

**RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y LA RESISTENCIA
BACTERIANA EN INSTITUCIONES COLOMBIANAS DE TERCER NIVEL DE
ATENCIÓN**

GIANCARLO BUITRAGO GUTIÉRREZ

CÓDIGO 597636

**Trabajo de grado para optar por el título de Magister en Epidemiología
Clínica**

DIRIGIDO POR:

AURA LUCIA LEAL CASTRO

JORGE MARTINEZ COLLANTES

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS

BOGOTÁ

2009

Nota de aceptación

Firma de tutor

Bogotá, D.C., 10 de Noviembre de 2009

El presente trabajo fue financiado por la Universidad Nacional de Colombia (Código 20201007589), la Asociación Colombiana de Infectología – Capítulo Central y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – Colciencias (Código del proyecto 1101343191310).

TABLA DE CONTENIDO

	pág.
RESUMEN EJECUTIVO.....	10
INTRODUCCION	12
DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN	17
1. OBJETIVOS	21
1.1 OBJETIVO GENERAL	21
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
2. MARCO TEÓRICO.....	22
2.1 LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA	22
2.2 SITUACIÓN EN COLOMBIA.....	26
2.3 ESTRATEGIAS DE CONTROL	30
2.4 VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA – PROGRAMA WHONET	31
2.5 VIGILANCIA DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS	32
2.6 SERIES DE TIEMPO	34
3. METODOLOGÍA.....	37
3.1 TIPO DE ESTUDIO	37
3.2 POBLACIÓN	37
3.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	38
3.4 PROCEDIMIENTOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN	42
3.5 ANÁLISIS DE INFORMACIÓN.....	44
3.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS	50
4. RESULTADOS.....	51
4.1 ANALISIS DESCRIPTIVOS	51

4.2 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y LA RESISTENCIA BACTERIANA.....	68
5. DISCUSIÓN.....	91
6. BIBLIOGRAFIA.....	97
ANEXO 1. ENCUESTA COINTERVENCIONES	107
ANEXO 2. MODELO MULTIVARIADO DE FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA	111

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Marcadores de Resistencia Bacteriana. Bogotá.	27
Tabla 2 Tendencia de los Marcadores de Resistencia Bacteriana.	28
Tabla 3 Puntos de corte (CLSI – 2009) para vigilar marcadores de resistencia .	39
Tabla 4 Antibióticos a vigilar con DDD definida por OMS	41
Tabla 5 Frecuencia de consumo de antibióticos parenterales por instituciones colombianas. 2001 – 2008.....	63
Tabla 6 Modelo de función de transferencia del consumo de piperacilina tazobactam en función de la resistencia de <i>K. pneumoniae</i> a piperacilina tazobactam en la institución 1.....	70
Tabla 7 Modelo de función de transferencia del consumo de piperacilina tazobactam en función de la resistencia de <i>P. aeruginosa</i> a piperacilina tazobactam en la institución 1.....	71
Tabla 8 Modelo de función de transferencia del consumo de piperacilina tazobactam en función de la resistencia de <i>K. pneumoniae</i> a piperacilina tazobactam en la institución 2.....	72
Tabla 9 Modelo de función de transferencia del consumo de piperacilina tazobactam en función de la resistencia de <i>K. pneumoniae</i> a piperacilina tazobactam en la institución 3.....	74
Tabla 10 Modelo de función de transferencia del consumo de piperacilina tazobactam en función de la resistencia de <i>P. aeruginosa</i> a piperacilina tazobactam en la institución 3.....	75
Tabla 11 Modelo de función de transferencia del consumo de carbapenémicos y resistencia de <i>A. baumannii</i> a carbapenémicos del hospital 3. 2004 – 2008.....	79
Tabla 12 Modelo de función de transferencia del consumo de ciprofloxacina y la resistencia de <i>S. aureus</i> a oxacilina en institución 1. 2001 – 2008.....	80
Tabla 13 Modelo de función de transferencia del consumo de ciprofloxacina y la resistencia de <i>S. aureus</i> a oxacilina en institución 2. 2001 – 2008.....	82

Tabla 14 Modelo de función de transferencia del consumo de ciprofloxacina y la resistencia de S. aureus a oxacilina en institución 3. 2001 – 2008.	83
Tabla 15 Modelo multivariante de función de transferencia del consumo de diferentes antibióticos y alcohol glicerinado en función de la resistencia de E. coli a oxacilina en una institución. 2001 – 2008.	85
Tabla 16 Resultados de evaluación del impacto de la intervención en las series de consumo de antibióticos.....	89
Tabla 17 Resultados de evaluación del impacto de la intervención en las series de marcadores de resistencia.	90

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Tendencia de la resistencia de <i>A. baumannii</i> a imipenem.	30
Figura 2 Frecuencia de principales aislamientos bacterianos obtenidos de 10 instituciones colombianas. 2001 – 2008.	52
Figura 3 Perfil de resistencia para <i>S. aureus</i> en hospitales colombianos 2001-2008.	53
Figura 4 Perfil de resistencia para <i>E. faecalis</i> en hospitales colombianos. 2001-2008.	54
Figura 5 Perfil de resistencia para <i>E. faecium</i> en hospitales colombianos 2001-2008.	55
Figura 6 Perfil de resistencia para <i>E. coli</i> en hospitales colombianos 2001-2008	56
Figura 7 Perfil de resistencia para <i>K. pneumoniae</i> en hospitales colombianos 2001-2008.	57
Figura 8 Perfil de resistencia para <i>E. cloacae</i> en hospitales colombianos 2001-2008.	58
Figura 9 Perfil de resistencia para <i>P. aeruginosa</i> en hospitales colombianos 2001-2008.	59
Figura 10 Perfil de resistencia para <i>A. baumannii</i> en hospitales colombianos 2001-2008.	60
Figura 11 Variabilidad de marcadores de resistencia en hospitales colombianos 2001-2008.	61
Figura 12 Series de tiempo de marcadores de resistencia de hospitales colombianos. 2001 – 2008.	62
Figura 13 Tendencia en el consumo de antibióticos en hospitales colombianos. 2001 - 2008.	64
Figura 14 Variabilidad de consumo de antibióticos en hospitales colombianos. 2001-2008.	65

Figura 15 Series de tiempo univariadas del consumo de antibióticos en hospitales colombianos. 2001 – 2008.....	67
Figura 16 Series de consumo de piperacilina tazobactam y resistencia de <i>K. pneumoniae</i> y <i>P. aeruginosa</i> a piperacilina tazobactam en institución 1. 2001 – 2008.....	69
Figura 17 Series de consumo de piperacilina tazobactam y resistencia de <i>K. pneumoniae</i> y <i>P. aeruginosa</i> a piperacilina tazobactam en institución 2. 2002 – 2008.....	72
Figura 18 Función de correlación cruzada en la institución 2.	73
Figura 19 Series de consumo de piperacilina tazobactam y resistencia de <i>K. pneumoniae</i> y <i>P. aeruginosa</i> a piperacilina tazobactam en institución 3. 2001 – 2008.....	74
Figura 20 Correlograma cruzado entre el consumo de carbapenémicos y la resistencia de <i>A. baumannii</i> a carbapenémicos en el hospital 1.....	75
Figura 21 Correlograma cruzado entre el consumo de carbapenémicos y la resistencia de <i>A. baumannii</i> a carbapenémicos en el hospital 2.....	77
Figura 22 Series de consumo de carbapenémicos y resistencia de <i>A. baumannii</i> a carbapenémicos del hospital 3. 2004 – 2008.....	78
Figura 23 Series de consumo de ciprofloxacina y resistencia de <i>S. aureus</i> a oxacilina en institución 1. 2001 – 2008.	80
Figura 24 Series de consumo de ciprofloxacina y resistencia de <i>S. aureus</i> a oxacilina en institución 2. 2001 – 2008.	81
Figura 25 Series de consumo de ciprofloxacina y resistencia de <i>S. aureus</i> a oxacilina en institución 3. 2001 – 2008.	83
Figura 26 Series de consumo de alcohol glicerinado y resistencia de <i>E. coli</i> a cefalosporinas de 3ra en una institución. 2001 – 2008.....	84

RESUMEN EJECUTIVO

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública mundial. La Organización Mundial de la Salud propone a la vigilancia de la resistencia y del uso de antibióticos, como estrategias fundamentales para combatirla. Diferentes grupos de investigación nacional, en especial el Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO), conformado por 21 Instituciones de tercer nivel de atención y coordinado por la Universidad Nacional de Colombia, muestra en 6 años de vigilancia, perfiles elevados de resistencia bacteriana y además, comprueba el aumento progresivo y alarmante de algunos de éstos.

Los determinantes de la resistencia son amplios y complejos. El consumo de antibióticos es propuesto como el principal factor desencadenante de la resistencia. La evaluación de la relación entre estos dos fenómenos, consumo y resistencia, es vital para la generación de estrategias que permitan su contención, aunque la evaluación de esta relación presenta gran complejidad. Este trabajo tiene por objeto caracterizar el comportamiento del fenómeno de la resistencia bacteriana y su relación con el consumo de antibióticos en diez instituciones colombianas de tercer nivel de atención. Para cumplir con ello, se midió el consumo de antibióticos en Dosis Diarias Definidas x 100 días-cama (DDD x 100 d-c) y la resistencia bacteriana (CLSI 2009) retrospectivamente durante 8 años. Se realizó un análisis descriptivo de los perfiles de resistencia y consumo de antibióticos. Además se realizó un análisis del comportamiento del fenómeno por medio de un modelamiento univariado de series de tiempo (ARIMA) y luego, por medio de la función de transferencia, se evaluó la relación entre la resistencia bacteriana y el consumo de antibióticos desde diferentes puntos de vista.

En los resultados de este trabajo se presentan perfiles de resistencia bacteriana parecidos a los ya descritos por diferentes redes de vigilancia para el país, además describe el comportamiento en el tiempo de marcadores de resistencia. Por otro lado presenta por primera vez información de consumo de antibióticos dentro de una red de vigilancia, así como de su tendencia a lo largo de los últimos 8 años. La evaluación de la relación del consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana muestra asociaciones consistentes entre instituciones de diferentes niveles de atención y diferentes ciudades, así como la presencia de asociaciones temporales entre antibióticos y microorganismos blanco terapéutico

de estos, relaciones indirectas entre antibióticos y resistencias a diferentes familias, relaciones multivariadas entre consumo de diferentes familias y medidas intermedias de lavado de manos en función de la resistencia bacteriana y por último, evaluación del impacto de programas de uso prudente de antibióticos sobre el consumo y sobre perfiles de resistencia.

Este estudio mediante el uso de técnicas de series de tiempo, logra hacer una aproximación muy completa a la relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia. Relación nunca antes medida en nuestro país, confirmando y cuantificando la asociación temporal de los dos fenómenos. Estos resultados permitirán conocer con más detalle el fenómeno de la resistencia bacteriana, lo que permitirá dirigir políticas más racionales para su contención.

