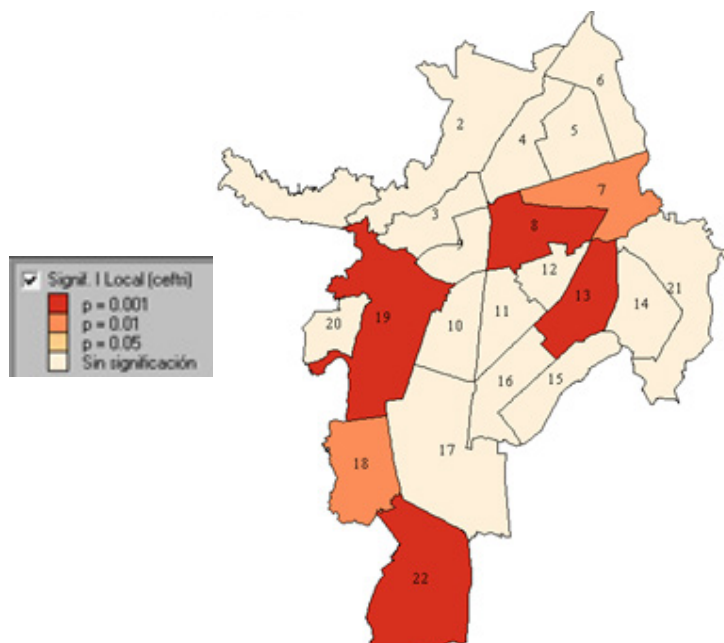
c- Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de cefuroxima.

Mapa 6. Distribución espacial del consumo de cefuroxima por comunas.

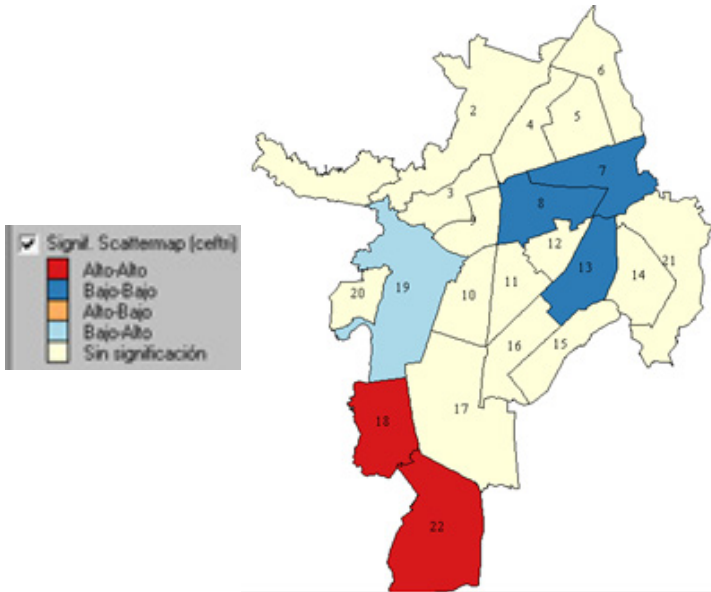
Fuente: Elaboración propia (2017)



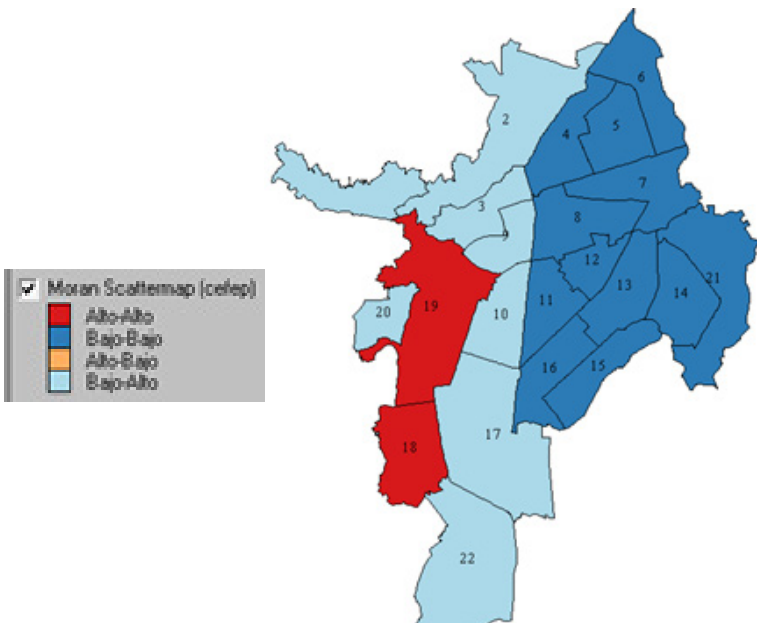
a- Tipos de asociación local para el consumo de ceftriaxona.



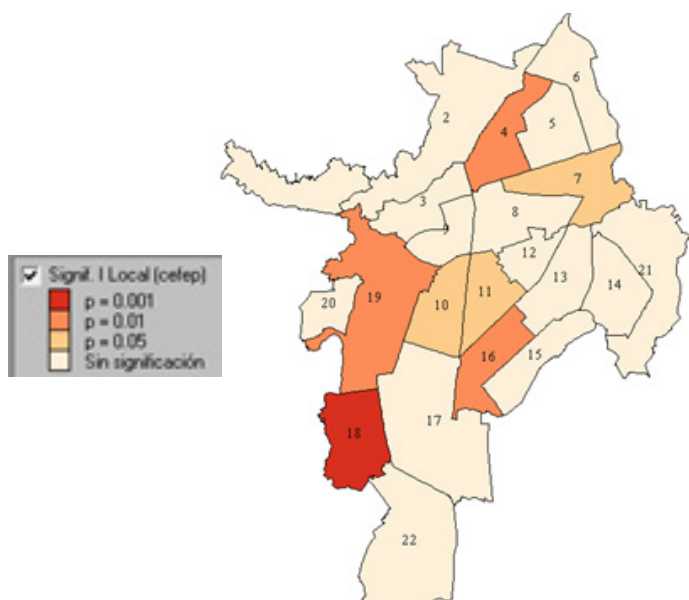
b- Significación de indicadores locales (LISA) para el consumo de ceftriaxona.



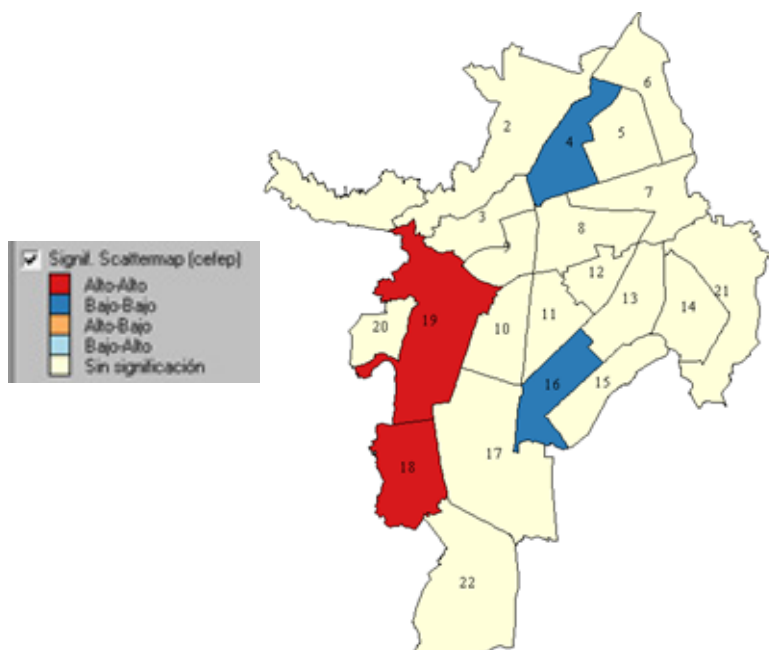
c-Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de ceftriaxona.
Mapa 7. Distribución espacial del consumo de ceftriaxona por comunas.
Fuente: Elaboración propia (2017).



a- Tipos de asociación local para el consumo de cefepima.



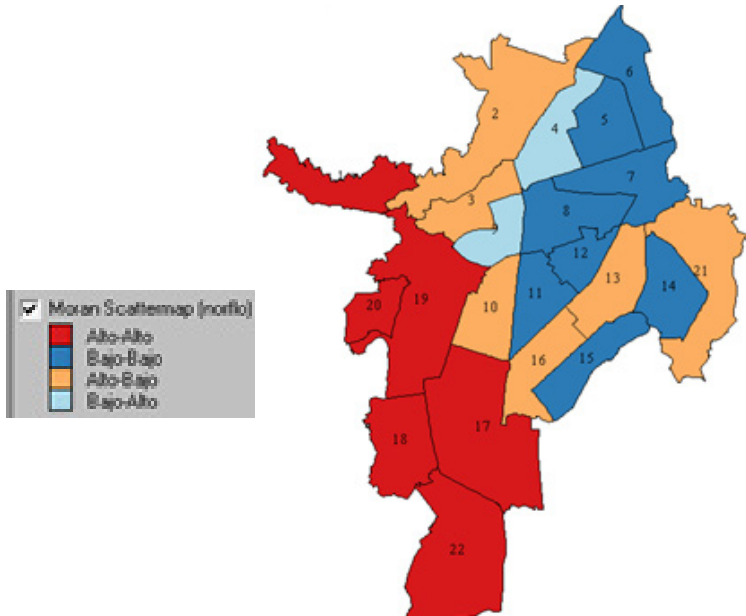
b- Significación de indicadores locales (LISA) para el consumo de cefepima.



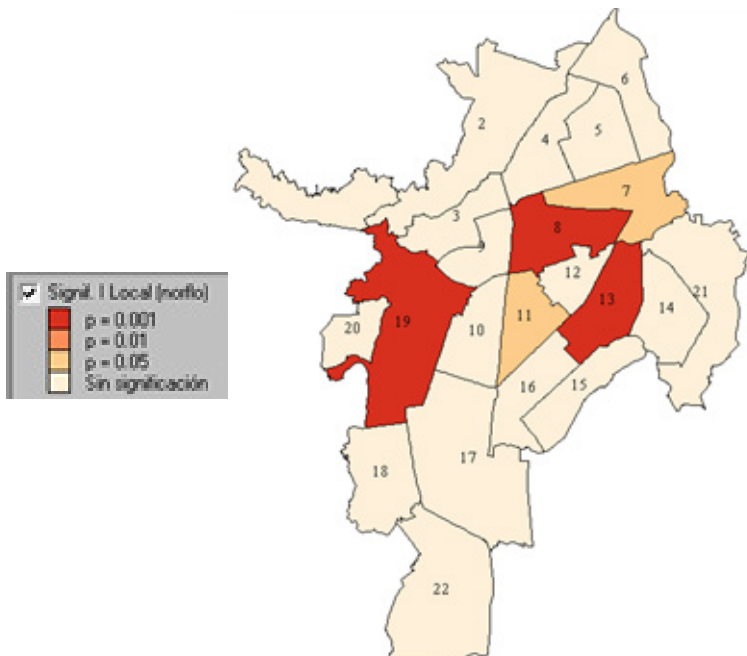
c- Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de cefepima.

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

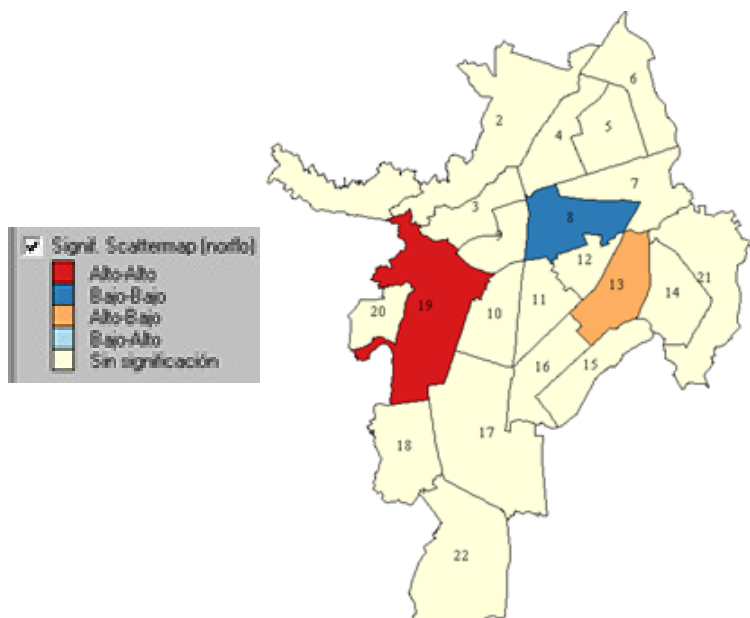
Fuente: Elaboración propia (2017).