INTRODUCCION

La resistencia a los antibióticos es considerada un problema emergente para una variedad de microorganismos causantes de infecciones, tanto a nivel hospitalario como adquiridas en la comunidad. La presencia de multi resistencia en los hospitales ha llegado a ser común para organismos como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* y especies de *Acinetobacter* y *Pseudomonas aeruginosa* [1, 2]. En Colombia el fenómeno a nivel hospitalario ha sido bien caracterizado, mostrando porcentajes de resistencia elevados con cambios temporales bien definidos y alarmantes [3-6]. La resistencia bacteriana genera un aumento en la mortalidad, en la estancia prolongada y un gran impacto económico [7-9]

Los determinantes de la resistencia son múltiples y complejos. El consumo de antibióticos es probablemente el principal factor para la emergencia de la resistencia. La evaluación de la relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia presenta gran complejidad lo que hace que su abordaje no sea fácil. La ecología bacteriana hace que la relación deba ser evaluada tanto a nivel individual como a nivel agregado, sumado a esto las relaciones entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencia no son necesariamente directas, lo que significa que el consumo de un antibiótico afecta perfiles de resistencia en microorganismo que nos son blanco terapéutico del antibiótico.

Por otro lado, existe un tiempo necesario para encontrar efectos sobre la resistencia, ese tiempo debe ser considerado, así como el peso relativo de cada uno de los factores que afectan la resistencia. Por último, se deben evaluar las intervenciones sobre el consumo de antibióticos y los efectos de estas en la resistencia.

El análisis de series de tiempo permite aproximarse a esta relación a nivel agregado (estudios ecológicos). Estos análisis son ampliamente utilizados en otras ciencias como la economía, meteorología e hidrología. En el área de las ciencias de la salud, se han utilizado en cardiología, psiquiatría, endocrinología, medicina ambiental, etc [10-13]. En la evaluación de esta relación (consumo de antibióticos y resistencia bacteriana) ya se han descrito reportes que utilizan series de tiempo, aunque ninguno de ellos explora todos los posibles abordajes

a esta relación y la mayoría utiliza técnicas de modelamiento menos sofisticadas [14, 15].

Este trabajo tiene como objetivo general caracterizar el comportamiento del fenómeno de la resistencia bacteriana y su relación con el consumo de antibióticos mediante técnicas de análisis de series de tiempo, en diez instituciones de tercer nivel de atención de diferentes ciudades capitales de Colombia y que atienden diferentes regímenes de salud. Para cumplir con este objetivo, este trabajo describe la información encontrada tanto de resistencia como de consumo y evalúa su comportamiento en el tiempo, relaciona el consumo de antibióticos de diferentes moléculas directamente con la resistencia de microorganismos que son y no son blanco del antibiótico, relaciona diferentes consumos de antibióticos y medidas proxy a la higiene de manos (como medida de control de infecciones) en función de la resistencia de un germen específico a través de análisis multivariados utilizando la función de transferencia y haciendo énfasis en el modelo multicausal de la resistencia; y por último, evalúa por medio de análisis de intervención, la implantación de medidas que afecten el consumo de antibióticos y su impacto sobre la resistencia bacteriana.

DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La emergencia y diseminación de la resistencia bacteriana es considerada actualmente como un fenómeno creciente alrededor del mundo y de gran complejidad. Como consecuencia, la investigación para la comprensión y control del fenómeno de la resistencia ha llegado a ser una prioridad. Es por esto que la Organización Mundial de la Salud, mediante resolución de 1998 la declaró como problema de Salud Pública y por tanto ha venido trabajando en la creación de una estrategia global cuyos objetivos fundamentales son estimular la prevención y control de infecciones, retardar la emergencia y reducir la diseminación de microorganismos resistentes. El cumplimiento de estos objetivos llevarán a una reducción en el impacto de la resistencia sobre la salud y el costo de la atención [16].

El ámbito hospitalario es un componente crítico del problema. La combinación de factores como la presencia de pacientes altamente susceptibles, el uso cada vez mayor de dispositivos médicos invasivos, además de la utilización intensiva y prolongada de antibióticos y la presencia de infecciones cruzadas que llevan a infecciones intrahospitalarias por gérmenes resistentes, desencadenan la emergencia y diseminación de este fenómeno [17].

La resistencia bacteriana genera un aumento en la mortalidad, en la estancia prolongada y un gran impacto económico [7-9], produciendo endemidad de cepas multirresistentes en el ambiente hospitalario, aumentando la incidencia de infecciones intrahospitalarias y consecuentemente el uso de antibióticos de amplio espectro [18].

Dentro de las estrategias propuestas para contener la resistencia bacteriana se plantean el establecimiento y fortalecimiento de los programas de control de infección, la creación de programas de control en el uso de antibióticos y el establecimiento de normas regulatorias y de educación sobre el manejo de los mismos [19]. Sin embargo, es la vigilancia de la resistencia bacteriana el paso inicial para el desarrollo de los procesos de control de este problema. La vigilancia de la resistencia, es por tanto esencial para proveer información sobre la magnitud y las tendencias de la resistencia y para monitorear el efecto de las medidas de intervención [16]. Las medidas y acciones que se tomen con base en la información suministrada por el sistema de vigilancia dependerán del nivel en el cual se genere, colecte y analice la información. Es así como a nivel local la información deberá ser utilizada para guiar el manejo clínico de los casos, para actualizar las guías de manejo,

realizar educación a los encargados de la atención de los pacientes y guiar las políticas de control de infecciones. De igual manera, la frecuencia y oportunidad con que se produzca la información permitirá detectar las tendencias y el surgimiento de nuevos fenotipos de resistencia para establecer medidas de control de la diseminación de los mismos. A nivel nacional, la información obtenida de la vigilancia se podrá utilizar en la toma de decisiones para la implementación de políticas, la actualización de las guías de manejo de los antibióticos y para evaluar la costo efectividad de las medidas de intervención [20].

En los últimos años en el mundo, se han iniciado diferentes proyectos de vigilancia de la resistencia bacteriana como los proyectos ICARE y SENTRY [21-24], los cuales han generado información valiosa con relación a la prevalencia de patrones de resistencia. ICARE generó información sobre el uso de antibióticos en hospitales de los Estados Unidos y los resultados sugieren que la mayor resistencia se encuentra focalizada en las unidades de cuidado intensivo. Esto es debido a la búsqueda intensiva realizada en estas áreas en comparación con los servicios de hospitalización en pisos, por otro lado gracias al traslado continuo de pacientes entre las diferentes áreas, en las unidades de cuidado intensivo termina reflejándose la flora bacteriana que circula en el hospital.

En Colombia también se han iniciado esfuerzos por coleccionar información y determinar cuál es la magnitud del fenómeno en el país. Es así como existe información de grupos de Bogotá, Valle y Antioquia. En ella se evidencia que existe un problema por la generación y diseminación de microorganismos resistentes a los antibióticos. En Bogotá particularmente, con el objetivo de conocer el estado de la resistencia bacteriana a nivel hospitalario desde el año 2002, 13 centros hospitalarios de tercer nivel, con la coordinación de la Universidad Nacional de Colombia, conformaron el Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO). Grupo que se creó con la intención de proponer una estrategia local que permitiera conocer el comportamiento de la resistencia bacteriana en Bogotá y a partir de ello generar propuestas que lleven a minimizar el impacto de la misma.

Los resultados iniciales de la vigilancia en Bogotá, mostraron una alta prevalencia de gérmenes con perfiles de multi resistencia como *S. aureus* resistente a meticilina, *K. pneumoniae* con expresión de beta lactamasas de espectro extendido, *P. aeruginosa* resistente a imipenem y quinolonas y *A. baumannii* resistente a casi todas las familias de antibióticos probados [3, 5].

Los determinantes de la resistencia bacteriana son múltiples y complejos. La expresión clonal de la resistencia es facilitada por la transferencia de pacientes de un hospital a otro, por los viajes nacionales e internacionales, por la movilidad del personal de la salud entre instituciones y por el ingreso y salida de patógenos entre la comunidad y los hospitales.

Los antibióticos contribuyen a la presión selectiva de resistencia debido a su sobreuso o a su mal uso tanto en pacientes de la comunidad como en pacientes hospitalizados. Por último, la continua administración de antimicrobianos en la agro industria también se comporta finalmente como un factor más para la generación de resistencia [25-29].

Prevenir esta emergencia y diseminación de patógenos resistentes requiere optimización del uso de los antibióticos [23]. Por este motivo los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) y la Fundación Nacional para Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos emitieron recomendaciones para que los hospitales realizaran monitoreo del uso de este grupo de medicamentos, como una de las estrategias fundamentales de contención de este problema a nivel hospitalario. Todo esto ha fomentado que los grupos de investigación y los entes reguladores de salud midan el consumo de antibióticos y los relacionen con la aparición de la resistencia [30-32]. En Colombia existen instituciones que realizan este tipo de mediciones, pero no se conoce la verdadera situación global en cuanto al consumo de antibióticos.

Con esta línea de base, se considera fundamental iniciar el proceso de profundización del conocimiento de esta problemática, haciendo énfasis en los determinantes de la resistencia a nivel local. Un punto de partida es el conocimiento del perfil de uso de los antibióticos y su relación con la resistencia bacteriana.

JUSTIFICACIÓN

Los determinantes de la resistencia bacteriana son múltiples y complejos, el consumo de antibióticos es probablemente la principal variable que determina la prevalencia de la resistencia. Wenzel y colaboradores han propuesto el paradigma para la prevalencia de la resistencia bacteriana en una institución de salud [33, 34]. En un momento dado, las tasas de resistencia son una función del uso de antibióticos en una institución, de la tasa de transmisión cruzada de patógenos y de la influencia de patógenos resistentes de la comunidad. La importancia relativa de cada una de estas variables no es clara y probablemente varía entre diferentes patógenos intrahospitalarios. Generalmente se asume que existe una relación cuantitativa entre la exposición de antibióticos (de todas las fuentes) y la tasa de resistencia, aunque detalles que permitan cuantificar claramente la exposición antibiótica han sido difíciles de determinar.

La relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana presenta diferentes consideraciones que hacen que su evaluación deba realizarse de forma cautelosa y que además obliga a que esta evaluación intente abarcar diferentes puntos críticos en el análisis, así como diferentes niveles de complejidad, lo que al final llevará a un mejor entendimiento del fenómeno.

La primera consideración es la ecología bacteriana. Como lo describe McGowan [17], los agentes bacterianos funcionan como una ecología, lo que hace que cualquier intervención que se realice con el fin de afectar a una bacteria en particular, afecta a toda la “ecología bacteriana”. Esto al final produce que la asociación entre el consumo de un antibiótico específico y la resistencia a ese antibiótico, no sea la única asociación necesaria a evaluar, sino que deben explorarse otras asociaciones. Un caso ejemplar de esta afirmación, es la asociación entre el consumo de quinolonas, las cuales no se prescriben rutinariamente para la erradicación de *S. aureus*, pero que se han encontrado asociadas a la presencia de *S. aureus* resistentes a metilicina [35-37].

Por otro lado la complejidad de la relación y los diferentes determinantes en ella, hacen que una bacteria resistente que produce una infección en un individuo en particular, no necesariamente esté afectada por presión del consumo de antibióticos en ese mismo individuo, sino que puede asociarse con el consumo

en otros individuos. Es decir la bacteria fue presionada en otro individuo pero, por transmisión cruzada, terminó infectando al individuo en el que fue aislada. Esto hace que la relación deba ser explorada tanto a nivel individual como a nivel agregado (o ecológico).

Otra consideración importante es que a pesar de la existencia de estudios que evidencian la relación, estos estudios frecuentemente usan datos agregados para analizar asociaciones temporales entre un período, generalmente uno o varios años, y otro período [38-40]. Aplicados a información longitudinal (como la provista por sistemas de vigilancia), estos tipos de análisis no toman en cuenta pequeñas variaciones en el consumo o la resistencia bacteriana en períodos cortos de tiempo (Por ejemplo meses). Por último con relación al tiempo, estos estudios tampoco contemplan la demora necesaria para que el efecto de la variación del consumo de antibióticos se vea reflejado en la resistencia bacteriana.

Una cuarta consideración a tener en cuenta, es que la teoría multicausal expuesta para la generación de la resistencia bacteriana, compromete a la exploración de factores, diferentes al consumo, que puedan influenciar la resistencia, así como medidas de control de infecciones. Además es importante cuantificar el efecto de cada uno de estos factores sobre la resistencia.

En orden para la evaluación de la relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia, el efecto de intervenciones que afecten al consumo debe ser evaluado, con el fin establecer una relación dosis-respuesta entre los dos fenómenos.

Como última consideración se tiene, que los análisis realizados habitualmente para encontrar asociaciones, subyacen sobre supuestos de independencia que no cumplen los datos longitudinales tomados en el tiempo. Es decir el fenómeno de la resistencia bacteriana y el consumo de antibióticos medidos en diferentes períodos, muestran patrones de autocorrelación, que hacen que los modelos de regresión habitualmente usados, no sean adecuados para explorar su asociación.

El análisis de series de tiempo fija modelos matemáticos a series de observaciones dinámicas en base en su comportamiento retrospectivo. Diferente a otros métodos estadísticos, este análisis toma en cuenta la dependencia estocástica de observaciones consecutivas o autocorrelaciones [10, 11, 41]. El análisis de series de tiempo interrumpidas o análisis de intervención, es considerado el método quasi-experimental más fuerte para evaluar el efecto longitudinal de intervenciones en salud. Adicionalmente, el modelamiento a través de la función de transferencia, puede tomar factores externos uni o multivariados que pueden influenciar las series objetivo de análisis y se pueden demostrar asociaciones temporales entre estos factores y la serie objetivo [12, 42-45].

Gracias a las características expuestas de este tipo de análisis, al tipo de información que aportan los sistemas de vigilancia, a la necesidad de evaluar la relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana tanto a nivel individual como a nivel agregado y a que esta relación no ha sido dilucidada completamente en el mundo ni analizada en Colombia, el análisis de series de tiempo sobre información recolectada por sistemas hospitalarios de vigilancia son el método más apropiado para la aproximación a esta asociación a nivel local, lo que finalmente justifica la realización de este trabajo.

1. OBJETIVOS

1.1 Objetivo General

Caracterizar el comportamiento del fenómeno de la resistencia bacteriana y su relación con el consumo de antibióticos en diez instituciones de tercer nivel de atención de Colombia.

1.2 Objetivos Específicos

1. Describir los perfiles de resistencia de las instituciones participantes.
2. Describir los perfiles de uso de antibióticos de las instituciones participantes.
3. Determinar el comportamiento en el tiempo de la resistencia bacteriana durante los años 2001 a 2008.
4. Determinar el comportamiento en el tiempo del consumo de antibióticos durante los años 2001 a 2008.
5. Determinar la relación del consumo de antibióticos y la resistencia de bacterias, que son blanco terapéutico del antibiótico, en las instituciones participantes.
6. Determinar la relación del consumo de antibióticos y la resistencia de bacterias, que no son blanco terapéutico del antibiótico, en las instituciones participantes.
7. Determinar la relación entre marcadores de control de infecciones (uso de alcohol glicerinado y jabón de manos) y el consumo de diferentes clases de antibióticos con la resistencia bacteriana.
8. Determinar el impacto de una intervención sobre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 La epidemiología de la resistencia bacteriana

La resistencia a los antibióticos es considerada un problema emergente para una variedad de microorganismos causantes de infecciones, tanto a nivel hospitalario como adquiridos en la comunidad. La presencia de multi resistencia ha llegado a ser común para organismos como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, especies de *Acinetobacter* y *Pseudomonas aeruginosa* [2].

La emergencia y diseminación de estos es debida a la convergencia de múltiples factores que incluyen mutaciones en genes de resistencia que llevan a extender su espectro de actividad, el intercambio de información genética entre microorganismos, el desarrollo de condiciones ambientales en los hospitales y la comunidad (presión selectiva de los antibióticos), que facilitan la diseminación de los organismos resistentes, la distribución global de clones de bacterias y la incapacidad de algunas pruebas de laboratorio para detectar perfiles nuevos de resistencia [1].

En los países en desarrollo existen otros factores que contribuyen al incremento de la resistencia, entre ellos la ausencia de políticas claras para la formulación de antibióticos, la precaria situación de los sistemas de salud, el escaso número de investigaciones y la poca funcionalidad en muchos hospitales de sistemas de vigilancia y control de las infecciones [16].

Los hospitales en particular, representan una fuente continua e importante de microorganismos resistentes. Esta es la consecuencia de la exposición a altas cargas de antibióticos en una población en contacto frecuente con trabajadores de la salud y riesgo de infecciones cruzadas [46]. La relación entre el uso de antibióticos y la resistencia también ha sido estudiada [28]. Los resultados del proyecto ICARE evidencian densidades de uso altas para algunos antibióticos

como vancomicina, imipenem y fluoroquinolonas, en unidades de cuidado intensivo donde también existe un alta prevalencia de aislamientos multi resistentes. Sin embargo, se debe destacar que los hallazgos no solo hacen pensar en esta relación sino también en la existencia de otros factores de diseminación.

Entre los microorganismos que causan infecciones intrahospitalarias, los cocos Gram positivos han llegado a ser predominantes durante las últimas décadas. Esta tendencia se relaciona con la capacidad de estos microorganismos de acumular determinantes de resistencia [47]. *S. aureus* es el patógeno aislado con mayor frecuencia de infecciones intrahospitalarias como infecciones del sitio quirúrgico y neumonías. Es causa frecuente de infecciones asociadas a catéter, piel, tejidos blandos y endocarditis. El porcentaje de *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR) se ha incrementado desde su aparición en la década de los años 60 y la diseminación de SAMR se ha informado ampliamente alrededor del mundo [48]. La información disponible de sistemas de vigilancia a escala nacional en Estados Unidos, informa un incremento de resistencia desde 2.1% en 1975 hasta 35% en 1991 [49].

En el programa de vigilancia SENTRY se analizaron entre 1997 y 1999, 15 439 aislamientos. La prevalencia de SAMR fue 34% para Estados Unidos, 35% para América Latina y 26% para Europa. Estos aislamientos fueron con mayor frecuencia resistentes a otros agentes antibióticos, en especial para América Latina, donde presentaron co-resistencia con gentamicina (91%), rifampicina (23%), ciprofloxacina (90%), eritromicina (82%) y trimetoprim sulfametoxazol [50].

Los factores de riesgo para bacteremias intrahospitalarias causada por SAMR incluyen la presencia de enfermedades severas de base, catéter venoso central, tiempo de hospitalización prolongado y exposición previa a los antibióticos.

Desde 1996 se han informado algunas infecciones causadas por SAMR con susceptibilidad intermedia (MIC 8-16 $\mu\text{g}/\text{mL}$) a la vancomicina [51-53]. Este hecho es realmente alarmante si además se suma la dificultad para detectar este perfil a nivel de laboratorio con los métodos convencionales de difusión en disco. Las infecciones causadas por estos microorganismos tienen pocas alternativas terapéuticas y su emergencia requiere el fortalecimiento de las

medidas de control para evitar la diseminación de SAMR, así como el uso racional de la vancomicina [48]

El enterococo emergió durante la pasada década como una causa importante de infección intra hospitalaria y adquirida en la comunidad. Representa el cuarto organismo asociado a infección intrahospitalaria y aproximadamente 10% de todos los aislamientos [54]. Es causa común de infección urinaria intrahospitalaria, infección del sitio quirúrgico e infección del torrente circulatorio. Forma parte de la flora normal gastrointestinal y tiene la capacidad de sobrevivir a condiciones adversas y persistir incluso por meses. Enterococo es intrínsecamente resistente a varios antibióticos que incluyen aminoglucósidos, clindamicina, penicilinas anti estafilocóccicas, cefalosporinas y a la mayoría de fluoroquinolonas [55].

La resistencia a la penicilina por parte de *Enterococcus faecalis*, que está mediada por producción de beta lactamasas, se ha informado en algunos brotes de infección intrahospitalaria. La alta resistencia a la penicilina, mediada por plásmidos es característica de *Enterococcus faecium*. Sin embargo, la resistencia a la vancomicina es la que en los últimos años, se ha establecido en países como Estados Unidos, como uno de los problemas serios de resistencia a nivel hospitalario, esto se puede observar en el incremento de 0.3% en 1989 hasta 10% en 1996 [47]. En Europa la incidencia de infección causada por enterococos vancomicino resistentes es baja. Sin embargo, 5% de la población es portadora de *E. faecium* vancomicino resistente, presumiblemente por el uso de comida animal que contiene glicopéptidos [56]. El Estudio SENTRY citado anteriormente indica que los porcentajes de susceptibilidad a la vancomicina para el año 1999 fueron de 83% en Estado Unidos, 98% en América Latina y 98% en Europa.

Otro hecho preocupante son las limitadas opciones terapéuticas para tratar infecciones severas causadas por estos organismos resistentes, así como su poder de transferencia de mecanismos de resistencia a la vancomicina a cepas de SAMR [2].

La aparición y diseminación a nivel hospitalario de microorganismos Gram negativos productores de Beta Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE), representan en la actualidad un problema serio especialmente por el reto que

significa su diagnóstico y su manejo terapéutico [57]. Este fenómeno, se informa cada día con mayor frecuencia alrededor del mundo. Las BLEE son enzimas transmitidas usualmente por medio de plásmidos y se derivan de beta lactamasas como la TEM o la SHV. Se identificaron por primera vez en 1983 y posteriormente se han informado brotes a nivel hospitalario en Europa y América. Los organismos productores de este tipo de enzimas pertenecen principalmente a la familia de enterobacterias, especialmente miembros del género *Klebsiella* y *E. coli* [58]. Por definición, las BLEE son enzimas capaces de hidrolizar un amplio espectro de antibióticos betalactámicos, no solo aminopenicilinas, ureido penicilinas y cefalosporinas de espectro reducido, sino además las cefalosporinas de amplio espectro y el aztreonam [57].

La presencia de microorganismos productores de BLEE en infecciones clínicas puede resultar en falla terapéutica, si son manejadas con las clases de medicamentos citados anteriormente. Por otra parte, la presencia de estas enzimas puede ser difícil de detectar debido a los diferentes niveles de actividad hidrolítica de éstas frente a las diferentes cefalosporinas, donde la elección de los agentes que deben ser probados es crítica [59].

Los primeros informes de aislamientos con BLEE provinieron de brotes de infección intrahospitalaria e involucraron a *K. pneumoniae* y *E. coli*. Como factores relacionados se encontraron el uso amplio e indiscriminado de cefalosporinas de tercera generación, especialmente ceftazidima. Algunos estudios han tratado de clarificar los factores de riesgo para infecciones causadas por organismos productores de BLEE. Aunque los resultados han sido dispares, algunos factores que han mostrado relación con la infección por estos agentes, incluyen estancia hospitalaria prolongada, ingreso a la unidad de cuidado intensivo, cateterización y uso de cefalosporinas de espectro extendido. Se requiere por tanto clarificar e identificar estos factores para desarrollar estrategias efectivas que permitan limitar este fenómeno que representa uno de los principales problemas de resistencia bacteriana a nivel hospitalario.