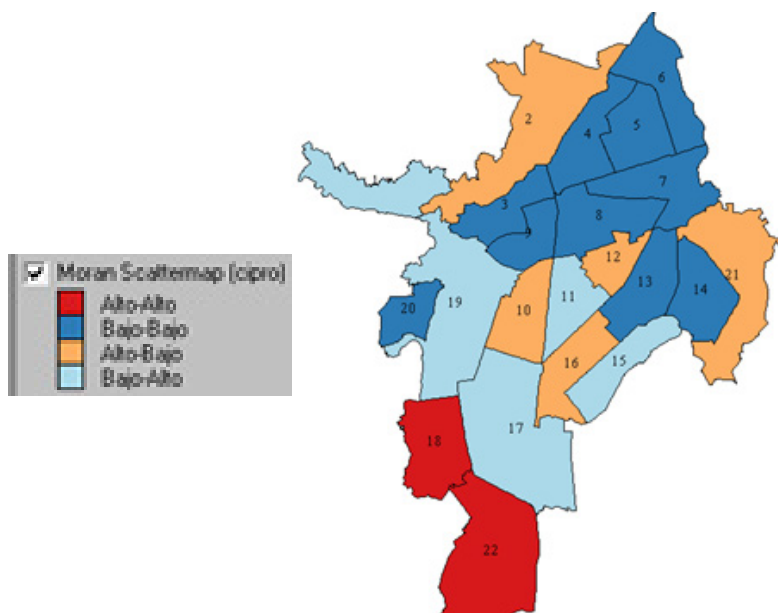
a- Tipos de asociación local para el consumo de norfloxacina.



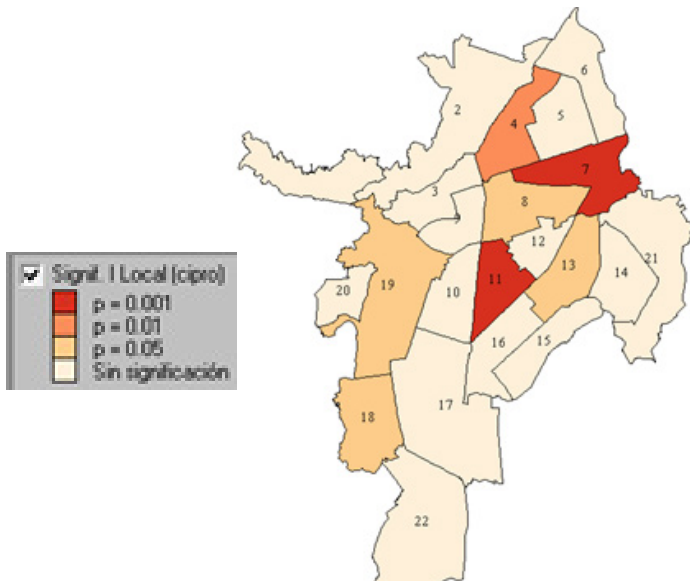
b- Significación de indicadores locales (LISA) para el consumo de norfloxacina.



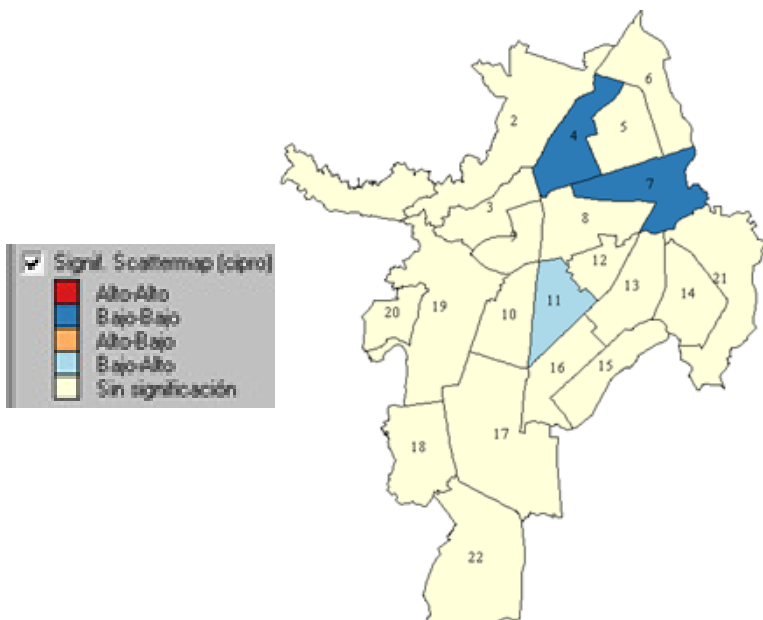
c-Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de norfloxacina.
Mapa 9. Distribución espacial del consumo de norfloxacina por comunas.
Fuente: Elaboración propia (2017).



a- Tipos de asociación local para el consumo de ciprofloxacina.



b- Significación de indicadores locales (LISA) para el consumo de ciprofloxacina.



c- Significación por tipos de asociación espacial para el consumo de ciprofloxacina.

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

Fuente: Elaboración propia (2017).

A continuación se muestra de forma resumida las comunas estadísticamente significativas según el tipo de asociación espacial local (**tabla 14**).

Antibiótico	Alto-Alto	Alto-Bajo	Bajo-Alto	Bajo-Bajo
Amoxicilina	18 y 22	NS	19	8 y 13
Azitromicina	NS	NS	17	4
Doxiciclina	NS	NS	19	7,8 y 13
Cefalexina	NS	NS	NS	7,8 y 13
Cefuroxima	NS	NS	NS	4
Ceftriaxona	18 y 22	NS	19	7,8 y 13
Cefepima	18 y 19	NS	NS	4 y 16
Norfloxacin	19	13	NS	8
Ciprofloxacina	NS	NS	11	4 y 7
Total	18 y 22	NS	11	7

NS: No significativo

Tabla 14. *Comunas significantes por tipo de asociación para el consumo total y el de cada uno de los antibióticos.*

Fuente: Elaboración propia (2017).

V

RESULTADOS DEL ANÁLISIS TEMPORAL DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

5.1. Consumo mes a mes durante el periodo de estudio

Durante todo el periodo de estudio, para el total de antibióticos y para la amoxicilina el mes-año de mayor consumo fue marzo de 2011. En cuatro antibióticos (cefalexina, cefuroxima, ceftriaxona y norfloxacin) mes de mayor consumo durante el periodo de estudio se ubicó en el año 2012; tres de los más consumidos fueron cefalosporinas. El mes-año de menor consumo para el total fue abril de 2010, para cinco antibióticos (azitromicina, doxiciclina, cefalexina, cefuroxima y norfloxacin). El mes ponderado de mayor consumo para el total fue diciembre y para cada antibiótico se ubicó entre los meses de diciembre, enero, marzo y abril. El mes ponderado de menor consumo para el total fue agosto y para el resto de antibióticos se ubicó entre agosto, septiembre, octubre y noviembre (Tabla 15).

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

Tabla 15. Mes-año y mes ponderado de mayor y menor consumo para el total y para cada antibiótico.

Fuente: Elaboración propia (2017).

En la Figura 12 aparece el consumo mes a mes desde 2010 a 2013 del total y de cada uno de los antibióticos; la línea vertical es el corte de cada año del periodo de estudio. Para el ponderado total se aprecian picos de consumo en los meses de diciembre y marzo, mientras que un comportamiento valle se presenta en los meses entre julio, agosto, septiembre y octubre. Se distingue una tendencia al aumento con un pico a finales de 2011 y luego a disminuir con una leve tendencia hacia el aumento en los últimos meses.

Similar al consumo total, para la amoxicilina se aprecian picos de consumo en los meses de diciembre y marzo, mientras que un comportamiento valle se presenta en los meses de julio, agosto, septiembre y octubre, durante el tiempo de estudio. Se distingue una tendencia al aumento con un pico a finales de 2011 y luego a disminuir con una tendencia leve hacia el aumento en los últimos meses. Para la azitromicina se aprecia una tendencia al aumento del consumo para el periodo de estudio. Se muestran picos de consumo entre diciembre y enero, mientras que un comportamiento valle se presenta en los meses entre agosto, septiembre y octubre. Se distingue una ligera tendencia al aumento durante el tiempo de estudio. Para la doxiciclina se aprecian dos picos prominentes de consumo en noviembre de 2011 y en octubre de 2013. Se distingue una ligera tendencia al aumento durante el tiempo de estudio.

Para la cefalexina se aprecian picos de consumo en enero y marzo y una tendencia creciente hacia principios de 2012 y luego a disminuir en los siguientes meses del periodo. Para la cefuroxima se aprecia un comportamiento bastante irregular con picos de alto y bajo consumo seguidos, aunque hay un pico sobresaliente en marzo de 2012. Los meses picos son variados, no se identifican meses específicos de consumo alto ni de consumos bajos. La tendencia es ligeramente hacia el aumento en los meses de mitad a finales de 2012 para luego ir en declive. Para la ceftriaxona se aprecia un comportamiento bastante irregular con picos de alto y bajo consumo seguidos. Los meses picos son variados, no se identifican meses específicos de consumo alto ni de consumos bajos. La tendencia es ligeramente hacia la disminución a mitad de 2010, luego permanece más o menos estable hasta más o menos finales de 2012, cuando empieza a caer su consumo. Dado que la cefepima es un antibiótico de poca utilización su consumo es más errático que el del resto. Se aprecia un comportamiento poco continuo, con meses picos variados, que no identifican meses específicos de consumo alto ni de consumo bajo. Para la norfloxacin se distingue una ligera tendencia hacia el aumento a principios de 2012 y luego una disminución para iniciar un leve aumento a finales de 2013. Para la ciprofloxacina se aprecia una disminución del consumo hasta finales de 2010 para luego mostrar un comportamiento ligeramente estable en el resto del periodo.

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

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

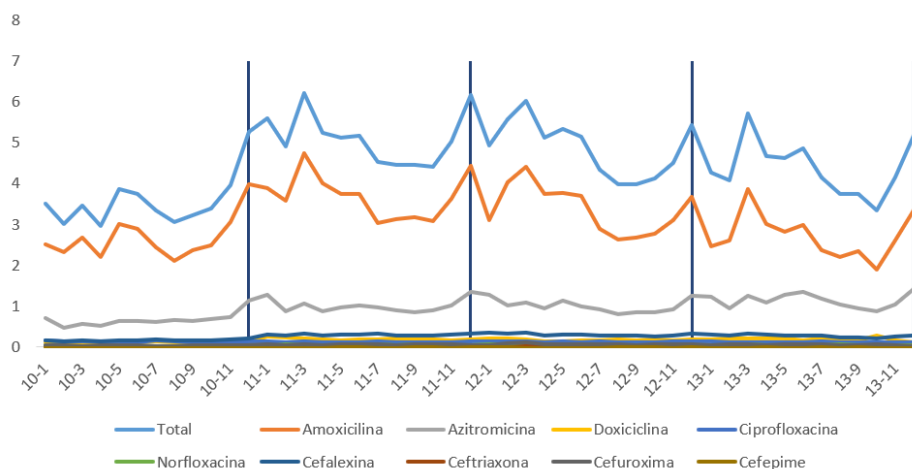


Figura 12. Consumo del total y de cada uno de los antibióticos mes a mes durante el periodo de estudio.

Fuente: Elaboración propia (2017).

En la Tabla 16 se presenta, para el consumo total y el de cada uno de los antibióticos, el mes y su valor de mayor y de menor consumo. Para el total de antibióticos y para la amoxicilina el mes de mayor consumo durante el periodo de estudio fue en marzo de 2011, mientras que en cinco antibióticos (norfloxacina,

cefalexina, cefuroxima, ceftriaxona y cefepime) el mes de mayor consumo se ubicó en el año 2012. El mes de menor consumo durante el periodo de estudio para el total fue abril de 2010. Para el total de antibióticos el mes de mayor consumo fue diciembre, mientras que en cinco antibióticos (amoxicilina, doxiciclina, ciprofloxacina, cefalexina y cefuroxima) se ubicó en diferentes meses dentro del primer trimestre del año. El mes del año de menor consumo para el total fue agosto, en tanto que para cada uno de los antibióticos este se ubicó en diferentes meses entre agosto y noviembre.

Antibiótico	Mes del periodo de estudio				Mes del año			
	Mayor consumo	DHD/1000 hab-día	Menor consumo	DHD/1000 hab-día	Mayor consumo	DHD/1000 hab-día	Menor consumo	DHD/1000 hab-día
Amoxicilina	mar-11	4,41	oct-13	1,76	Diciembre	3,9	Agosto	2,5
Azitromicina	dic-13	1,33	feb-10	0,45	Diciembre	1,3	Septiembre	0,82
Doxiciclina	oct-13	0,25	feb-10	0,09	Enero	0,19	Noviembre	0,15
Cefalexina	ene-12	0,32	feb-10	0,13	Marzo	0,29	Octubre	0,23
Cefuroxima	mar-12	0,1	mar-10	0,02	Marzo	0,07	Septiembre	0,04
Ceftriaxona	jun-12	0,01	dic-13	0	Abril	0,01	Noviembre	7,00E-03
Cefepima	sep-11	2,00E-03	feb-12	7,00E-05	Diciembre	6,00E-04	Agosto	3,7 x 10 ⁻⁵
Norfloxacina	jul-12	0,07	nov-10	0,01	Marzo	0,05	Octubre	0,04
Ciprofloxacina	ene-10	0,16	sep-11	0,1	Enero	0,14	Septiembre	0,11
Total	mar-11	6,21	abr-10	2,97	Diciembre	5,4	Agosto	3,7

Tabla 16. Mes de mayor y menor consumo para el total y para cada antibiótico durante el periodo de estudio.

Fuente: Elaboración propia (2017).

5.2. Consumo de los meses del año

En la Figura 13 aparece el consumo durante el año –por meses– para el ponderado total de los antibióticos; se identifican picos de consumo en los meses de diciembre y marzo, mientras que existe una pauta uniforme en los meses de julio, agosto, septiembre y octubre.