El estudio SENTRY detectó el fenotipo compatible con BLEE en un 45% de los aislamientos de América Latina seguido por la zona del pacífico en 25%, Europa 23% y Estados Unidos en 8% [60].

Otro microorganismo que cobra cada día mayor fuerza dentro de la epidemiología en la resistencia a nivel hospitalario es *Pseudomonas aeruginosa*. Este bacilo se caracteriza por la capacidad de recuperarse del suelo, agua, animal e incluso el ser humano. Requiere condiciones mínimas nutricionales así como una relativa resistencia a muchos agentes antibióticos. Estos microorganismos primordialmente endémicos en las instituciones de salud, pueden adquirir resistencia por múltiples mecanismos que incluyen la presencia de beta lactamasas tipo AmpC, de espectro extendido y mecanismos de pérdida de la permeabilidad a los antibióticos [58].

La tendencia en la mayoría de los países es hacia un incremento en los niveles de resistencia. Es así como los datos muestran que para América Latina, se presenta disminución de la sensibilidad frente a aminoglucósidos (de 77% a 69%), betalactámicos con susceptibilidad a imipenem de 74% y quinolonas (de 67% a 60%) [61].

2.2 Situación en Colombia

Existen grupos en diversas regiones del país dedicados a documentar y caracterizar la resistencia bacteriana, entre los que se encuentran el Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO), el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Clínicas (CIDEIM, Cali) y el Grupo Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Cuidados Intensivos (GRUVECO, Medellín), que se han creado como iniciativas propiciadas desde la academia. Por parte de los entes territoriales, la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá en trabajo conjunto con el grupo GREBO diseñaron el sistema de vigilancia bacteriana distrital (SIVIBAC), que cuenta con 52 instituciones de segundo y tercer nivel de atención pertenecientes al Distrito Capital, sistema que informa periódicamente perfiles de resistencia a nivel hospitalario y presenta marcadores y percentiles para las instituciones.

SAMR ha sido estudiado por diversos autores en el país donde reportan porcentajes de resistencia entre 40% y 61% en hospitales de tercer nivel [62]. Además su clonalidad se ha estudiado profundamente. Es así como en Colombia los clones de *S. aureus* han cambiado, actualmente circulando a nivel

hospitalario el clon chileno, pero con el surgimiento del clon comunitario [4, 62-66].

3.

Enterococo también ha sido estudiado ampliamente en Colombia. Estudios moleculares muestran la presencia del gen VAN. La resistencia a glicopeptidos es de 9.7%. Todos ellos susceptibles a linezolid [62, 67].

En cuanto a enterobacterias, el grupo CIDEIM ha reportado expresión de BLEE en *E. coli* entre 7,0% y 8,4% y para *K. pneumoniae* entre 18,3% y 25,6% con prevalencia de enzimas tipo TEM, SHV y CTX-M [6, 68].

GREBO publicó información sobre los perfiles de susceptibilidad de las instituciones participantes de la red y demostró que la variación en el tiempo de la resistencia bacteriana no obedece al azar y que su cambio posee significación estadística [69]. De la red de vigilancia, de 2001 a 2008 se han obtenido 259119 microorganismos aislados en 33 instituciones del país [70]. Los microorganismos aislados de mayor frecuencia son *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Para *S. aureus* se evidencia una disminución en el porcentaje de resistencia alrededor de 40% para el 2008. Las enterobacterias presentan un porcentaje de resistencia de 8% y 20% para *E. coli*, y *K. pneumoniae* respectivamente. Para *Pseudomonas aeruginosa* el porcentaje de resistencia a imipenem se encuentra entre un 16 y 20% [70].

Los resultados de los porcentajes de resistencia de los aislamientos provenientes de pacientes hospitalizados en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) y servicios NO UCI de los principales marcadores de resistencia se muestran en la tabla 1 [70].

Tabla 1 Marcadores de Resistencia Bacteriana. Bogotá.

MARCADOR DE RESISTENCIA	2002		2004		2006		2008	
	NO UCI	UCI	NO UCI	UCI	NO UCI	UCI	NO UCI	UCI
<i>S. aureus</i> resistente a oxacilina	43	62	49	61	37	38	39	37,5

<i>E. faecium</i> resistente a vancomicina	5	18	3	1	2	1,8	0	0
<i>K. pneumoniae</i> resistente a ceftazidima	32	40	16	27	22	30	18	16
<i>K. pneumoniae</i> resistente a ciprofloxacina	9	9	7	6	10	7	8	5
<i>E. coli</i> resistente a ceftazidima	5	12	3	5	5	8	2,5	5
<i>E. coli</i> resistente a ciprofloxacina	21	22	24	24	23	36	8	20,5
<i>P. aeruginosa</i> resistente a ceftazidima	22	35	21	22	23	26	20	23
<i>P. aeruginosa</i> resistente a ciprofloxacina	38	58	33	33	27	26	25	15
<i>P. aeruginosa</i> resistente a imipenem	18	30	18	23	14	20	15	14
<i>A. baumannii</i> resistente a imipenem	22	38	36	59	40	51	50	50

Se hacen evidentes, los altos porcentajes de *S. aureus* resistente a oxacilina, *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación y *P. aeruginosa* resistente a quinolonas, especialmente en las (UCI). Se alcanza a observar un aumento en la resistencia de *A. baumannii* a carbapenémicos.

Cuando se analiza la información obtenida de la red y se busca la significación estadística del cambio en los perfiles de resistencia, se observa un gran aumento de la resistencia para marcadores como *A. baumannii* resistente a imipenem y *S. aureus* resistente a oxacilina [69]. En la tabla 2 se muestra la tendencia de los marcadores de resistencia bacteriana y su significación estadística mediante el uso de series de tiempo.

Tabla 2 Tendencia de los Marcadores de Resistencia Bacteriana.

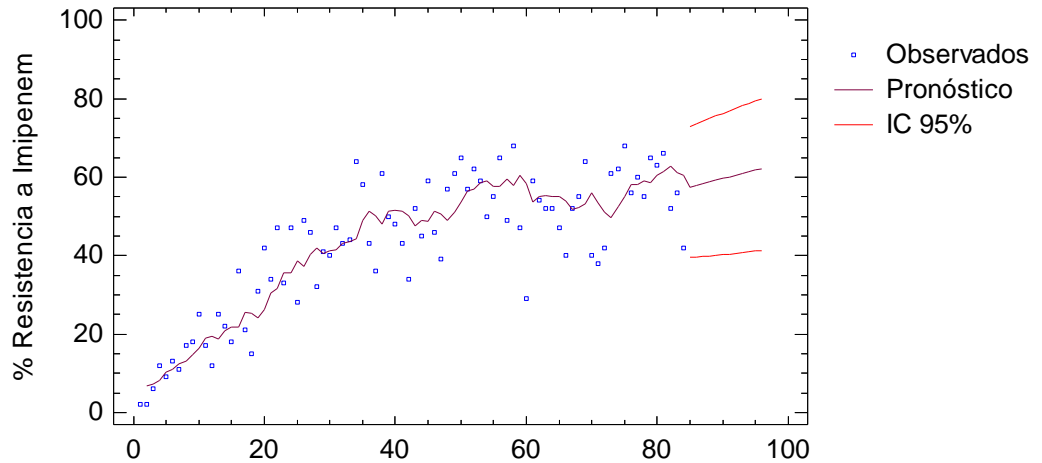
MARCADOR DE RESISTENCIA	NO UCI				UCI			
	2001	2001 - 2004	2004	p*	2001	2001 - 2004	2004	p*
	X (%)	X (%)	X (%)		X (%)	X (%)	X (%)	
<i>S. aureus</i> resistente a oxacilina	40	42	49	0,00	68	60	61	0,03

<i>E. faecium</i> resistente a vancomicina	17	6	3	0,0 6	15	8	1	0,1 6
<i>E. coli</i> resistente a ceftazidima	6	4	3	0,0 0	8	7	5	0,2 5
<i>K. pneumoniae</i> resistente a ceftazidima	33	21	16	0,0 0	45	30	27	0,0 0
<i>K. pneumoniae</i> resistente a ciprofloxacina	9	7	7	0,1 7	18	9	6	0,0 1
<i>A. baumannii</i> resistente a ampicilina / sulbactam	41	38	43	0,4 6	36	34	37	0,6 1
<i>A. baumannii</i> resistente a imipenem	14	24	36	0,0 0	12	38	59	0,0 0
<i>P. aeruginosa</i> resistente a ceftazidima	28	24	21	0,0 1	41	26	22	0,0 0
<i>P. aeruginosa</i> resistente a ciprofloxacina	44	36	33	0,0 0	59	46	33	0,0 0
<i>P. aeruginosa</i> resistente a imipenem	22	16	18	0,0 9	35	26	23	0,0 1

χ : media * Wallis

El aumento en el porcentaje de resistencia de *A. baumannii* a imipenem ha sido estudiado por metodología de series de tiempo donde se puede caracterizar la tendencia de resistencia a través del tiempo y predecir su comportamiento en un periodo posterior (Datos no publicados). Figura 1.

Figura 1 Tendencia de la resistencia de *A. baumannii* a imipenem.



2.3 Estrategias de Control

El incremento de la resistencia y la aparición de nuevos fenotipos, crea la oportunidad para que los microorganismos se diseminen, no solo de persona a persona sino entre animales y plantas [20]. Es por tanto que entidades internacionales como la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud han generado una serie de recomendaciones para intervenir este problema. Es así como a nivel hospitalario, las recomendaciones incluyen el establecimiento de programas de control de infección, la presencia de comités y grupos para la vigilancia del uso prudente de antibióticos y el desarrollo de guías de manejo [16, 71].

Para la implementación de cualquier programa de control de la resistencia, se debe tener una información confiable de los datos generados por el laboratorio clínico sobre los perfiles de resistencia de cada centro. La información generada permite conocer tanto la magnitud del problema y la tendencia, así como también el monitoreo de las intervenciones propuestas. La Organización Mundial de la Salud y el grupo colaborativo para la vigilancia de la resistencia, creó un software que permite a los laboratorios clínicos ingresar los resultados obtenidos de las pruebas de resistencia bacteriana en una base de datos que puede utilizarse de manera local para monitorear y manejar la resistencia bacteriana de

cada centro, además de proyectar la información a nivel de los aislamientos provenientes de la comunidad [72-74]. Por otro lado, crea la posibilidad de crear bases comunes que brinden información a nivel multicéntrico, y puedan fortalecer los sistemas de vigilancia y control de calidad. Esta es una de las estrategias consideradas como bases para el desarrollo de programas de vigilancia y control. De igual manera, se consideran fundamentales otras estrategias de gestión, como la vigilancia en el uso de los antibióticos, el fortalecimiento de programas de control de infecciones y la creación de comités de farmacia y terapéutica, que establezcan guías de tratamiento y profilaxis.

2.4 Vigilancia de la resistencia bacteriana – Programa Whonet

Para la vigilancia de la resistencia bacteriana, la Organización Mundial de la Salud, en su *estrategia mundial para la contención de la resistencia bacteriana* [16], recomendó el programa Whonet. Este fue desarrollado en 1986 por Thomas O'Brien y Jhon Stelling de la Universidad de Harvard. Whonet es un programa para el manejo de bases de datos para la administración de los resultados del laboratorio de microbiología.