En la Figura 13 se muestra una gráfica que puede ser asemejada a un corredor endémico, en el que el evento de interés sería el del consumo ponderado total de los meses del año en el periodo 2010 a 2013. En este se aprecia un pico en marzo que después cae manteniéndose más o menos estable hasta junio en donde entra en un patrón estable un poco uniforme hasta octubre, mes en el cual empieza a ascender hasta diciembre. Aquí también se identificó el corte para las cuatro áreas (éxito, seguridad, alerta y epidemia) del corredor, el cual permitiría monitorear y tomar las medidas necesarias en caso de situaciones potenciales de consumo excesivo. Se aprecia que la diferencia del intervalo de confianza de la media geométrica del consumo disminuye a medida que pasan los meses del año; es decir que existe menor variabilidad del consumo en los meses de fin de año.

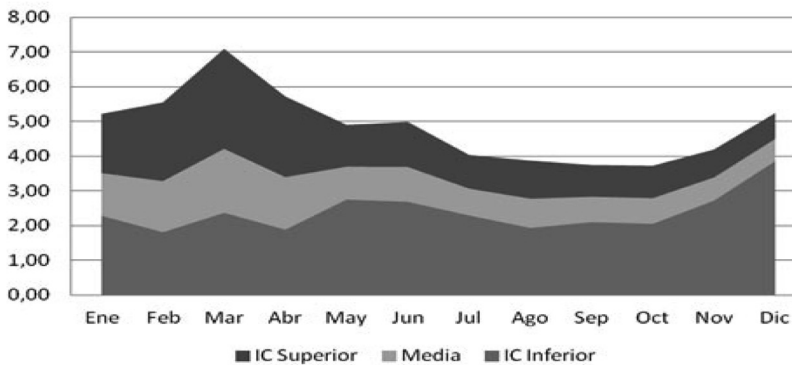


Figura 13. Consumo total ponderado por meses del año de 2010 a 2013 (media, intervalo de confianza superior, intervalo de confianza inferior).

Fuente: Elaboración propia (2017).

Para que se pudiera apreciar la tendencia del consumo por meses del año, se presenta en la Figura 14 a, el consumo total y el de los antibióticos de mayor consumo (amoxicilina y azitromicina), mientras que en la Figura 14 b, los de menor consumo (doxiciclina, cefalexina, ceftriaxona, cefuroxima, cefepime, ciprofloxacina y norfloxacina). En cuatro antibióticos, el mes en promedio de mayor consumo fue enero, mientras que en otros cuatro fue marzo. Se puede decir que los antibióticos en promedio presentaron su pico más alto de consumo en los meses del primer trimestre (excepto la cefuroxima). Por otro lado, seis antibióticos mostraron su consumo ponderado más bajo en el mes de noviembre. Se puede decir que todos los antibióticos presentaron su menor consumo ponderado en el último semestre del año.

El mes ponderado de mayor consumo para el total fue diciembre (**figura 14a**) y para cada antibiótico se ubicó entre los meses de diciembre, enero, marzo y abril (**figura 14a**) (**figura 14b**). El mes ponderado de menor consumo para el total fue agosto (**figura 14a**) y para el resto de antibióticos se ubicó entre agosto, septiembre, octubre y noviembre (**figura 14a**) (**figura 14b**).

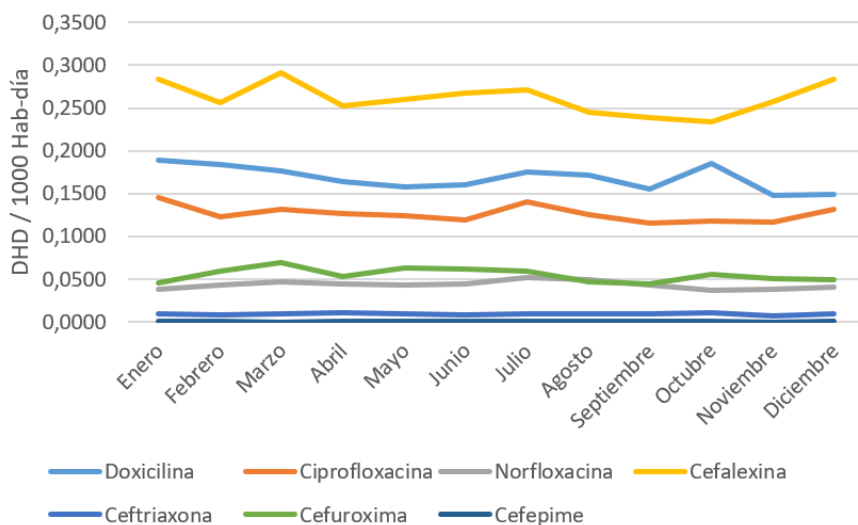


Figura 14 a. Consumo ponderado por meses del año del total, de la amoxicilina y de la azitromicina.

Fuente: Elaboración propia (2017).

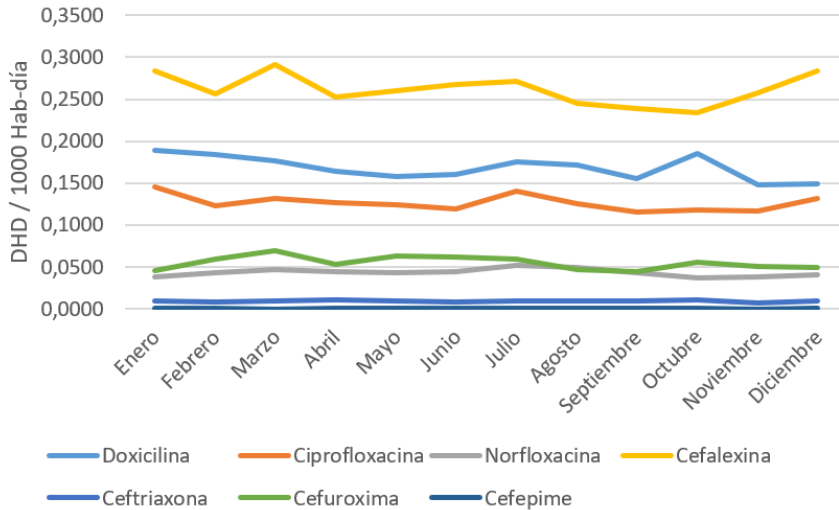


Figura 14 b. Consumo ponderado por meses del año del total y de doxiciclina, ciprofloxacina, norfloxacina, cefalexina, ceftriaxona, cefuroxima y cefepima.

Fuente: Elaboración propia (2017).

5.3. Consumo ponderado anual

En la Tabla 17 se muestra el consumo del total y de cada uno de los antibióticos anualmente en el período de estudio. El año de mayor consumo fue el 2011 para el total de antibióticos, para la amoxicilina y para la cefalexina, fue el 2012 para la cefuroxima, para la ceftriaxona, para la cefepime y para la norfloxacina, el 2013 lo fue para la azitromicina y para la doxiciclina, mientras que el 2010 lo fue para la ciprofloxacina.

El año de menor consumo fue el 2010 para el total de antibióticos, para la amoxicilina, para la azitromicina, para la doxiciclina, para la cefalexina, para la cefuroxima, para el cefepime, para la norfloxacina, mientras que lo fue el 2013 para la ceftriaxona y para la ciprofloxacina.

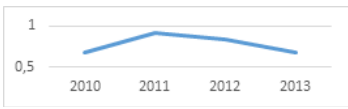
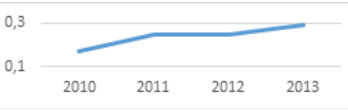
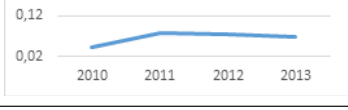

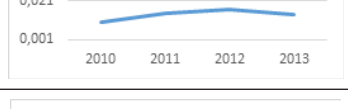
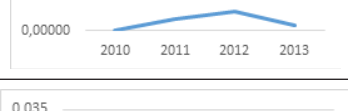
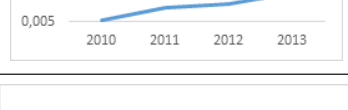

Antibiótico	Consumo en DHD / 1000 hab-día				
	2010	2011	2012	2013	tendencia
Amoxicilina	0,67	0,92	0,84	0,68	
Azitromicina	0,17	0,25	0,25	0,29	
Doxiciclina	0,028	0,048	0,044	0,048	
Cefalexina	0,042	0,076	0,075	0,069	
Ceftriaxona	0,0024	0,0024	0,0025	0,0016	
Cefuroxima	0,010	0,015	0,017	0,014	
Cefepime	0,00000	0,00006	0,00010	0,00003	
Ciprofloxa-cina	0,033	0,031	0,032	0,030	
Norfloxa-cina	0,006	0,012	0,014	0,020	
Total	0,89	1,26	1,19	1,06	

Tabla 17. Consumo anual y tendencia para el total y para cada antibiótico.

Fuente: Elaboración propia (2017).

VI

RESULTADOS DE LA CORRELACIÓN DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS CON VARIABLES SOCIDEMOGRÁFICAS Y CLIMATOLÓGICAS

6.1. Asociación del consumo con variables sociodemográficas

En total se analizaron 19 variables sociodemográficas que fueron: total habitantes por área, proporción de infantes en edad de trabajar y adulto mayor, total habitantes por instituciones de salud, por droguerías, por vivienda y por suscriptores de servicio de alcantarillado, proporción de habitantes con educación hasta pre-escolar, hasta primaria y hasta secundaria, proporción de habitantes de raza indígena, de raza rom, raza raisal, de raza negra, de otra raza y razón de muertes infecciosas por total habitantes.

Para el consumo total de antibióticos se encontró una correlación estadísticamente significativa con las variables, muertes por enfermedades infecciosas, habitantes por droguería y etnia rom. No se generaron modelos de regresión para azitromicina, cefuroxima, cefepima y norfloxacin, porque no se encontraron modelos significativos o porque a pesar de ser significativos se violó alguno de los supuestos de homocedasticidad, omisión de variables o multicolinealidad (**Tabla 18**).

Antibiótico	Variables socio-demográficas significativas	Coefficiente de regresión	Intervalo de confianza 95%	Valor de p	Coefficiente de correlación	Coefficiente de Determinación
Amoxicilina	Habitantes/alcantarillado	0,006	0,0007 a 0,0114	0,03	0,89	0,8
	Muerte por infecciosas	-3775	-5310 a -2241	0		
	Raza rom	3551	1687 a 5414	0,001		
	Habitantes/Droguería	-0,001	-0,0015 a -0,0003	0,009		
Doxiciclina	Mayores	1,89	0,231 a 3,548	0,028	0,66	0,43
	Habitantes/IPS	-5×10^{-6}	$-9,2 \times 10^{-9}$ a -7×10^{-7}	0,025		
Cefalexina	Habitantes/Droguería	0	0 a 0	0,008	0,78	0,61
	Habitantes/alcantarillado	0	0 a 0,001	0,025		
	Secundaria	-1,5	-2,81 a -0,189	0,028		
Ceftriaxona	Secundaria	-0,0852	-0,156 a -0,015	0,021	0,77	0,59
	Habitantes/alcantarillado	4×10^{-5}	2×10^{-5} a 6×10^{-5}	0,002		
Ciprofloxacin	Muerte por infecciosas	-131,8599	-209,04 a -54,7	0,003	0,87	0,75
	Habitantes/IPS	$-5,4 \times 10^{-6}$	-9×10^{-6} a $-1,3 \times 10^{-6}$	0,014		
	Habitantes/Vivienda	0,0035	0,00084 a 0,0063	0,014		
	Raza rom	231,098	138 a 323	0		

Antibiótico	Variables socio-demográficas significativas	Coefficiente de regresión	Intervalo de confianza 95%	Valor de p	Coefficiente de correlación	Coefficiente de Determinación
Total	Muerte por infecciosas	-6264	-8802 a -3726	0	0,85	0,72
	Habitantes/Droguería	-0,0016	-0,003 a 0	0,008		
	raza rom	6475	3491 a 9460	0		

Tabla 18. Modelos de regresión lineal múltiple del consumo total y de cada uno de los antibióticos vs las variables sociodemográficas.

Fuente: Elaboración propia (2017).

6.2. Modelos de regresión ponderada geográficamente

En la Tabla 19 se presenta para cada antibiótico los modelos estimados de las variables asociadas (identificadas con la RLM) ajustado por la RPG. Se identifica que presentaron un mejor ajuste o mayor coeficiente de determinación al ajustar por la RPG: cefalexina (10%), doxiciclina (9%), ciprofloxacina (6%) y total de antibióticos (6%).

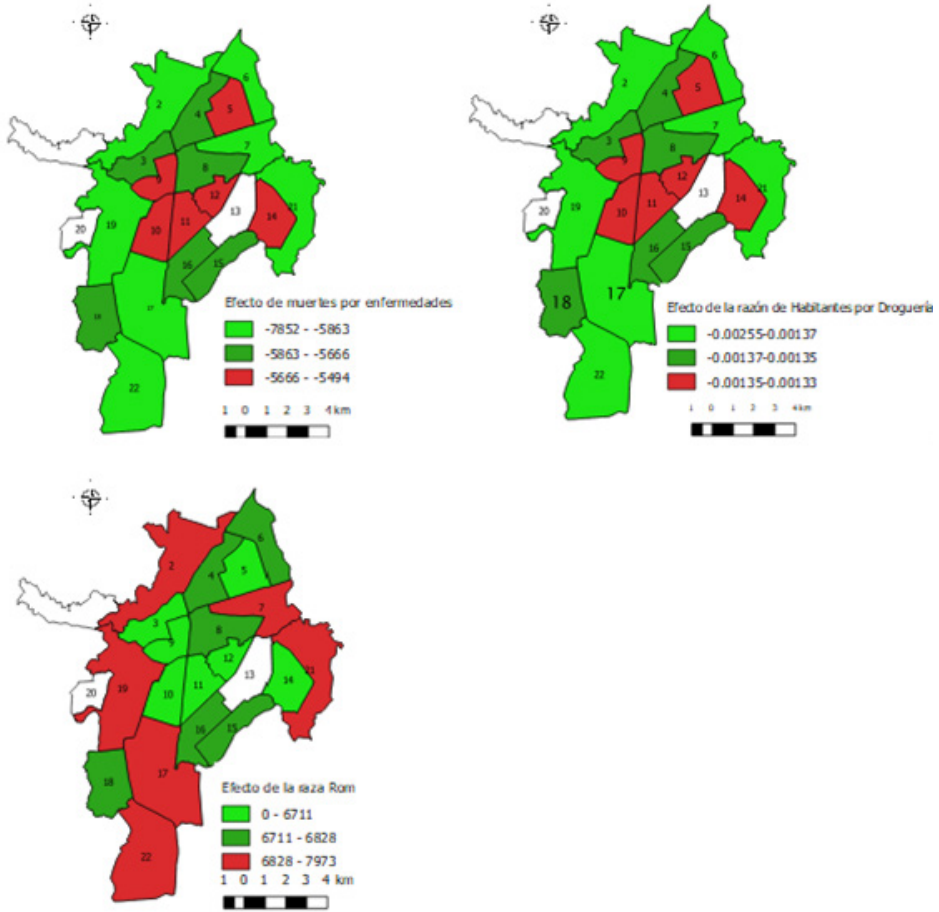
Antibiótico	VARIABLES SOCIO- DEMOGRÁFICAS SIGNIFICATIVAS	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar	Coefficiente de determinación
Amoxicilina	Intercepto	6,175	7,361	6,334	0,353	0,820
	Habitantes/ alcantarillado	0,006	0,008	0,006	0,001	
	Muerte por infecciosas	-4.140	-3.543	-3.685	203	
	Raza rom	3.484	3.725	3.637	55	
	Habitantes/ Droguería	-0,001	-0,001	-0,001	0,000	
Doxicilina	Intercepto	-1,001	-0,538	-0,613	0,148	0,473
	Mayores de 59 años	1,869	2,878	2,038	0,322	
	Habitantes/ IPS	0,000	0,000	0,000	0,000	
Cefalexina	Intercepto	0,758	0,935	0,849	0,038	0,678
	Habitantes/ Droguería	0,000	0,000	0,000	0,000	
	Habitantes/ alcantarillado	0,000	0,001	0,000	0,000	
	Secundaria	-2,245	-1,626	-1,987	0,142	
Ceftriaxona	Intercepto	0,025	0,028	0,026	0,001	0,606
	Secundaria	-0,095	-0,084	-0,088	0,003	
	Habitantes/ alcantarillado	0,000	0,000	0,000	0,000	

Antibiótico	Variables socio-demográficas significativas	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar	Coefficiente de determinación
Ciprofloxacina	Intercepto	0,171	0,221	0,180	0,017	0,798
	Muerte por infecciosas	-139,8	-120,9	-134,9	6,1	
	Habitantes/ IPS	0,000	0,000	0,000	0,000	
	Habitantes/ Vivienda	0,004	0,006	0,004	0,001	
	Raza rom	217,4	244,8	235,5	6,6	
Total	Intercepto	9,29	13,37	9,92	1,24	0,763
	Muerte por infecciosas	-7.852	-5.494	-6.128	825	
	Habitantes/ Droguería	0,00	0,00	0,00	0,00	
	raza rom	6.624	7.973	6.917	383	

Tabla 19. Modelos de regresión ponderada geográficamente obtenidos para el consumo total y para cada uno de los antibióticos vs las variables independientes.

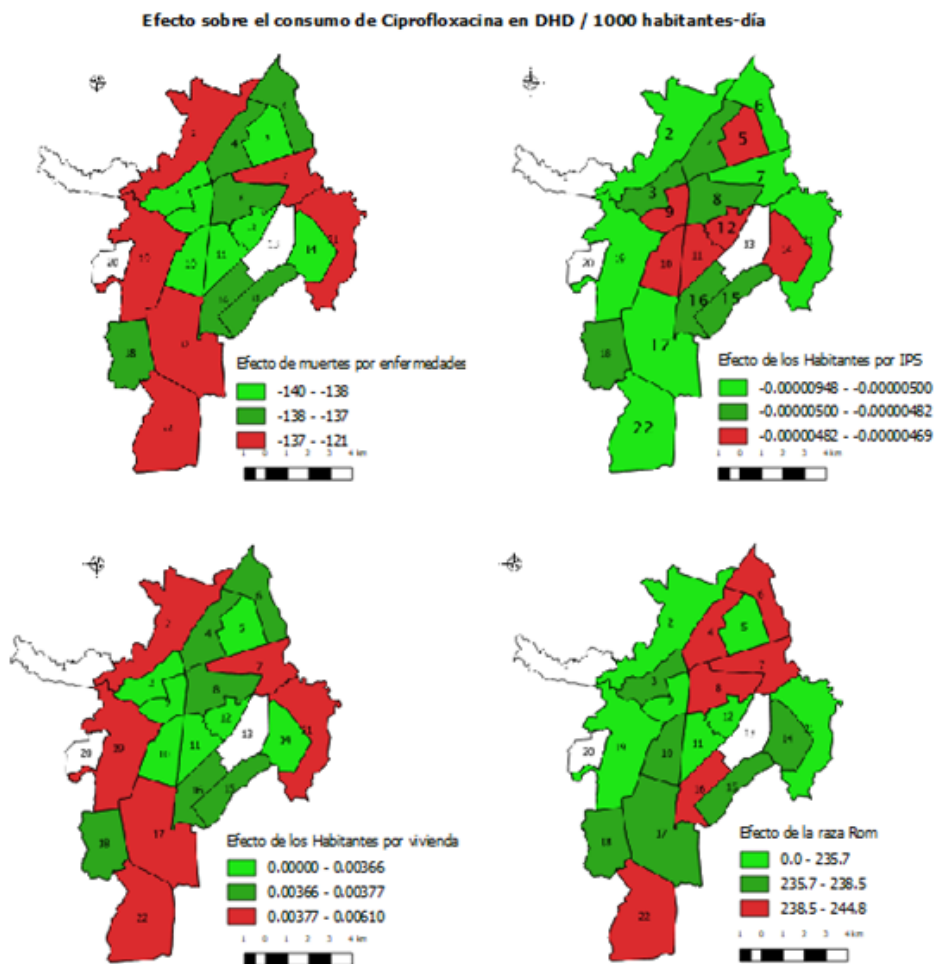
Fuente: Elaboración propia (2017).

A continuación se muestra el efecto geoespacial de las variables independientes sobre el consumo total (**Mapa 11**), el de ciprofloxacina (**Mapa 12**), de cefalexina (**Mapa 13**) y de doxiciclina (**Mapa 14**).



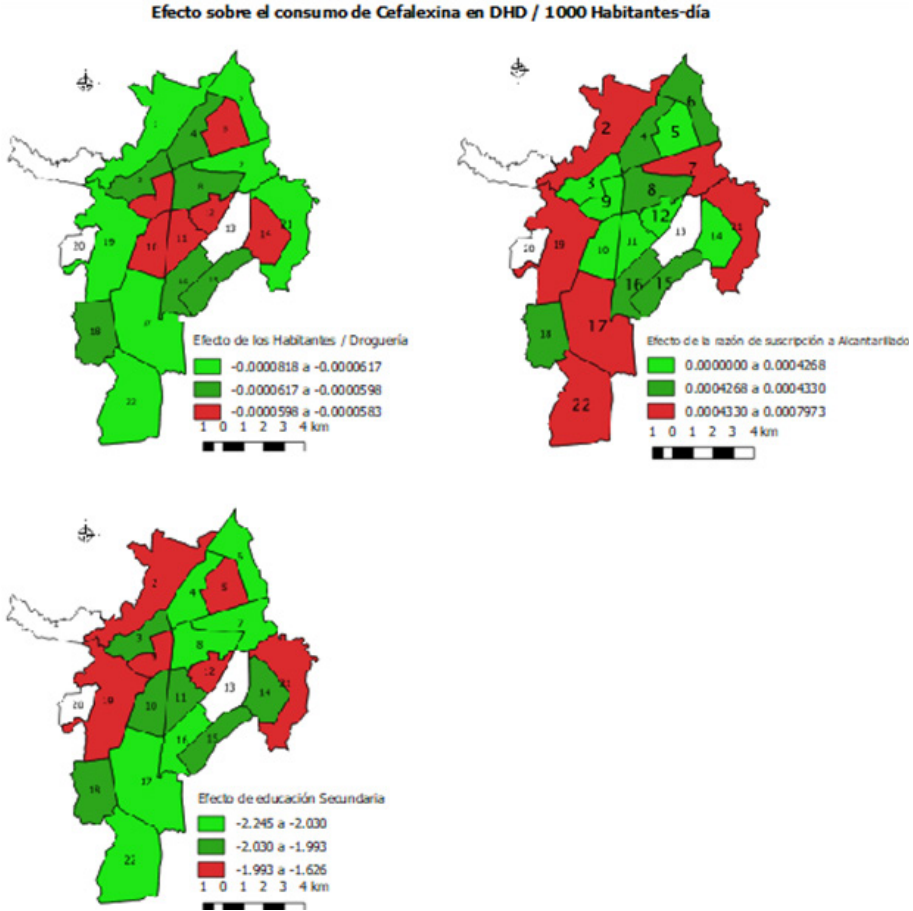
Mapa 11. Efecto de las variables independientes sobre el consumo total de antibióticos en DHD / 1000 habitantes-día.

Fuente: Elaboración propia (2017).



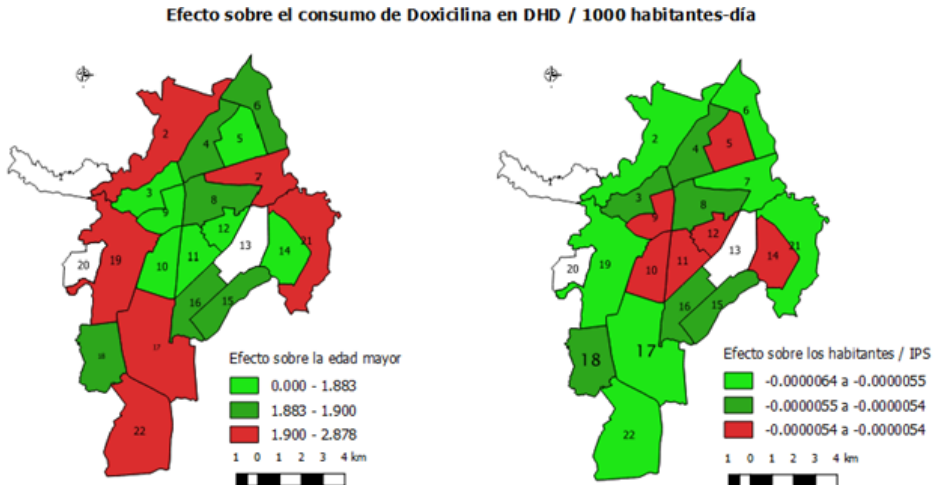
Mapa 12. Efecto de las variables independientes sobre el consumo de ciprofloxacina en DHD / 1000 habitantes-día.

Fuente: Elaboración propia (2017).



Mapa 13. Efecto de las variables independientes sobre el consumo de cefalexina en DHD / 1000 habitantes-día.

Fuente: Elaboración propia (2017).



Mapa 14. Efecto de las variables independientes sobre el consumo de doxicilina en DHD / 1000 habitantes-día.

Fuente: Elaboración propia (2017).

6. 3. Correlación del consumo del total y de cada antibiótico con variables climatológicas

Al generar los modelos de las variables climatológicas con el consumo rezagado, el mejor modelo fue el de rezago de un mes, por la significancia de cada una de sus variables y la del modelo total ($p < 0.05$) y por su mayor coeficiente de correlación ajustado. Debido a esto los siguientes análisis se hicieron con datos de variables climatológicas de un mes anterior (rezago 1) al del consumo del antibiótico.

En la Tabla 20 se muestran los modelos del consumo total y de cada antibiótico con las variables climatológicas incluidas. No se generaron modelos para la cefepima ni para ciprofloxacina, porque no se encontraron que fueran estadísticamente significativos o porque a pesar de serlo se violó alguno de los supuestos de homocedasticidad, omisión de variables o multicolinealidad.