Con la evolución de los sistemas de informática el programa ha sufrido modificaciones, acoplándose a los sistemas operativos cambiantes. La última versión de éste es la 5.5 (2009), de amplia y gratis distribución a través del sitio web de la OMS [75].

Los principales objetivos del programa son:

- Aumentar el uso local de los datos del laboratorio.
- Promover la colaboración entre diferentes centros a través del intercambio de datos.

El programa fue desarrollado para la administración de los resultados de rutina del laboratorio pero también ha sido usado para estudios de investigación. El

desarrollo del programa se ha enfocado en el análisis de datos, particularmente de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos.

Las herramientas analíticas de Whonet pueden facilitar:

- La selección de agentes antibacterianos.
- La identificación de brotes intrahospitalarios.
- El reconocimiento de problemas de control de calidad.

Además de examinar la resistencia a antibióticos, permite identificar:

- Mecanismos de resistencia.
- La epidemiología de cepas resistentes.

2.5 Vigilancia del Consumo de Antibióticos

Varios estudios han demostrado que el uso inadecuado de los antibióticos ayuda a promover la aparición y difusión de gérmenes con perfiles de resistencia elevados y mecanismos de multiresistencia [76-78]. Esto ha generado que la comunidad científica, como se había mencionado anteriormente, proponga a la vigilancia del consumo de antibióticos como una de las estrategias eficaces para el control de la resistencia bacteriana.

Para realizar esta vigilancia, se utiliza un sistema de clasificación que es común para cualquier medicamento. Este fue establecido en la reunión de Oslo y se denominó “Anatomical Therapeutical Chemical” (ATC) y la metodología usada fue el sistema de las Dosis Diaria Definida (DDD).

El Nordic Council of Medicines (NCM), estableció en 1975 el desarrollo del sistema ATC/DDD, una publicación de circulación internacional en la cual se especifica para un gran número de principios activos, su código de clasificación ATC, así como por primera vez, se emitió un listado de DDD para la mayor parte de los principios activos clasificados dentro del sistema ATC.

Periodicamente el NCM publica las actualizaciones al sistema ATC/DDD, así como las modificaciones realizadas a la publicación inicial, esto con el fin de mantener actualizado el listado, incluir nuevos principios activos y adaptar el sistema a las necesidades cambiantes en relación con los medicamentos [79].

La DDD es una unidad diferente para cada fármaco, es la dosis diaria supuesta de un fármaco, cuando se usa en su indicación principal. La DDD es una medida técnica internacional de medicamentos, que se establece según las recomendaciones de las publicaciones científicas, un comité de expertos, las recomendaciones de los fabricantes en el caso de los activos más nuevos y la experiencia acumulada, o la evidencia que se tenga respecto a las dosis de cada uno de los activos.

Por razones prácticas la DDD se basa en el uso de adultos (70 kilogramos), excepto en el caso en que el fármaco sea de uso exclusivo para niños.

La DDD permite estudios comparativos de consumo en diferentes lugares o en regiones de un mismo lugar, es aquí donde radica la gran utilidad de este sistema, ya que al colocar todos los consumos de medicamentos en una unidad común, se puede comparar el consumo de un antibiótico con otro. Además permite que en la comparación, no interfieran variables como el tiempo en el que se realice la medición o el valor comercial del medicamento.

La OMS recomienda que el consumo de medicamentos debe ser presentado como el número de DDDs 1000 días habitante o, cuando el uso es intrahospitalario, debe ser considerado como DDDs por 100 días cama.

2.6 Series de tiempo

Una serie de tiempo es una colección ordenada de datos recogidos en intervalos de tiempo cortos e iguales. El análisis de series de tiempo son un grupo de técnicas cuyo objetivo es ajustar un modelo estadístico a una serie temporal con el propósito de describir sus características, estudiar los posibles factores que influyen en ella y predecir su comportamiento futuro en base a la evolución histórica de sus valores [44]. En este sentido, la sucesión ordenada en el tiempo de los porcentajes mensuales de resistencia bacteriana a un antimicrobiano constituye una serie de tiempo y puede ser analizada y modelizada mediante técnicas de análisis de series de tiempo [44, 80-82].

Para el tratamiento de las series de tiempo discretas se han creado diversos procedimientos. En 1976 Box y Jenkins propusieron un método para la construcción de los modelos autorregresivos integrados de media móvil (ARIMA) de análisis de series de tiempo [41]. Este método se destaca por la precisión de sus resultados, relativa sencillez y porque se encuentra implementado en muchos paquetes estadísticos.

Tradicionalmente las series de tiempo se han utilizado para hacer predicciones en el campo de la Economía. En los últimos años se ha puesto en evidencia su interés en el campo de la salud, sobre todo en epidemiología, con el objeto de modelar series epidemiológicas, realizar predicciones y encontrar relaciones entre las series de incidencia de una enfermedad y las de factores de riesgo para la misma.

Martínez-Schnell y Zaidi en 1989 utilizaron modelos ARIMA para la caracterización de accidentes mortales en Estados Unidos y pusieron en evidencia su relación con algunos factores de riesgo, así como el efecto beneficioso de medidas de intervención, como la reducción en el límite máximo de velocidad en el caso de los accidentes con vehículos a motor [83].

Helfenstein y colaboradores en 1991 estudiaron por medio de análisis de intervención el aumento en el número de síntomas respiratorios en niños tras un

accidente con contaminación ambiental ocurrido en las proximidades de Basilea [13].

Los métodos de análisis de series de tiempo también se han utilizado para modelizar la incidencia de enfermedades infecciosas y utilizar los resultados en los programas de salud pública. Ríos et al en 1996 utilizaron las técnicas de Box y Jenkins para el estudio de la incidencia de la fiebre tifoidea en España [84]. Obtuvieron una expresión matemática que permitía hacer predicciones del número de casos mensuales, y propusieron su utilidad en la vigilancia epidemiológica, ya que una incidencia de la enfermedad superior a la prevista, expresaría un fallo de las medidas de control.

En lo referente al estudio de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, hasta el año 1996 no se encuentran referencias al empleo de modelos estocásticos de análisis de series de tiempo en este campo. El empleo de la metodología de modelos ARIMA con fines descriptivos y sobre todo predictivos de la resistencia resultó novedoso hasta el año 2000 [80].

De manera análoga a lo expuesto anteriormente en los ejemplos de la literatura, las técnicas de análisis de series de tiempo aplicadas al estudio de la Resistencia Bacteriana en Bogotá, pueden tener las siguientes utilidades:

Ajuste de predicciones de perfiles de resistencia: El ajuste de series de tiempo permite, de forma individualizada para cada lugar, predecir el comportamiento de la resistencia de un microorganismo, estableciendo la probabilidad de resistencia esperada a un antimicrobiano, con un riesgo de error conocido. Esta capacidad de efectuar predicciones permite guiar la terapia empírica adaptada a la realidad local.

Estudio de la relación entre uso de antimicrobianos y resistencia: Si aceptamos que la resistencia bacteriana es un fenómeno que puede cambiar con el tiempo, y que uno de los factores que puede influir en estos cambios es el uso de antimicrobianos, que a su vez cambia con el tiempo, es posible estudiar el efecto que la serie de tiempo de uso de antimicrobianos tiene en la serie de tiempo de resistencia bacteriana. El tipo de modelamiento ARIMA que estudia el efecto de una variable cambiante en el tiempo (en este caso, uso de antimicrobianos) tiene

sobre otra variable (resistencia), a su vez cambiante en el tiempo se llama ajuste de función de transferencia. Este análisis permite identificar este efecto, cuantificarlo y estimar el intervalo de tiempo que debe pasar para que los cambios en la variable uso de antimicrobianos tengan su repercusión en la de los porcentajes de resistencia [44, 80].

Análisis de intervención: para evaluar la modificación que un factor externo (ej. restricción en el uso de antimicrobianos, implementación de medidas de control de infección intrahospitalaria) puede tener en la serie de resistencia bacteriana. La intervención se define como una variable exógena que debe ser conocida previamente al modelo. Esta variable puede ser modelada como un impulso o un escalón [43].

3. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

Estudio ecológico de series de tiempo, retrospectivo y analítico para evaluar la relación de la resistencia bacteriana y el consumo de antibióticos entre los años 2001 a 2008, en diez instituciones de tercer nivel de atención en Colombia, ubicadas en Bogotá (6), Cali (1), Cúcuta (1), Ibagué (1) y Medellín (1).

3.2 Población

Para este estudio (ecológico), las unidades de observación fueron las siguientes instituciones de atención:

1. Hospital Universitario San Ignacio – Bogotá.
2. Hospital Simón Bolívar – Bogotá.
3. Fundación Santa Fe de Bogotá.
4. Hospital Universitario Clínica San Rafael – Bogotá.
5. Hospital San José – Bogotá.
6. Clínica Reina Sofía – Bogotá.
7. Hospital Federico Lleras – Ibagué.
8. Hospital Universitario del Valle – Cali.
9. Hospital San Vicente de Paúl – Medellín.
10. Hospital Erasmo Meoz – Cúcuta.

Las instituciones participantes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión – exclusión:

Criterios de inclusión:

- Instituciones de salud de tercer nivel de atención.
- Ubicadas en ciudad capital.
- Compromiso institucional, mediante aprobación de protocolo por comité de investigaciones local.
- Presencia de laboratorio de microbiología que garantice control de calidad interna y externa.

Criterios de exclusión:

- Ausencia de grandes segmentos de información para completar las series, debido a que esto no se recomienda para la realización del análisis de series de tiempo (mínimo 60 períodos para metodología Box Jenkins).

Se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia, en el que se intentó incluir instituciones que representaran la atención en los diferentes regímenes de salud (vinculado, contributivo, subsidiado y régimen privado), así como la influencia de áreas representativas de diferentes regiones en el país.

3.3 Definición de variables

Para la realización del proyecto se evaluaron las siguientes variables:

- Resistencia Bacteriana.
- Consumo de Antibióticos.
- Tiempo.

3.3.1 Resistencia Bacteriana

La definición de resistencia bacteriana fue realizada por los sistemas automatizados de los laboratorios de microbiología institucional. Estos fueron de dos tipos: sistema MicroScan (Dade Behring, Sacramento, Estados Unidos) y Vitek (Biomérieux, Lyon, Francia). Los sistemas definieron bacterias resistentes, como las bacterias que presentaron una concentración inhibitoria mínima (CIM) mayor a la establecida como punto de corte para el microorganismo y el antibiótico a evaluar, propuesto por el Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos para el año 2009.

Solo se evaluó la información de resistencia de los marcadores que ya están establecidos en los diferentes sistemas de vigilancia del país. En la tabla 3 se presentan los puntos de corte dados por el CLSI para los microorganismos según el antibiótico y el método utilizado para prueba de susceptibilidad [85].