Antibiótico	Variable climatológica significativas	Coeficiente de regresión	Intervalo de confianza 95%		Valor de p	Coeficiente de Determinación Ajustado	Coeficiente de Correlación
			Mínimo	Máximo			
Amoxicilina	Temperatura media	-0,600	-0,820	-0,379	0,000	0,381	0,617
Azitromicina	Humedad	0,053	0,037	0,068	0,000	0,510	0,714
	Días con niebla	-0,053	-0,071	-0,034	0,000		
Doxiciclina	Visibilidad	0,043	0,016	0,071	0,002	0,166	0,407
Cefalexina	Humedad	0,011	0,006	0,151	0,000	0,418	0,646
	Días con niebla	-0,010	-0,016	-0,004	0,002		
	Visibilidad	0,053	0,012	0,096	0,013		
Cefuroxima	Visibilidad	0,016	0,002	0,029	0,022	0,089	0,299
	Días que llovió	0,001	0,000	0,002	0,042		
Ceftriaxona	Humedad	-3,E-04	-5,E-04	-9,E-05	0,004	0,250	0,499
	Días con niebla	5,E-04	2,E-04	7,E-04	0,000		
Norfloxacina	Días con niebla	-0,002	-0,003	-0,001	0,004	0,153	0,391
Total	Temperatura media	-0,542	-1,030	-0,053	0,030	0,459	0,677
	Humedad	0,106	0,001	0,212	0,049		
	Días con niebla	-0,114	-0,193	-0,035	0,006		

N.M.: No se generó modelo

Tabla 20. Modelos de correlación múltiple del consumo total y de cada uno de los antibióticos con las variables climatológicas.

Fuente: Elaboración propia (2017).

VII

DISCUSIONES

7.1. Consumo global

La representatividad de la información por las comunas participantes fue diferente; sin embargo para ello se calcularon valores ponderados ajustados por la cantidad de droguerías de cada comuna; para ello se empleó la fracción muestral. Las droguerías independientes (es decir que no son parte de cadenas de droguerías), presentan algunas desventajas tales como la ubicación (ubicadas en lugares con problemas de acceso o de seguridad) y la falta de cumplimiento de los criterios de selección (tales como la falta de información de ventas sistematizadas, de realización de inventarios frecuentes y de registros históricos importantes). Por otro lado en las cadenas de droguerías (aquel grupo de droguerías que tienen un mismo dueño), la información de las ventas presenta mayor validez, porque es sistematizada, existe mayor representatividad, realizan inventarios más frecuentes y el histórico de datos es mucho más amplio. Con base en la experiencia adquirida en este estudio y por las anteriores razones se recomienda que para la implementación de sistemas de vigilancia de antibióticos en la comunidad, la información se capte de las cadenas de droguerías. También que estos se hagan con el amparo de universidades, centros de investigación o entidades de control del gobierno, para generar un ambiente de tranquilidad y confianza por el manejo ético que se le dará a la información. Además, se pueden implementar políticas que exijan el reporte mensual de ventas de los antibióticos, empleando plataformas en línea para este reporte y que llegue al sistema de vigilancia, para su posterior procesamiento y análisis.

En la revisión bibliográfica no se encontraron estudios sobre la misma población, las mismas unidades geográficas y temporales de análisis en el mismo período de este trabajo. No obstante, en otros estudios se ha empleado la misma metodología para establecer el consumo de antibióticos consistente en la Dosis Diaria Definida por 1 000 habitantes y día (24, 31, 33, 34, 45, 56). Esta metodología por sus características permite realizar comparaciones con áreas de diferente cantidad de habitantes, diferentes periodos de tiempo, diferentes concentraciones y dosis del antibiótico. Teniendo en cuenta lo anterior se hacen a continuación las siguientes comparaciones.

El valor de la DHD de amoxicilina fue de 3,07 mucho mayor que el encontrado en un estudio de un grupo de EPS's en Colombia (0,3 DHD) (34) y menor al encontrado en un estudio en España (4 a 9 DHD) (34). Al igual que en otros estudios en este se encontró que el antibiótico más consumido fue la amoxicilina o en su defecto el subgrupo farmacológico de las penicilinas de amplio espectro (24, 34, 45). Un estudio realizado en la Comuna 5 de Santiago de Cali mostró que existe asociación entre la adquisición de amoxicilina con que sea el vendedor de la droguería quien lo recomienda y con que el motivo de solicitud sean las afecciones respiratorias (13); entonces se podría deducir que con el aumento de las enfermedades respiratorias posiblemente aumente el consumo de amoxicilina en la población. Por otra parte, es importante para los médicos que al prescribir tengan en cuenta que un estudio realizado en niños con neumonía no grave, demostró que el tratamiento con amoxicilina oral fue igual de efectivo en tres días de tratamiento que en cinco (119). Los autores señalan que al tener en cuenta esta medida puede reducirse la exposición y el consumo de este medicamento e incluso se pueden prevenir reacciones adversas innecesarias.

El consumo de azitromicina fue de 0,94 DHD estando por encima de otros estudios (0,41 DHD) (34), aunque por debajo de España (1 a 3 DHD) (59). En concordancia con otros trabajos (60) se encontró aumento del consumo de azitromicina (macrólidos).

Dentro del grupo de las cefalosporinas la de mayor consumo fue la cefalexina (0,26 DHD), siguiéndole la cefuroxima (0,05 DHD), la ceftriaxona (0,01 DHD) y la cefepima (0,0002 DHD) que precisamente son las de primera, segunda, tercera y cuarta generación

respectivamente. Este orden de consumo dentro de las cefalosporinas sería el que se esperaría, dado que se requiere que el uso sea más diseminado para los antibióticos de menor generación y más restringido para los de mayor generación. Sin embargo no se debería esperar consumo de cefepime en esta población dado que este es un medicamento de uso hospitalario y restringido como una de las últimas opciones en antibioticoterapia.

Dentro del grupo de las quinolinas se encontró que la ciprofloxacina se consumió más que la norfloxacina, resultado concordante con los reportado en Europa, donde los de segunda generación (como la ciprofloxacina) se consumen más que los de primera generación (entre ellos la norfloxacina) (57). En Europa el uso de quinolinas de primera generación (norfloxacina) disminuyó en más del 10 % y se relaciona con un aumento en el consumo de quinolinas de segunda o de tercera generación (57). No obstante, contrasta con los resultados del presente estudio, en donde el consumo de norfloxacina (primera generación) va en aumento, mientras que el de ciprofloxacina (segunda generación) va en descenso con el paso de los años. Algunos estudios muestran asociación del consumo de quinolinas con resistencia microbiana a la ceftazidima (105,106), por lo que puede ser de especial atención vigilar el consumo de quinolinas en ambulatorios para que no se conviertan más adelante en factor de riesgo para resistencia microbiana a cefalosporinas en hospitalizados.

El mes ponderado de mayor consumo fue diciembre para el total de antibióticos y en particular para la amoxicilina. Es de notar que en este mes se presentó en promedio la temperatura media más baja y la humedad relativa más alta en el periodo de estudio. Hubo un aumento del consumo en el total de antibióticos y en la mayoría de cada uno de ellos (excepto en la ceftriaxona y la ciprofloxacina) durante el periodo de estudio. La azitromicina y de la doxiciclina muestran una clara tendencia al aumento del consumo, lo que puede provocar incremento de la automedicación, que a su vez puede desencadenar sobreutilización y mal uso de estos medicamentos lo que se asocia con la resistencia microbiana (14, 20, 110, 111, 120, 121).

Es interesante apreciar como el consumo de todos los antibióticos (excepto la cefepima) fue marcadamente superior en la Comuna 22, la cual se ubica al sur en la parte más alejada de la ciu-

dad; en ella no se encuentran registradas instituciones de salud y es la segunda comuna con mayor número de droguerías por habitante; la representatividad por droguerías en este estudio fue del 33 % (participan solo 3 droguerías del total registradas en esta comuna). Una posible explicación a este alto consumo es que sus habitantes cuando lo requieren, al no contar con alguna institución de salud cercana (puestos y centros de salud, clínicas y hospitales), encuentren más accesible la compra de estos medicamentos en droguerías de barrio. Se puede deducir que posiblemente esta sería una comuna de alta frecuencia de automedicación entre su población. También su ubicación en la parte sur de esta ciudad, puede contribuir a que personas de municipios aledaños del Valle del Cauca se desplacen a droguerías de esta Comuna para adquirir estos medicamentos.

La Comuna 4 fue la de menor consumo –se ubica al norte de la ciudad–; es una de las cuatro comunas con menor número de droguerías por habitantes en Cali.

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

7.2. Análisis espacial del consumo

Se estableció un patrón de consumo de antibióticos por comunas, identificando que para el total y para la mayoría de antibióticos la de mayor consumo fue la 22, mientras que la de menor consumo fue la 4, salvo algunas excepciones. El análisis geoespacial corroboró a través de la correlación global, que se presen-

taba un patrón espacial de consumo alto al sur de la ciudad, encontrando diferencias por regiones geográficas, como en otros estudios (13, 15, 16, 69-71,73).

Se correlacionaron con el consumo diversas variables sociodemográficas que también se encontraron asociadas en otros estudios; sin embargo también se encontraron asociadas en este estudio otras variables que no se relacionaron en trabajos previos, de acuerdo a la revisión bibliográfica; estas fueron: suscriptores a alcantarillado, habitantes por droguería y proporción de la etnia rom.

La correlación inversa del consumo con la cantidad de habitantes por instituciones de salud, significa que entre mayor es la relación de instituciones de salud en la comuna, mayor es el consumo de estos medicamentos. Esta variable, puede ser equiparada con la densidad de médicos por área, que fue encontrada asociada en otro estudio (95). El consumo correlacionado con los habitantes por vivienda, que puede relacionarse con hacinamiento, permite postular que la mayor cantidad de individuos en una vivienda y el compartir elementos en la misma, aumente las probabilidades de diseminación de enfermedades infecciosas y por ende el aumento del consumo de antibióticos, como lo muestra un estudio en el que el hacinamiento se asoció con el consumo de cefalosporinas (94).

En cuanto a la edad, se encontró que el consumo se correlacionó de forma directa con la proporción de personas mayores a 59 años, que puede asemejarse al de un estudio en el que se asoció el consumo con el rango de edad entre 65 y 79 años (95) y con mayores de 65 años (69). El consumo se encontró correlacionado inversamente con la proporción de personas con nivel de educación desde secundaria, concordante con lo hallado en otros trabajos (94,95), aunque contrario al del estudio de Klie-man (73). Aquí se postula que por el desconocimiento sobre el uso racional de antibióticos y el fácil acceso a ellos, las personas de bajo nivel de educación son los que en mayor proporción utilizan estos medicamentos. También se correlacionó el consumo de forma inversa con la razón de muertes por enfermedades infecciosas por habitantes, lo cual concordó con los resultados de otro estudio (95).

Las siguientes variables no se encontraron asociadas en estudios previos. Según los resultados obtenidos entre menor es la relación del servicio de alcantarillado en la comuna mayor es el consumo de antibióticos; esto quizás se deba al deficiente manejo de los residuos por haber en exceso de habitantes para servicio de alcantarillado, lo que podría influir en la diseminación de enfermedades infecciosas que a su vez influirá en el mayor consumo de antibióticos.

Se encontró que entre mayor es el número de droguerías por habitante mayor es el consumo de antibióticos; probablemente se deba a que las droguerías influyen sobre la población en la compra de estos medicamentos, quizás a través de campañas, promociones, publicidad, etc. Además, las personas pueden tener la percepción de que el vendedor de la droguería tiene un alto conocimiento (122), lo que puede contribuir a que sean la fuente de información preferida al adquirir antibióticos sin prescripción médica (13).

El consumo se correlacionó de forma directa con la etnia rom o gitana; en Santiago de Cali esta constituye una minoría étnica. La Comuna 22 que es una de las que mayor proporción de esta población presenta, es la que se encontró en este trabajo como la de mayor consumo de la mayoría de los antibióticos. En un estudio realizado en Canadá, se encontró correlación del consumo con mayor proporción de aborígenes, pero no se encontró relación con alguna población minoritaria (94). No se tiene explicación sobre la asociación del consumo de antibióticos con esta etnia.

Para el consumo del total de antibióticos, el efecto de incrementos en una unidad de la tasa de muertes por enfermedades infecciosas varió espacialmente entre las comunas de Cali. Se presentan agrupaciones por zonas, es decir, en la zona centro, la Comuna 3 en el norte y la 14 en el oriente, en estas zonas se tuvo reducción del consumo total de antibióticos. De manera similar, por cada incremento en una unidad del índice de habitantes/droguería el cambio en el consumo total de antibióticos varía entre las comunas; específicamente en el centro se presenta el menor consumo de todos los antibióticos. Respecto al incremento de 1% de la población Rom se presentan aumentos del consumo de antibiótico en comunas de la zona sur, en ladera

(Comuna 19), en el norte incluyendo la Comuna 2 y en el oriente las comunas 7 y 21.

La reducción del acceso a estos medicamentos (66), restringir su venta en los establecimientos, la implementación de medidas legislativas que controlen su venta con sanciones al respecto, pueden ser medidas para reducir el consumo de los antibióticos. Es así como algunos estudios han mostrado el impacto de intervenciones en el consumo a nivel ambulatorio (73,123-126). Empero, es posible que algunas campañas no generen resultados contundentes (127,128) o no sean exitosas (129). Por ello es importante considerar que las intervenciones deben ser realizadas teniendo en cuenta las circunstancias de cada región, por la posibilidad de resultados diferentes empleando la misma estrategia en áreas distintas (123).