Tabla 3 Puntos de corte (CLSI – 2009) para vigilar marcadores de resistencia

	Difusión en Agar			CIM	
	Halo de inhibición (mm)			µg/mL	
	R	I	S	R	S
<i>Staphylococcus aureus</i> a oxacilina.	≤ 10	11 – 12	≥ 13	≥ 4	≤ 2
<i>Enterococcus faecium</i> a vancomicina.	≤ 14	15 – 16	≥ 17	≥ 32	≤ 4
<i>Escherichia coli</i> a ciprofloxacina.	≤ 15	16 – 20	≥ 21	≥ 4	≤ 1
<i>Escherichia coli</i> a ceftazidima.	≤ 14	15 – 17	≥ 18	≥ 32	≤ 8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> a ciprofloxacina.	≤ 15	16 – 20	≥ 21	≥ 4	≤ 1

<i>Klebsiella pneumoniae</i> a ceftazidima.	≤ 14	15 – 17	≥ 18	≥ 32	≤ 8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> a imipenem.	≤ 13	14 – 15	≥ 16	≥ 16	≤ 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> a ceftazidima.	≤ 14	15 – 17	≥ 18	≥ 32	≤ 8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> a ciprofloxacina.	≤ 15	16 – 20	≥ 21	≥ 4	≤ 1
<i>Acinetobacter baumannii</i> a imipenem.	≤ 13	14 – 15	≥ 16	≥ 16	≤ 4

CIM: Concentración Inhibitoria Mínima R: Resistente I: Intermedio S: Sensible

3.3.2 Consumo de antibióticos

El consumo de antibióticos fue medido a través de la Dosis Diaria Definida de cada antibiótico a vigilar por 100 días cama.

Dosis Diaria Definida (DDD): es la dosis de mantenimiento promedio supuesta para un día utilizado en su indicación principal en un adulto, según los criterios vigentes del Centro Colaborador para Metodología Estadística de Drogas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [86].

Antibióticos. Se siguieron los antibióticos intravenosos que han sido reportados como inductores y/o selectores de resistencia bacteriana y que fueron utilizados en Colombia durante el período de observación. Los antibióticos vigilados fueron definidos por un grupo de expertos en microbiología e infectología clínica. En la tabla 4 se encuentran los antibióticos que se vigilaron, con su DDD definida por la Organización Mundial de la Salud.

El consumo de antibióticos fue estandarizado en Dosis Diarias Definidas x 100 días cama (DDD x 100 d-c). Para el cálculo de la misma se aplicó la siguiente fórmula:

$$\frac{DDD \times 100 \text{ d-c}}{40} \times \frac{\text{No. de DDD de AB en el período}}{100}$$

No. de días cama en el período

El *número de días cama*, fue el total de días de camas ocupadas durante el período, que se calculó según la siguiente fórmula:

No. de días cama = *No. de camas de la Institución* x *el número de días del período* x *Índice de ocupación*

El *Índice de Ocupación de Camas* correspondió a la proporción de camas que estuvieron ocupadas durante cada período de observación.

Tabla 4 Antibióticos a vigilar con DDD definida por OMS

Código ATC	Nombre Antibiótico	DDD (OMS)	Unidad
J01XA01	Vancomicina	2	Gramos
J01DH51	Imipenem - Cilastatina	2	Gramos
J01DH02	Meropenem	2	Gramos
J01DD02	Ceftazidima	4	Gramos
J01DD04	Ceftriaxona	2	Gramos
J01MA02	Ciprofloxacina	0.5	Gramos
J01CR01	Ampicilina sulbactam	2	Gramos
J01FF01	Clindamicina	1.8	Gramos
J01DE01	Cefepime	2	Gramos
J01GB07	Amikacina	0.35	Gramos
J01CR05	Piperacilina tazobactam	14	Gramos

3.3.3 Tiempo

El tiempo considerado para el análisis de series estuvo comprendido entre enero del año 2001 y diciembre del año 2008. La unidad de análisis temporal fue un mes calendario.

3.4 Procedimientos y fuentes de información

Los procedimientos del proyecto estuvieron encaminados al cumplimiento de los objetivos. Estos se dividieron en dos fases:

- Recolección de información general.
- Recolección de información específica.

3.4.1 Recolección de información general

Este proceso se realizó con el fin de obtener la información de las variables principales, consumo de antibióticos y resistencia bacteriana.

3.4.1.1 Información de resistencia bacteriana

Se realizó la recolección de la información de resistencia bacteriana de los laboratorios de microbiología de las instituciones participantes en el proyecto, a partir de la información almacenada en los sistemas automatizados de cada laboratorio. Estas bases fueron convertidas al programa Whonet 5.5 mediante BacLink 2.0. En este programa se almacenó y analizó la información de resistencia bacteriana.

3.4.1.2 Consumo de antibióticos

La información del número de camas y del índice de ocupación de camas fue obtenida de la oficina de estadística de cada institución. La información de la cantidad de antibióticos consumidos en gramos, fue obtenida de los archivos de la farmacia institucional. Solo se solicitó la información de los antibióticos previamente mencionados.

Toda la información de las bases de datos, tanto de resistencia bacteriana como de consumo de antibióticos, fue recolectada en campo en las instituciones y fue llevada a un centro de acopio en la Universidad Nacional de Colombia.

3.4.2 Recolección de información específica

Para cumplir con los objetivos específicos 7 y 8, se desarrollaron dos actividades adicionales a la recolección de información general.

3.4.2.1 Medición de consumo de medidas intermedias del lavado de manos

Entre las instituciones participantes se exploró la posibilidad de obtener la información de consumo (en litros por mes) de alcohol glicerinado y jabón utilizado en la asepsia de manos del personal de salud, pacientes y visitantes. Esta información debía ser suministrada para el mismo período en que fue recolectada la información de resistencia y consumo de antibióticos. La información fue obtenida completamente para una institución de Bogotá, de los archivos de farmacia. Este consumo fue estandarizado por 100 d-c.

3.4.2.2 Evaluación de intervenciones

En mayo del año 2009, se realizó una encuesta a todas las instituciones participantes, acerca de intervenciones que pudieran afectar tanto el consumo

de antibióticos como la resistencia bacteriana (Ver Anexo 1). Debido al sesgo de memoria propio de estos estudios retrospectivos, se escogieron las instituciones que tuvieran mejor caracterizada y documentada la intervención, así como las que describieran detalladamente el tipo de intervención usada y el momento exacto (mes y año) en que inició y finalizó dicha intervención. Solo una institución de Bogotá documentó claramente un programa de uso prudente de antibióticos en el tiempo de observación.

3.5 Análisis de Información

El análisis de la información estuvo dividido en las siguientes fases:

- i. Análisis descriptivo (Objetivos 1 y 2).
 - a. Resistencia bacteriana.
 - b. Consumo de antibióticos.
- ii. Análisis de series de tiempo univariado (ARIMA) (Objetivos 3 y 4)
- iii. Evaluación de la relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana.
 - a. Análisis de la relación de las series usando función de transferencia (Objetivos 5 y 6)
 - b. Análisis multivariantes de series a través de función de transferencia (Objetivo 7)
 - c. Análisis de intervención (series de tiempo interrumpidas) (Objetivo 8).

3.5.1 Análisis descriptivo

Para el análisis de información de resistencia bacteriana se utilizó el programa Whonet 5.5 de la OMS y se incluyó solamente un aislamiento del mismo microorganismo (marcador de resistencia) por paciente – solo el primer

aislamiento, según recomendaciones internacionales [87]. Se utilizó la opción de análisis *Porcentajes de RIS (Resistente, Intermedio, Sensible)* del programa Whonet. Se analizó la proporción de gérmenes resistentes por marcador y por perfil de resistencia en total para los 6 años y discriminado para cada año y para cada hospital. Se presentó la información de los perfiles de resistencia en histogramas. Se evaluó la variabilidad entre los resultados de las instituciones, mediante el cálculo de medianas y rangos intercuartílicos de los marcadores de resistencia. (Con lo que se cumplió el objetivo 1).

La información de consumo de antibióticos fue almacenada en Excel. Se transformaron los gramos en DDD x 100 d-c para cada antibiótico en total para los 6 años y discriminado para cada año y para cada hospital. Se evaluó la variabilidad entre los resultados de las instituciones, mediante el cálculo de medianas y rangos intercuartílicos de los consumos de todos los antibióticos (Con lo que se cumplió el objetivo 2)

3.5.2 Análisis de series de tiempo univariado (ARIMA)

Se realizó una serie de tiempo para el porcentaje de resistencia de cada marcador (Con lo que se cumplió el objetivo 3) y una serie de tiempo para el consumo de cada antibiótico (DDD x 100 d-c) (Con lo que se cumplió el objetivo 4). Cada una de las series presentaba en total 96 períodos (8 años).

En total se realizaron 8 series univariadas de marcadores de resistencia bacteriana y 10 series univariadas de consumos de antibióticos.

Para la realización de cada una de las series de tiempo, se siguieron los siguientes pasos:

1. Inspección visual de la serie. Determinó la necesidad de diferenciación o transformación para lograr estacionariedad.
 - a. Diferenciación de las series: Obtención de serie sin tendencia. (Serie con promedio constante a través del tiempo).

- b. Se analizó la variabilidad de la serie para determinar si era constante a través del tiempo o si se requería de transformaciones para estabilizar la varianza.
2. Evaluación de las funciones de autocorrelación simple, parcial e inversa.
3. Identificación del modelo que mejor representara el fenómeno en cuestión (resistencia bacteriana y consumo de antibióticos). Para esto se consideraron los siguientes componentes:
 - ❖ AR: componente autorregresivo: Influencia de los valores tomados por la variable en el pasado reciente, sobre el valor de la variable en el momento considerado.
 - ❖ MA: Promedios móviles: influencia del componente aleatorio de los valores tomados por la variable en el pasado reciente, sobre el valor de la variable en el momento considerado.
4. Estimación del modelo: se estimaron los parámetros por mínimos cuadrados o máxima verosimilitud.
5. Selección y diagnóstico del modelo: para esto se cumplieron los siguientes procedimientos:
 - ❖ Selección de parámetros con significación estadística.
 - ❖ Evaluación de los residuos como ruido blanco.
 - ❖ Criterio de parsimonia.
 - ❖ Criterio AIC y bayesiano.

Para la realización de estos análisis se utilizó el módulo de series de tiempo del programa Statgraphics Centurion XV.

3.5.3 Evaluación de la relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana

Para la evaluación de la relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana se utilizó básicamente el análisis de función de transferencia. Los

modelos con función de transferencia, son modelos de series de tiempo que permiten evaluar la relación de una serie con otras, de manera similar a la regresión. Es decir, estos modelos hacen regresión con series de tiempo teniendo en cuenta la autocorrelación y correlación cruzada de las series. Esta metodología usualmente se le conoce con el nombre una regresión dinámica.

Los modelos de función de transferencia asumen que la dirección de la asociación es unidireccional, es decir que la serie dependiente se ve afectada por la o las series independientes, pero estas series independientes NO pueden estar afectadas por la serie resultado. Este fenómeno se conoce con el nombre de retroalimentación. Cuando exista retroalimentación, el análisis con modelos de función de transferencia no es un análisis indicado. Bajo esta premisa, las series de resistencia pueden estar afectadas por las series de consumo, pero los consumos no pueden estar afectados por las series de resistencia, de ser así este tipo de análisis no puede ser conducido.

Para la realización del análisis de función de transferencia se siguieron los siguientes pasos, propuestos por DeLurgio [88]:

1. Búsqueda de estacionariedad en la serie independiente y dependiente.
2. Ajuste de modelo ARIMA para serie dependiente (punto de referencia).
3. Preblanqueo de la serie independiente.
4. Residuos de serie independiente como α_t .
5. Serie dependiente tratada con el mismo modelo que α_t . generación de β_t .
6. Función de correlación cruzada entre α_{t-k} y β_t .
7. Evaluación de la ausencia de retroalimentación.
8. Identificación de función de transferencia (s, r, b).
9. Estimación de función de transferencia.
10. Evaluación de significancia de coeficientes y redundancia.
11. Evaluación de independencia de función de correlación cruzada entre α_{t-k} y e_t .