7. 3. Análisis temporal del consumo

El comportamiento del consumo total de forma mensual aquí hallado, resultó muy parecido al de otros estudios (81,82); además algunos han encontrado un patrón estacional, relacionado con aumento del consumo en meses de invierno y disminución en meses de verano (56-58,79-90). Antibióticos de mayor consumo, como la amoxicilina y la azitromicina, es probable que presenten una mayor variación estacional como lo sugiere Adriaenssens y colaboradores (83). Por esta razón, se sugiere que en un próximo trabajo se evalúe con pruebas estadísticas un posible patrón estacional del consumo para estos datos. A pesar de que la mayoría de los estudios muestran un consumo alto en meses de invierno, Ferech y colaboradores (85), encontraron un aumento de consumo de penicilinas en meses de verano, explicando que esto se debió a la mayor prescripción para tratar infecciones de la piel que aumentan su incidencia durante este periodo.

En este estudio se encontró una tendencia a disminuir el consumo del total de antibióticos y de la amoxicilina en particular después del año 2011; no obstante se aprecia un claro aumento del consumo de azitromicina. Algunos reportes con datos anuales señalan una tendencia al aumento en el consumo total (92) particularmente en: el de amoxicilina (84, 92, 128), el de macrólidos (80, 86, 94), el de azitromicina (87, 128), el de quinolonas (88, 94,

128) y el de cefuroxima (92). En otros se encontró una tendencia hacia la disminución en el consumo total (94) y de penicilina (80, 94), norfloxacin (128) y tetraciclinas (94). Otros simplemente no muestran una clara tendencia; tal es el caso de las cefalosporinas (94). En el presente trabajo, no se identificaron cambios en la tendencia de consumo de principios activos al interior de grupos farmacológicos, es decir dentro de quinolonas (ciprofloxacina y norfloxacin) o cefalosporinas (cefalexina, cefuroxima, ceftriaxona y cefepime), a diferencia de otros trabajos en los que se encontró un cambio de consumo entre antibióticos de diferente generación al interior de un mismo grupo farmacológico (58).

Los estudios que presentan sus resultados de forma anual han permitido identificar tendencias de consumo en el tiempo, mientras que los que lo presentan de forma trimestral o mensual, muestran la posibilidad de identificar patrones de consumo estacionales.

7.4. Correlación del consumo con variables climatológicas

Como muchos fenómenos en salud pública, no siempre una reacción se presenta inmediatamente después de una acción; en este caso, no necesariamente un cambio en la condición climatológica genera un efecto en el mismo mes de dicho cambio, si no que pudiera presentarse en meses subsecuentemente posteriores. En este sentido para este estudio, se pudo establecer una correlación entre el consumo con las variables climatológicas del mes anterior, es decir hay un rezago de un mes. Así como el cambio climatológico, la resistencia microbiana puede relacionarse con el consumo de antibióticos rezagados un mes. Esto se presentó cuando Sun y colaboradores (130) encontraron que la prevalencia de *Scherechia coli* resistente, se correlacionó con antibióticos de alta prescripción rezagados un mes. Como estos autores sugieren, el alto consumo de antibióticos en meses de invierno puede tener efecto sobre la resistencia microbiana.

Con respecto a la asociación con variables climatológicas, Marra y colaboradores (94) encontraron que la temperatura promedio en julio se asoció de forma inversa con el consumo total y el de penicilinas en particular, mientras que la precipitación en

julio se asoció de forma directa con el consumo de penicilinas. Aunque en dicho estudio se reportó esta variable climatológica, específicamente para el mes de julio, concordante con ello en el presente estudio se encontró asociación inversa de la temperatura promedio con el consumo total y el de amoxicilina, mientras que los días de lluvia se asociaron de forma directa con el consumo de cefuroxima. Blommaert (98), al igual que en este estudio, encontró que la humedad relativa se asoció directamente con el consumo total de antibióticos, aunque en el presente estudio esta variable se asoció además con el consumo de azitromicina, el de cefalexina y el de ceftriaxona.

Para intentar explicar la razón por la que en este estudio se correlacionó el consumo de los antibióticos con las variables climatológicas, se presenta una explicación comportamental de las personas y otra relacionada con cambios climatológicos del medio ambiente. Con respecto a la explicación comportamental, se podría formular que en meses de alta humedad, altas precipitaciones sobre todo en forma de lluvias, muchos días con niebla y bajas temperaturas, la movilidad y el desplazamiento de las personas disminuya, lo cual puede provocar que permanezcan más tiempo en sus hogares, colegios o sus puestos de trabajo, contribuyendo a que haya más cercanía entre ellos y más posibilidades de interacción, por lo que las enfermedades infecciosas de transmisión aérea se propaguen más fácilmente, conllevando posiblemente a un aumento del consumo de antibióticos (131).

Por su parte para la explicación basada en cambios climatológicos, esas mismas condiciones ambientales (altas humedades, altas precipitaciones en forma de lluvias, días con nieblas y bajas temperaturas) pueden ser propicias para la incubación, aumentando la cría de vectores de mosquitos y el número de ellos para la transmisión de enfermedades infecciosas (132). Es así entonces, como el clima inestable juega un papel fundamental, afectando la duración y la intensidad de focos de infección, que junto con los cambios ecológicos y sociales, contribuyen a la generación de olas de enfermedades infecciosas, que aparecen por ciclos (133).

Un informe epidemiológico de la secretaria de salud pública municipal de Santiago de Cali en este mismo periodo, mostró un comportamiento mensual de los casos de infección respiratoria

aguda grave inusitada, muy similar al patrón de consumo mensual de la amoxicilina identificado en este estudio, por lo que se sugiere evaluar en posteriores trabajos, si existe relación directa entre este evento y el uso de este antibiótico en la población.

7.5. Limitaciones del estudio

En este estudio se presentaron limitaciones propias de la metodología de los estudios de utilización del tipo de consumo, entre las cuales tenemos:

- a) Se asume que todo lo que se vende se consume, este sesgo puede sobreestimar el consumo real.
- b) Se asume que no se presenta migración en la adquisición de los medicamentos, es decir que quienes compran estos medicamentos son exclusivamente de esa comuna. Este sesgo puede en algunos casos sobre o subestimar el consumo real entre comunas. Sin embargo para el caso del consumo total en Santiago de Cali este sesgo estaría compensado.
- c) Se asume que la Dosis Diaria Definida (DDD) es la administrada en la población. No obstante, estas limitaciones, son propias de estas metodologías, por lo que todos los estudios que las emplean estarán afectados por dichas limitaciones, lo que hace comparables los resultados del presente trabajo con cualquier otro que se realice bajo estas condiciones.

Las limitaciones del estudio fueron las relacionadas con la metodología empleada, tales como que se asume que todo lo vendido se consume y que la dosis diaria definida es la administrada en la población; también que se estimó el consumo basado en datos agrupados y no individuales de las personas y que no se contó con toda la población de droguerías de Santiago de Cali, si no con una muestra de ella, aunque se hizo el respectivo ajuste (134).

7. 6. Aplicaciones en Salud Pública

Este trabajo permitirá realizar algunos aportes a la Salud Pública, como son el conocer el consumo de una variedad de antibióticos para Santiago de Cali y por comunas. Merece la pena resaltar que la OMS y la OPS recomiendan este tipo de trabajos para abordar el problema de la resistencia microbiana, considerado una problemática de salud pública mundial (135,136). A partir de los hallazgos del presente trabajo se pudieran plantear recomendaciones, como es la creación de un observatorio para la vigilancia del consumo de antibióticos a nivel ambulatorio, exigiendo de forma obligatoria a las droguerías el reporte mensual de las ventas de estos medicamentos. Con el canal endémico del consumo aquí elaborado, se puede dar inicio a la vigilancia de antibióticos de forma mensual y como evento de interés en salud pública, poder por ejemplo detectar tendencias de aumento en el consumo, o a futuro evaluar el impacto que produzca la implementación de políticas de contención creadas al respecto. Otra recomendación podría ser la planificación de campañas educativas sobre el uso de antimicrobianos en comunas identificadas como de alto consumo.

Los resultados del presente estudio pueden constituir una línea de base para evaluar los cambios del consumo en caso de que se lleven a cabo intervenciones a futuro. Si bien aquí se plantean hipótesis que pretenden explicar la asociación del consumo con variables sociodemográficas, hay que considerar las limitaciones de este estudio, entre las cuales se resalta que se desconoce la información a nivel individual, la cobertura incompleta de la población y el asumir que todo lo que se vende se consume, entre otros (23).

El aumento del consumo de antibióticos, además de su relación con resistencia microbiana como problema de salud pública, también implica consecuencias económicas (137). De acuerdo a la revisión bibliográfica, el consumo de antibióticos ha sido abordado desde una perspectiva ecológica y no individual, al intentar relacionarlo con la resistencia microbiana. El único estudio hallado en el que se hace una aproximación a nivel individual entre el consumo y la resistencia microbiana es el de Kiffer, en Brasil (64). Por esta razón se propone llevar a cabo un estudio individual en pacientes, en el que se evalúe la asociación entre

vivir en una comuna de alto consumo de antibióticos y la resistencia microbiana. De este proyecto se cuenta con información del consumo mes a mes para la misma población, por ello en la próxima publicación se realizará el análisis temporal de esta información y su asociación con variables climatológicas.

Los resultados de este estudio permitieron identificar el consumo de antibióticos por meses y años, además de corroborar su correlación con variables climatológicas. Es importante el control del consumo en la comunidad, porque como sugieren Sun y colaboradores (130), esta puede ser crucial para manejar el problema de resistencia microbiana a nivel hospitalario. En este sentido, diversos estudios han mostrado el efecto positivo de intervenciones en la comunidad sobre el consumo de antibióticos (123,125) y más aún su impacto sobre la resistencia microbiana (100). Si se pretende realizar intervenciones relacionadas con la reducción del consumo de antibióticos en la comunidad, se recomienda hacerlo en los meses de marzo y diciembre o antes, que fueron los de mayor consumo hallado en este estudio. No obstante, no necesariamente altos consumos de antibióticos, muestran una problemática latente, por lo que estos resultados pueden ser complementados realizando estudios que midan la calidad de la prescripción a través de indicadores específicos para cada antibiótico (138) o correlacionarlo con el diagnóstico, las características del paciente, los cultivos y la adecuación a las recomendaciones de guías clínicas (139).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; [acceso 6 de septiembre de 2017]. Programas y proyectos-Farmacorresistencia-Resistencia a los antimicrobianos [aprox 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/es/>
2. Organización Mundial de la Salud [sede web]. Centro de prensa. Resistencia a los antimicrobianos. Nota descriptiva No 194. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; Marzo de 2012 [acceso 24 de abril de 2017]. [aprox 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
3. Kunin C.M. Resistance to Antimicrobial Drugs a Worldwide Calamity. *Annals of Internal Medicine* 1993;118(7):557-561.
4. Cabrera CE, Gomez RF and Zuñiga AE. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colombia Médica* 2007;38(2): 149-158
5. Organización Mundial de la Salud [sede web]. Medicamentos: Uso Racional de los Medicamentos. Centro de prensa. Nota descriptiva No 338. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; Mayo de 2010 [acceso 2 de octubre de 2017]. [aprox 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/index.html>
6. Cohen L.M. Epidemiology of Drug Resistance: Implications for a Post-Antimicrobial Era. *Science* 1992; 257(5073):1050-1055.
7. Institute of Medicine. Microbial threats to health: emergence, detection and Response. Nota descriptiva No 338. Washington DC: National Academics Press; 1998.
8. Hart C.A. Antimicrobial resistance in developing countries. *BMJ* 1998; 317:647.
9. Organización Mundial de la Salud [sede web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; octubre de 2017 [acceso 27 de diciembre de 2017]. Centro de prensa Nota descriptiva octubre de 2017. Resistencia a los antimicrobianos [aprox 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>

10. Furuya E. Antimicrobial resistant bacteria in the community setting. Nature publishing group. 2006;4:36-45
11. lumiByte [Internet]. The Netherlands: [cited 2013 Oct 2]; [about 1 screens]. Available from: <http://lumibyte.eu/medical/antibiotic-resistance-timeline/>
12. Carmona P.M., Planells C., Cuellar M.J., Romá E. y Escrivá J.J. Elaboración de una Guía Basada en la Evidencia Científica con Criterios para la Validación e Interpretación Farmacéutica de la Prescripción de Antimicrobianos. Farmacia Hosp. 2001; 25 (2): 67-99
13. Castro EJ, Arboleda GJF, Samboni NPA. Prevalencia y Determinantes de Automedicación con Antibióticos en una Comuna de Santiago de Cali, Colombia. Rev Cubana Farm. 2014;48(1):43-54.
14. Opatowski L, Mandel J, Varon E, Boelle PY, Temime L, Guillemot D. Antibiotic Dose Impact on Resistance Selection in the Community: a Mathematical Model of β -Lactams and *Streptococcus pneumoniae*. Dinamcs. Antimicrobial Agents Chemotherapy 2010;54(6):2330-2337.
15. Goossens H., Ferech M., Vander Stichele y Elseviers M. Outpatient Antibiotic Use in Europe and Association with Resistance: a Cross National database Study. Lancet 2005; 365: 579-587
16. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl. 3): 12-15
17. Bell et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infectious Diseases 2014;14(13):1-25
18. Riedel S. et al. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007;26(7):485-90
19. Gotteesman BS, Carmeli Y, Shitrit P, Chowders M. Impact of Quinolone Restriction on Resistance Patterns of *Escherichia coli* Isolates from Urine by Culture in a Community Setting. Clinical Infectious Diseases 2009; 49:869-875.
20. Mera MR, Miller LA, White A. Antibacterial use and *Streptococcus pneumoniae* Penicillin Resistance: A Temporal Relationship Model. Microbial Drug Resistance 2006; 12(3):158-163.
21. Lucet JC, Decré D, Fichelle A, Joly-Guillou ML, Pernet M, Deblancy C. Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum

-
- β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae in a University Hospital. *Clin Infect Dis*. 1999;29: 1411-1418.
22. Payares C. J., Martínez E. Implementación de un Programa de Uso Regulado de Antibióticos en dos Unidades de Cuidados Intensivo Médico-Quirúrgico en un Hospital Universitario de Tercer Nivel en Colombia. *Infectio* 2012;16(4):192-198.
 23. Vander SRH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Data Collection Performance and Methodology Approach. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:419-428.
 24. Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in Antibiotic Utilization in Eight Latin American Countries, 1997-2007. *Rev Panam Salud Publica* 2010; 27(3):219-225.
 25. Organización Panamericana de la Salud [sede web]. Washington: Organización Panamericana de la Salud; junio de 1999 [acceso 7 de agosto de 2017]. Boletín epidemiológico 20 (2): Conferencia Panamericana de Resistencia Antimicrobiana en las Américas [aprox 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/sha/bs992resist.htm>
 26. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. Geneva: WHO;2001
 27. Strom B.L. Pharmacoepidemiology. 4th ed. University of Pennsylvania, Philadelphia, USA: John Wiley & Sons, Ltd; 2005
 28. Díaz P.M., Díaz M.R., Bravo D.L. y Marhuenda R.E. Estudios de Utilización de Medicamentos: revisión. *Pharmaceutical Care España* 2000; 2: 3-7
 29. Álvarez L.F. Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y Metodología. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2004; 2(3): 129-136
 30. World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. 2003
 31. Pastor G.E., Eiros B.J.M. y Mayo I.A. Análisis de la Variabilidad Geográfica del Consumo de Antibióticos de uso Sistémico en la Provincia de Valladolid. *Medicina General* 2002; 45: 473-480
 32. Pastor E., Eiros J.M. y Mayo A. Descripción del consumo diferencial de Macrólidos por áreas geográficas en la provincia de Valladolid. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(10): 498-502

33. Pedrera V., Schwarz H., Pascual T.M., Gil G.V., Orozco D. y Canelles J.M. Análisis del Consumo de Antibióticos en la Comunidad Valenciana durante los años 2000-2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(7):385-389
34. Machado A.J. y González S.D. Dispensación de Antibióticos de Uso Ambulatorio en una Población Colombiana. *Rev Salud Pública* 2009; 11(5): 734-744
35. López G.J., Mena B.M. y Mora E. Estudio de Utilización de antibióticos en el Servicio de Consulta Externa de un Hospital de Tercer Nivel de la ciudad de Bogotá. *Rev Colomb Cienc Quim Farm* 2008;37(2):224-240
36. Aparicio B. J. y Taboada M. C. Estudio de la Utilización de Antibióticos en un Hospital Comarcal. Años 1998-2002. *Farm Hosp* 2004; 28(6):410-418
37. Bolívar A., Prieto S. y López J. Estudio de Utilización de Antibióticos en la Unidad de Cuidado Intensivo de Neonatos en un Hospital de Bogotá. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas* 2002;31: 77-84
38. Yodú F.N., Peña F.C., Menéndez S. O., Suffos C.R. y Yodú F.O. Estudio sobre la Utilización de Antimicrobianos en Pacientes Hospitalizados. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2000;38(2):117-121
39. Pla P.R., Garriga B.M. y Freixas S.N. Evaluación de la Utilización de Antibióticos Mediante Cortes de Prevalencia. *Farm Hosp* 1995; 19(5):278-282
40. Ministerio de Salud. Perú. Estrategias y Metodologías de Intervención para Mejorar el Uso de los Antimicrobianos en el Ámbito Hospitalario. Lima-Perú 2007
41. Grupo de Investigaciones Medicamentos en Salud Pública: Acceso, Uso y Resistencia Antimicrobiana. Regulación y Promoción para el Uso Adecuado de Antibióticos en México. Febrero de 2010
42. World Health Organization. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2013. 16 th edition. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology
43. Buendía R. J., López G. J., García V. O., Díaz R. J. y Sánchez V. J. Prescripción de Medicamentos en Pacientes atendidos en Instituciones de Mediano y Alto Nivel de Complejidad. *Rev Salud Pública* 2008; 10(4): 605-614.

44. Rodríguez B.D. y López J.J. Uso de Antibióticos Parenterales en el Servicio de Medicina Interna de un Hospital de Tercer Nivel de la Ciudad de Bogotá. *Rev Colomb Quim Farm* 2009; 38(2): 142-155
45. Castro E. J. , Patiño C. D. A. y Carabalí V. M. A. Estudio de Utilización de Antibióticos a partir de las ventas en Droguerías de una Comuna de Santiago de Cali (Colombia). *Revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos* 2012. 22 (4):184-191
46. Mera M. R. Miller L.A. y White A. Antibacterial use and *Streptococcus pneumoniae* Penicillin Resistance: A Temporal Relationship Model. *Microbial Drug Resistance* 2006; 12(3): 158-163
47. López M. R., Cabañas P.M.J. Oliveras A.M. y Clemente B.S. Utilización de Medicamentos en una UCI Neonatal: Estudio Prospectivo. *Farm Hosp* 2005; 29(1): 26-29
48. Blanes J. A. y García L.J. Estudios de Utilización de Medicamentos en España. Evaluación de la Literatura (1977-1995). *Farm Hosp* 1997; 21(3):151-156
49. Gamundi M. C., Busquets R., Corominas N., Perelló A., Salagre I., Casasin T., Monterde J., Pardo C., Berna D., Homs E., Butiña M. T., Navarro M., Jolonch P. y Ramos F. Estudio Multicéntrico sobre Utilización de Medicamentos en los GRD 89, 90 y 91. *Farm Hosp* 1997; 21(6): 316-323
50. Hermosilla N.L., Canut B.A., Ulibarrena S.M. Abasolo O.S. y Abecia I.C. Evolución de la Utilización de Antimicrobianos durante los años 1996-2000 en un Hospital General. Estudio pormenorizado de la UCI. *Farm Hosp (Madrid)* 2003;27(1):31-37
51. Banchemo P., Vázquez X., De Larrobla M., Giachetto G., Tramosiunas G. y Greckzanik A. Uso de Antibióticos en un Servicio de Internación Ginecológica. Resultados Preliminares. Grupo Argentino para el Uso Racional de los Medicamentos. *Medicina y Salud*. 2001; 4(1,2,3)
52. Giachetto G., Álvarez C., Arnaud H., Bruno P., Da Silva E., De Salterain H., Tamosiunas G. Greckzanik T. Uso de Antibióticos en Servicios de Internación Pediátrica. *Rev Med Uruguay* 2001; 17:55-61
53. Martínez S.H., Castera M.E., Catalá P.R., Cobos G.F., Sacristán D.M. y Sora O.M. Utilización de Antiinfecciosos en los Hospitales Españoles: Evolución 1997-1999. *Farmacia Hosp (Madrid)* 2001; 25(1):3-12

54. Cobos G. F., Camean F. M., Santos R. B., Bautista P. F., Tarin R. M. Muñoz M.N. y Blanquero B. R. Utilización de Antimicrobianos en los Hospitales Públicos de Andalucía: 1995-1996. *Farmacia Hospitalaria* 1997; 21(5): 272-282
55. Goossens H., Ferech M., Vander Stichele y Elseviers M. Outpatient Antibiotic Use in Europe and Association with Resistance: a Cross National database Study. *Lancet* 2005; 365: 579-587
56. Ferech M., Coenen S., Malhotra-Kumar S., Dvorakova K., Hendrickx E., Suetens C. y Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient Antibiotic use in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58: 401-407
57. Ferech M., Coenen S., Malhotra-Kumar S., Dvorakova K., Hendrickx E., Suetens C. y Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient Quinolone use in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58: 423-427
58. Coenen S., Ferech M., Dvorakova K., Hendrickx E., Suetens C. y Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient Cephalosporine use in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58: 413-417. doi:10.1093/jac/dkl185
59. Vazquez M. E., Pastor E, Bachiller MR, Vazquez M. J., Eiros J. M. Variabilidad Geográfica de la Prescripción de Antibióticos en la Población Pediátrica de Castilla y León durante los años 2001 a 2005. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19(4):342-348.
60. Marra F, Mak S, Chong M, Patrick D. The Relationship among Antibiotic Consumption, Socioeconomic factors and Climatic Conditions. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010; 21(3):99-106.
61. Masiero G, Filippini M, Ferech M, Goossens H. Socioeconomic Determinants of Outpatient Antibiotic use in Europe. *Int Public Health* 2010;55: 469-478.
62. Kegel S, Speranza N., Telechea H., Olmos I., Grekzanic A., Giachetto G. y Nanni L. Impacto de la Protocolización de la Profilaxis Antibiótica en la Cesarea en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Rev Med Uruag* 2007; 23:77-83
63. Galvis C., Mariño A., Monroy J. y Posso H. Impacto de una Política de Restricción de Uso de Antibióticos en la Unidad Neonatal del Hospital Militar Central. *Rev Fac Med* 2008; 16(1): 19-24

-
64. Kiffer et al. A spatial approach for the epidemiology of antibiotic use and resistance in community-based studies: the emergence urban cluster of *Escherichia coli* quinolone resistance in Sao Paulo, Brasil. *International Journal of Health Geographic* 2011; 10(17): 1-10
 65. Boyanova L. y Mitov I. Geographic map and evolution of primary *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial agent. *Expert rev. Anti Infect. Ther.* 2010; 8(1): 59-70.
 66. Versporten et al. Antibiotic use in Eastern Europe: a cross national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:381-387
 67. Mor et al. Antibiotic use varies substantially among adults: a cross-national study from five European Countries in the ARIT-MO project. *Infection* 2015; 43: 453-472
 68. Ferrer P. et al. Sales of macrolides, lincosamides, streptogramins, and amoxicillin/clavulanate in the in-and outpatient setting in 10 European countries, 2007 – 2010. *Springerplus* 2015;4(612): 1-9
 69. Franchi et al. Differences in outpatient antibiotic prescription in Italy's Lombardy region. *Infection* 2011; 39: 299-308
 70. Piovani D., Clavenna A., Cartavia M. and Bonati M. Antibiotic and anti-asthmatic drugs prescriptions in Italy: geographic patterns and socio-economic determinants at the district level. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 331-337. DOI 10.1007/s00228-013-1615-4
 71. Gallini A., Taboulet F. and Bourrel R. Regional variations in quinolone use in France and associated factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2911-2918
 72. Nitzan O., Low M., Lavi I., Hammerman A., Klang S. and Raz R. Variability in Outpatient Antimicrobial Consumption in Israel. *Infection* 2010; 38: 12-18. DOI 10.1007/s15010-009-9065-8
 73. Kliemann B. S., Levin A. S., Moura M. L., Bozczowski I and Lewis J. J. Socioeconomic determinants of antibiotics Consumption in the State of Sao Paulo, Brazil: The effect of restricting over-the-counter sales. *PLoS ONE* 2016; 11(12): e0167885. doi:10.1371/journal.pone.0167885
 74. Malo S., Bjerrum L., Feja C., Lallana MJ., Abad JM. and Rabanaque H. M. J. The quality of outpatient antimicrobial prescribing: a comparison between two areas of northern and southern Europe. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 347- 353. DOI 10.1007/s00228-013-1619-0

75. Herrera L. S., Fernandez F. E., Cervera J. A. and Blanquer O. R. Do Seasonal Changes and Climate Influence the Etiology of Community Acquired Pneumonia?. *Arch Bronconeumol.* 2013;49:140–5
76. Wu X X, Tian H Y, Zhou S, et al. 2014. Impact of global change on transmission of human infectious diseases. *Science China: Earth Sciences*, 57: 189–203, doi: 10.1007/s11430-013-4635-0
77. Van BTP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA and Laxminarayan R. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 742–50. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7)
78. Davey P, Ferech M, Ansari F, Muller A and Gossens H. Outpatient antibiotic use in the four administrations of the UK: cross-sectional and longitudinal analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 62, 1441–1447. doi:10.1093/jac/dkn386
79. Galvin S. et al. Improving antimicrobial prescribing in Irish primary care through electronic data Collection and surveillance: a feasibility study. *BMC Family Practice* 2015; 16: 77. DOI 10.1186/s12875-015-0280-3
80. Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ and Taylor TH. Trends and Seasonal Variation in Outpatient Antibiotic Prescription Rates in the United States, 2006 to 2010. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2014; 58(5): 2763–2766
81. Sohn HS, Oh OK, Kwon JW and Lee YS. Higher systemic antibiotic consumption in a population of South Korea (2008 – 2009). *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2013; 51(7): 585–592. DOI 10.5414/CP201827
82. Vásquez M. E., Eiros J. M., Martín F, García S, Bachiller R. M. y Vasquez M. J. Prescripción de antibióticos a la población pediátrica de Castilla y León en la última década: tendencias, fluctuaciones estacionales y diferencias geográficas. *Rev Esp Quimioter* 2012;25(2):139–146
83. Adriaenssens N. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 6: vi3–vi12. doi:10.1093/jac/dkr453
84. Versporten A. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 6: vi13–vi23. doi:10.1093/jac/dkr454