12. Identificación de modelo ARMA (p,q) para ruido, a través de función de autocorrelación simple y parcial.
13. Estimación de modelo de función de transferencia y ARMA de ruido (r, s, b, p, q, P, Q).
14. Evaluación de significancia de coeficientes y redundancia.
15. Evaluación de estabilidad, estacionariedad e invertibilidad.
16. Evaluación de residuos del modelo como ruido blanco.
17. Evaluación de independencia de función de correlación cruzada entre α_{t-k} y e_t

3.5.3.1 Análisis de la relación de las series usando función de transferencia

Para el análisis de función de transferencia se utilizó la información individual de cada institución y los modelos fueron generados independientemente. La serie de resistencia fue estandarizada como número de bacterias resistentes x 100 d-c. Si se realizaran todas las posibles relaciones directas entre el consumo y la resistencia en las instituciones participantes, se requeriría de la realización de 100 modelos de función de transferencia, sin contar con las relaciones indirectas, lo que aumentaría a 500 posibles modelos. Por tal razón el análisis se realizó con el objetivo de evaluar la relación existente entre el consumo de un antibiótico y la resistencia a ese antibiótico en bacterias que son blanco terapéutico del mismo (relación directa) y la relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia a otra familia de antibióticos (relación indirecta).

Para el primer caso (evaluación de la relación directa) se escogieron las relaciones entre el antibiótico que presentara el mayor cambio relativo en el período de observación y su efecto sobre la resistencia en bacterias que son blanco terapéutico de este y el perfil de resistencia que presentara el mayor cambio en todas las instituciones relacionado con el consumo del antibiótico correspondiente. Debido a las restricciones impuestas por el análisis y a la dificultad de realizarlos cuando existen bastantes ceros, si una serie (de resistencia o de consumo), en una institución presentaba más de 15% de los períodos como cero, esta institución se excluía del análisis. (Con lo que se cumplió el objetivo 5).

Para el segundo caso, se evaluó una relación ampliamente descrita en la literatura, la relación entre el consumo de ciprofloxacina y la presencia de SAMR [35-37], con la que se determinaría la relación indirecta entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana. (Con lo que se cumplió el objetivo 6).

3.5.3.2 Análisis multivariable de series a través de función de transferencia

Con la información de la serie de consumo de alcohol glicerinado y jabón de una institución, se realizó un modelo multivariable de series de tiempo en el que se incluía el consumo de diferentes antibióticos y el del alcohol glicerinado y jabón como indicador indirecto de la higiene de manos, todos en función de la resistencia de *E coli* a cefalosporinas de 3ra generación. Para el análisis se utilizaron los pasos descritos para el análisis de función de transferencia de dos series, con la diferencia de que primero se estimaba la función de transferencia entre cada una de las variables independientes (consumo de antibióticos y consumo de alcohol glicerinado y jabón) y la variable dependiente (resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de 3ra generación), por último se estimaba un único modelo, con el diagnóstico correspondiente. (Con lo que se cumplió el objetivo 7).

3.5.3.3 Análisis de intervención (series de tiempo interrumpidas)

Teniendo en cuenta que uno de los hospitales del estudio aportó datos consistentes y confiables sobre la aplicación de un programa para el control de la resistencia bacteriana, se efectuó un análisis de intervención para series de tiempo, utilizando dicha información. Para tal efecto la variable exógena (serie intervención), se modeló como un escalón y se evaluó su impacto tanto en las series de consumo de antibióticos como en las series de los marcadores de resistencia. (Con lo que se cumplió el objetivo 8).

Para la realización de estos análisis se utilizó el módulo de series de tiempo del programa SAS, versión 9.0 para Windows.

3.6 Consideraciones Éticas

No se efectuó ningún procedimiento invasivo para los propósitos de este estudio. El tratamiento individual en cada caso no estuvo influenciado por el curso de esta investigación. Se considera por lo tanto una investigación SIN RIESGO para los pacientes según el Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud y respeta íntegramente las disposiciones del artículo 8 de la misma.

El proyecto contó con el aval institucional de todas las entidades participantes y con carta del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Se garantizó la confidencialidad de la información encontrada. Las bases de datos fueron custodiadas en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

También se garantizó que los investigadores poseían la competencia técnica requerida para este estudio y que se dispusieron de las herramientas necesarias para el cuidado y utilización de los datos de investigación.

4. RESULTADOS

En total se obtuvo información de las 10 instituciones desde los años 2001 a 2008. La información de resistencia y consumo de antibióticos no pudo ser recolectada para todos los períodos en todas las instituciones, aunque en concordancia con los criterios de inclusión y exclusión, todas las instituciones cumplieron con la cantidad de información requerida para el modelamiento de series de tiempo. La ausencia de información fue solo de 14%, debido principalmente a pérdida de registros o fallas temporales en sistemas de información.

A continuación se presenta el análisis descriptivo de la información tanto para resistencia bacteriana como para consumo de antibióticos.

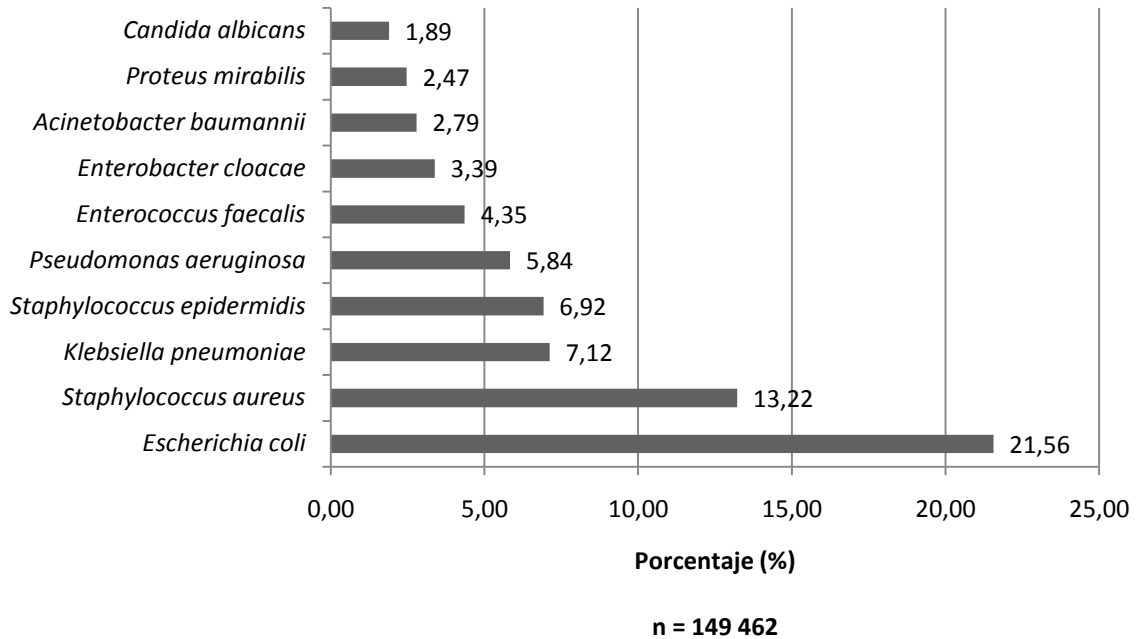
4.1 ANALISIS DESCRIPTIVOS

La información descriptiva de perfiles de resistencia y consumo de antibiótico fue analizada tanto de forma global como de forma individual. La información será presentada de forma global para evitar complejidad en el texto. Cuando se analiza la información individual, esta no presenta mucha variabilidad entre las instituciones.

4.1.1 Resistencia bacteriana

En total se obtuvo información de 149426 aislamientos bacterianos provenientes de los sistemas automatizados de las 10 instituciones participantes. Los primeros 5 lugares de frecuencia fueron ocupados por *E. coli* (21,56%), *S. aureus* (13,22%), *K. pneumoniae* (7,12%), *S. epidermidis* (6,92%) y *P. aeruginosa* (5,84%). Figura 2.

Figura 2 Frecuencia de principales aislamientos bacterianos obtenidos de 10 instituciones colombianas. 2001 – 2008.

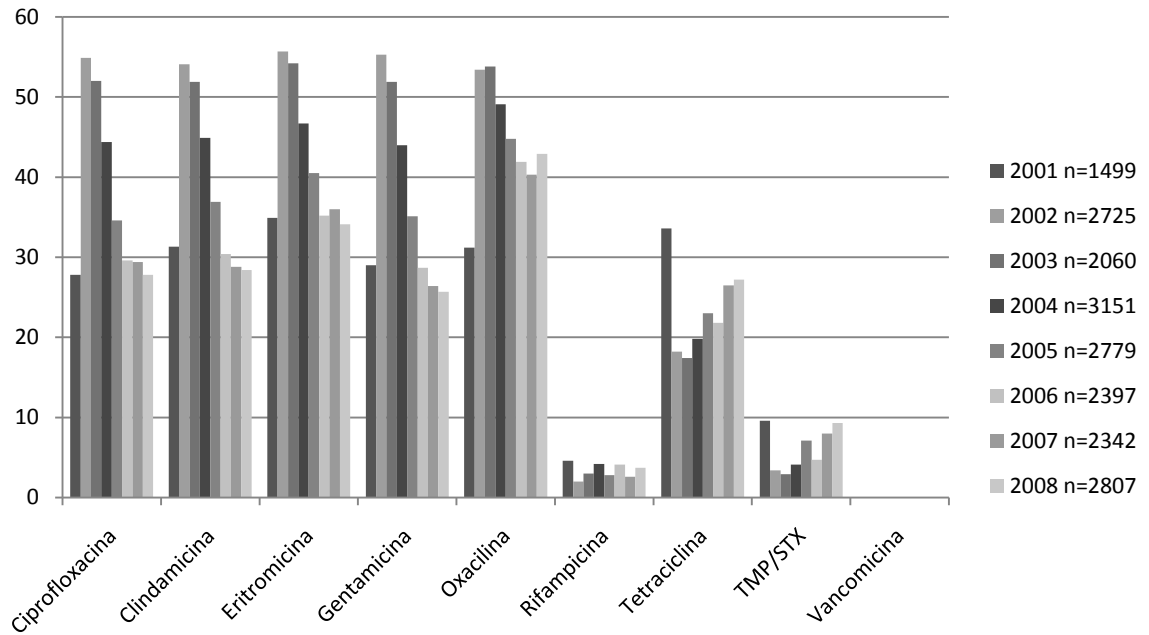


Los aislamientos obtenidos fueron aislados de muestras clínicas tomadas de orina (29,23%), sangre (22,88%), secreciones no especificadas (15,32%), secreciones respiratorias (6,83%), líquido de diálisis (3,46%), catéter (2%) y heces (2%) principalmente.

4.1.1.1 Perfiles de resistencia

Para *S. aureus* se observó un aumento en el número de microorganismos aislados a través del tiempo. Se observó una disminución en el porcentaje de resistencia a ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, gentamicina y oxacilina, en contraste, con tetraciclina y trimetoprim sulfametoxazol, que reportan un aumento para los últimos dos años de observación. Figura 3.