-
85. Ferech M, Coenen S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C and Goossens H. on behalf of the ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58, 408–412. doi:10.1093/jac/dkl186
 86. Adriaenssens N. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 6: vi37–vi45. doi:10.1093/jac/dkr456
 87. Coenen S., Ferech M., Malhotra-Kumar S., Hendrickx E., Suetens C. and Goossens H. on behalf of the ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58: 418–422. doi:10.1093/jac/dkl184
 88. Adriaenssens N. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 6: vi47–vi56. doi:10.1093/jac/dkr457
 89. Coenen S. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient use of tetracyclines, sulphonamides and trimethoprim, and other antibacterials in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 6: vi57–vi70. doi:10.1093/jac/dkr458
 90. Versporten A. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 6: vi25–vi35. doi:10.1093/jac/dkr455
 91. Vander S. R. H. Elseviers M. M. Ferech M., Blot S. y Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Data Collection Performance and Methodology Approach. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:419–428
 92. Campos J. et al. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 60, 698–701. doi:10.1093/jac/dkm248
 93. Frenk SM, Kit BK, Lukacs SL, Hicks LA and Gu Q. Trends in the use of prescription antibiotics: NHANES 1999–2012. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 251–256. doi:10.1093/jac/dkv319

94. Marra F., Mak S., Chong M. and Patrick D. The Relationship among Antibiotic Consumption, Socioeconomic factors and Climatic Conditions. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010; 21(3): e99-e106
95. Masiero G., Filippini M., Ferech M. and Goossens H. Socioeconomic Determinants of Outpatient Antibiotic use in Europe. *Int Public Health* 2010; 55: 469-478
96. Garcia-Rey C., Fenoll A., Aguilar L. y Casal J. Effect of Social and Climatological factors on Antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2004; 54:465-471
97. Low M. et al. Trends in outpatient antibiotic use in Israel during the years 2000-2010: setting targets for an intervention. *Infection* 2013; 41: 401-407. DOI 10.1007/s15010-012-0332-8
98. Blommaert A. Determinants of between-country differences in ambulatory antibiotic use and antibiotic resistance in Europe: a longitudinal observational study. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 535-547. doi:10.1093/jac/dkt377.
99. Kinlin L. M., Spain C. V., Ng V., Johnson C. C., White A. N. J. Y Fisman D. A. Environmental Exposures and Invasive Meningococcal Disease: An Evaluation of Effects on Varying Time Scales. *American Journal of Epidemiology* 2009;169:588-595
100. Gotteesman B.S., Carmeli Y., Shitrit P. y Chowers M. Impact of Quinolone Restriction on Resistance Patterns of *Escherichia coli* Isolates from Urine by Culture in a Community Setting. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49: 869-875
101. Kegel S., Speranza N., Telechea H., Olmos I., Grekzanic A., Giachetto G., Nanni L. Impacto de la Protocolización de la Profilaxis Antibiótica en la Cesárea en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Rev Med Urug* 2007; 23:77-83.
102. Bavestrello F. L. , Cabello M. A. Impacto de un Programa de Control de Uso de Antimicrobianos. *Rev Chil Infect* 2002;19(4):220-225.
103. Galvis C., Mariño A., Monroy J., Posso H. Impacto de una Política de Restricción de Uso de Antibióticos en la Unidad Neonatal del Hospital Militar Central. *Rev Fac Med* 2008; 16(1):19-24.
104. Bermejo J., Lesnaberes P., Arnesi N., Gianello M., Notario R., Borda N., Gambandé T., Bencomo B. Factores de Riesgo Asociados a Infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistentes a Ceftacídima. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(2):72-76.

105. Bermejo J., Bencomo B., Arnesi N., Lesnaberes P., Borda N., Notario R. Alta Correlación entre el consumo de ciprofloxacina y la Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* Productora de beta-lactamasa de espectro extendido. *Rev Chil Infect* 2006;23 (4):316-320.
106. Amábile-Cuevas C. F., Arredondo-García J. L., Cruz A., Rosas I. Fluorquinolones resistance in Clinical and environmental isolates of *Escherichia coli* in México City. *J Appl Microbiol.* 2010; 108(1):158-162.
107. Rahal J. J., Urban C., Horn D., Freeman K., Segal-Maurer S., Maurer J. Class restriction of Cephalosporin use to control total Cephalosporine resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA.* 1998;280:1233-1237.
108. Rice L. B., Eckstein E. C., DeVente J., Shlaes D. M. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis.* 1996; 23:118-124.
109. Chow J., Fine M., Shlaes D, Quin J. P., Hooper D. C., Johnson M. P. *Enterobacter bacteremia*: Clinical features and Emergence of antibiotic Resistance during therapy. *Ann Intern Med.* 1991;115:585-590.
110. Hyde T. B., Gay K., Stephen D. S., Vugia D. J., Pass M., Johnson S. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *JAMA.* 2001; 286(15):1857-1862.
111. Bergman M, Huikko S, Houvinen P, Paakkari P, Seppala H. Finish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network). Macrolide and Azitromycin use are linked to increased macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(11):3646-3650.
112. Martin C., Ofotokun I., Rapp R., Empey K., Armitstead J., Pomeroy C., Hoven A, Evans M. Resultados del Programa de Control de Antimicrobianos en un Hospital Universitario. *Amj Health-Syst Pharm* 2005; 62:732-738.
113. Bortman M. Elaboración de Corredores o Canales Endémicos mediante planillas de Cálculo. *Rev Panam Salud Pública* 1999; 5(1):1-8.
114. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Sistema de Información Geográfica en Epidemiología y Salud Pública. SIGEPI Manual del Usuario. Versión 1.26. Marzo de 2003

115. Chasco Y. C. Métodos Gráficos del Análisis Exploratorio de Datos Espaciales. Universidad Autónoma de Madrid
116. Chasco Y. C. Análisis Estadístico de Datos Geográficos en Geomarketing: el programa GeoDa. Distribución y Consumo 2006
117. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Boletín Epidemiológico. Paquetes de Programas de Mapeo y Análisis Espacial en Epidemiología y Salud Pública 2004; 25 (4):1-16.
118. Fotheringham A. S., Charlton M. E. y Brunson C. Geographically weighted regression: a natural evolution of the expansion method for spatial data analysis; Environment and Planning A 1998; 30: 1905-1927
119. Awasthi S. ISCAP Study Group Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicenter randomised controlled trial. BMJ 2004; 328:791.
120. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. Clin Microbiol Infection 2009; 15(Suppl 3):12-15.
121. Lonks RJ, Garau J, Gomez L, Xercavins M, Ochoa de EA, Gareen IF, Reiss PT, Medeiros AA. Failure of Macrolide Antibiotic Treatment in Patients with Bacteremia Due to Erythromycin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clinical Infectious Diseases 2002; 35:556-564.
122. Viberg N., Kalala W., Mujinja P., Tomson G. y Stalsby CL. "Practical knowledge" and perceptions of antibiotics and antibiotic resistance among drugsellers in Tanzanian private drugstore. BMC Infectious Diseases 2010; 10: 270. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/270>.
123. Santa-Ana-Tellez Y., Mantel-Teeuwisse A. K., Dreser A., Leufkens H. G. M., Wirtz V. J. Impact of Over-the-Counter Restrictions of Antibiotic Consumption in Brazil and Mexico. PLoS ONE 2013; 8(10): e75550. doi:10.1371/journal.pone.0075550
124. Tyrstrup et al. Reduction in antibiotic prescribing for respiratory tract infections in Swedish primary care- a retrospective study of electronic patient records. BMC Infectious Diseases 2016; 16: 709. DOI 10.1186/s12879-016-2018-9
125. Sabuncu E., David J., Bernede-Bauduin C., Pépin S., Leroy M., et al. PLoS Med 2009. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after of Nationwide Campaign in France, 2002-2007; 6(6): e1000084. doi:10.1371/journal.pmed.1000084

-
126. Huttner B., Goossens H., Verheij T., Harbarth S., on behalf of the CHAMP consortium. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 17-31.
 127. Kurt H., Karabay O., Birengel S., Memikoglu O., Yilmaz Bozkurt G. and Yalci A. Effects of legal antibiotic restrictions on Consumption of broad-Spectrum beta-lactam Antibiotics, Glycopeptides and Amphotericin B. *Chemotherapy* 2010; 56: 359-363. DOI: 10.1159/000321553
 128. Bavestrello FL. y Cabello MA. Consumo comunitario de antimicrobianos en Chile, 2000-2008. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (2): 107-112
 129. Plachouras et al. Promoting prudent use of antibiotics: the experience from of multifaceted regional campaign in Greece. *BMC Public Health* 2014; 14: 866
 130. Sun L., Klein E. Y. and Laxminarayan. Seasonality and Temporal Correlation between Community Antibiotic Use and Resistance in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55(5):687-94. DOI: 10.1093/cid/cis509
 131. Lindgren E. y Ebi K. L. Climate Change and Communicable Diseases in the EU Member States. Handbook for national vulnerability, impact and adaptation assessments. European Centre for Disease Prevention and control. Stockholm, marzo 2010. ISBN 978-92-9193-206-1
 132. Colwell R. R. and Patz J. A. Climate, Infectious Disease and Health An Interdisciplinary Perspective. a report from The American Academy of Microbiology.
 133. Epstein P. R. Climate change and emerging infectious diseases. *Microbes and infection* 2001; 3:747-754
 134. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. Oslo, 2010
 135. Organización Panamericana de la Salud [sede web]. Washington: Organización Panamericana de la Salud; junio de 1999 [acceso 7 de agosto de 2017]. Boletín epidemiológico 20 (2): Conferencia Panamericana de Resistencia Antimicrobiana en las Américas [aprox 1 pantalla]. Disponible en:<http://www.paho.org/spanish/sha/bs992resist.htm>

136. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. Geneva: WHO; 2001.
137. Hosoglu S. y Karabay O. Healthcare expenditures and increasing antimicrobial consumption in Turkey. *Journal of Chemoterapy* 2012; 24(6):344-347
138. Adriaenssens N., Coenen S., Versporten A., Muller A., Vankerckhoven V. and Goossens H. on behalf of the ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 6: vi71-vi77. doi:10.1093/jac/dkr459
139. 45- Campos J. Antibiotic use in the community—the prevalence as a starting point. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(10):589-590.

ACERCA DEL AUTOR

Químico Farmacéutico y Magister en Epidemiología. De nacionalidad Colombiana con más de 10 años de experiencia profesional y docencia universitaria. Investigador reconocido por Colciencias y miembro del Grupo de Investigación en Educación y Salud (GINEYSA). Docente Asistente de la Universidad Santiago de Cali. Autor de artículos científicos con énfasis en farmacoepidemiología. Con interés en estudios de utilización de medicamentos en la comunidad.

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3476-248X>

Correo electrónico: jobany.castro00@usc.edu.co

PARES EVALUADORES

Universidad de Córdoba

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6467-5790>

Edisson Duarte Restrepo

Universidad de Cartagena

Adriana Correa Bermúdez

Corporación Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones médicas CIDEIM

Alexander Luna Nieto

Fundación Universitaria de Popayán
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9297-8043>

Alexander López Orozco

Universidad de San Buenaventura
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0068-6252>

Carlos Andrés Rodríguez Torijano

Universidad de los Andes
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0401-9783>

Carlos David Grande Tovar

Universidad del Atlántico
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6243-4571>

Ingrid Paola Cortes Pardo

Pontificia Universidad Javeriana
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0282-0259>

Jean Jader Orejarena Torres

Universidad Autónoma de Occidente
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0401-3143>

John James Gómez Gallego

Universidad Católica de Pereira
Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6685-7099>

Juan Manuel Rubio Vera

Servicio Nacional de Aprendizaje Sena
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1281-8750>

Margaret Mejía Genéz

Universidad de Guanajuato
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5142-5813>

María Alexandra Rendón Uribe

Universidad de Antioquia
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1062-6125>

Willian Fredy Palta Velasco

Universidad de San Buenaventura
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1888-0416>

Yenny Patricia Ávila Torres

Universidad Tecnológica de Pereira
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1399-7922>

Diana Milena Díaz Vidal

Universidad de San Buenaventura

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6428-8272>

Marco Antonio Chaves García

Fundación Universitaria María Cano

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7226-4767>

Nelson Jair Cuchumbé Holguín

Universidad del Valle

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9435-9289>

Ángela María Salazar Maya

Universidad de Antioquia

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7599-1193>

Este libro fue diagramado utilizando fuentes tipográficas Lora en sus respectivas variaciones a 11 puntos para el cuerpo del texto, y Bodoni MT a 20 puntos para los títulos. Se Terminó de imprimir en diciembre en los talleres de
SAMAVA EDICIONES E.U.
POPAYÁN - COLOMBIA 2018

Fue publicado por la Facultad de Salud de la Universidad Santiago de Cali.