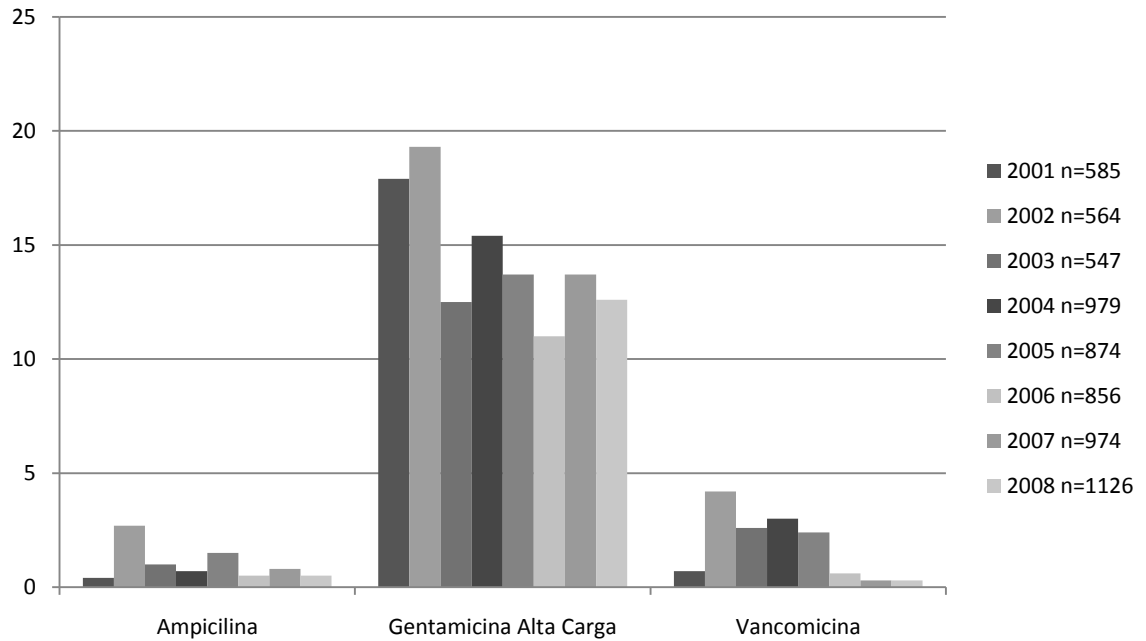
Figura 3 Perfil de resistencia para *S. aureus* en hospitales colombianos 2001-2008



TMP/STX: Trimetoprim sulfametoxazol

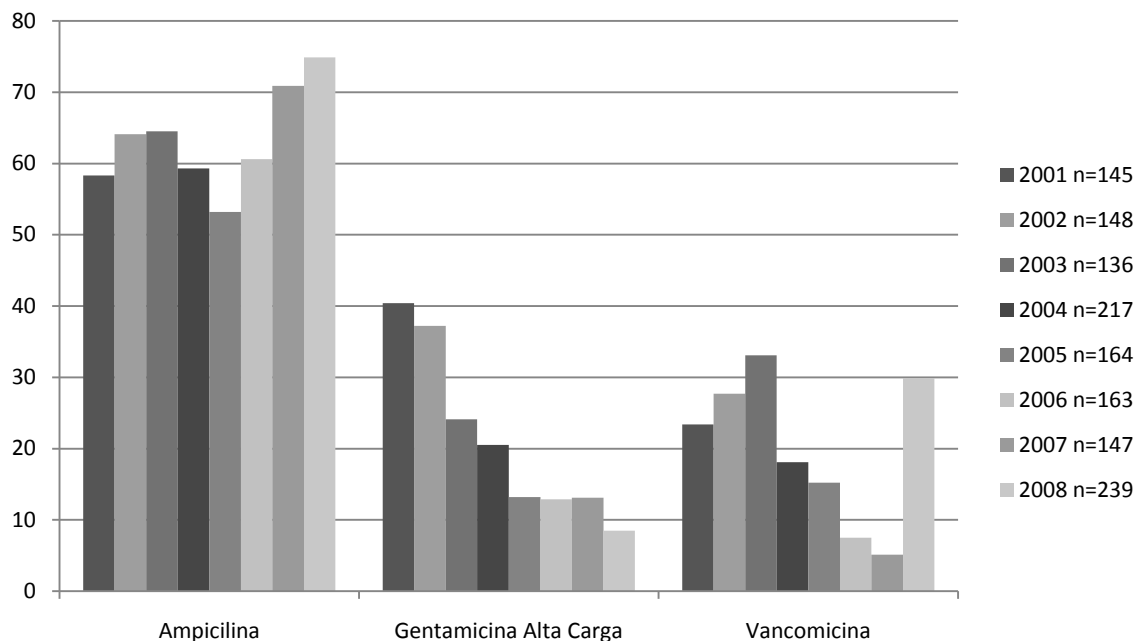
Para *Enterococcus faecalis* se observa un aumento en el número de aislamientos en el periodo de observación. El perfil de susceptibilidad muestra una disminución en el porcentaje de resistencia a gentamicina de alta carga, vancomicina y ampicilina. Figura 4.

Figura 4 Perfil de resistencia para *E. faecalis* en hospitales colombianos. 2001-2008



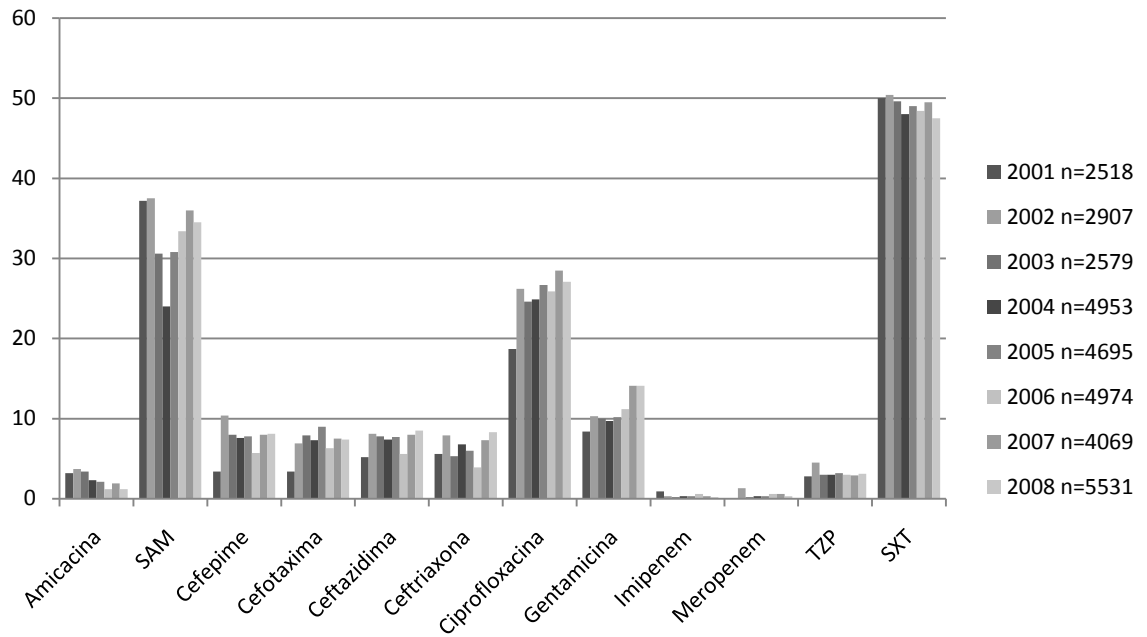
El número de aislamientos para *Enterococcus faecium* ha sido constante a través del tiempo. El porcentaje de resistencia a ampicilina reporta un aumento en los últimos 4 años de observación, a diferencia de gentamicina de alta carga, en la que el porcentaje ha disminuido. Para vancomicina se observa un cambio en la tendencia en el último periodo, evidenciándose un aumento, hasta 30% en el porcentaje de resistencia para 2008. Figura 5.

Figura 5 Perfil de resistencia para *E. faecium* en hospitales colombianos 2001-2008



Para *Escherichia coli* se observa un aumento en el número de microorganismos aislados entre 2001 y 2008. El porcentaje de resistencia muestra un aumento a ciprofloxacina, ampicilina sulbactam (SAM) y gentamicina a través de todos los años de observación. En los últimos tres periodos se observa un aumento en la resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Para amikacina se observa una leve disminución del porcentaje de resistencia, mientras que para trimetoprim sulfametoxazol (SXT) se mantiene un porcentaje de resistencia cercano a 50%. Figura 6.

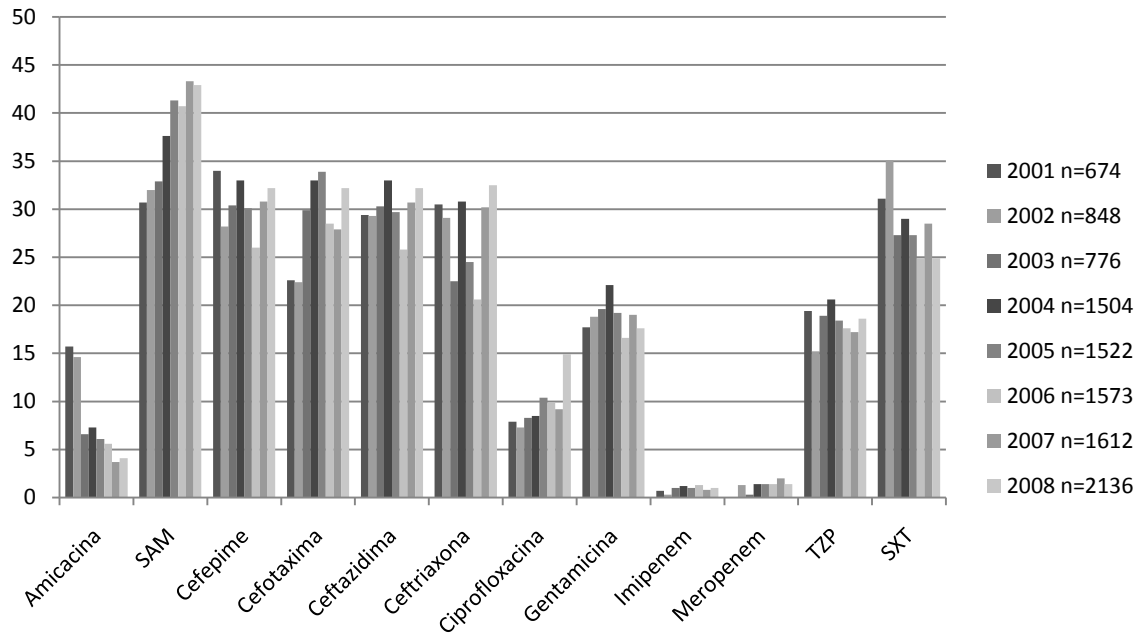
Figura 6 Perfil de resistencia para *E. coli* en hospitales colombianos 2001-2008



SAM: Ampicilina sulbactam TZP: Piperacilina tazobactam SXT: Trimetoprim sulfametoxazol

Para *Klebsiella pneumoniae* se observa un aumento en el número de microorganismos aislados a través del tiempo. El porcentaje de resistencia a ampicilina sulbactam, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y ciprofloxacina aumentan constantemente. Se observa una disminución de la resistencia a amikacina. Para gentamicina y trimetoprim sulfametoxazol se muestra una disminución en los tres últimos periodos de observación. Figura 7.

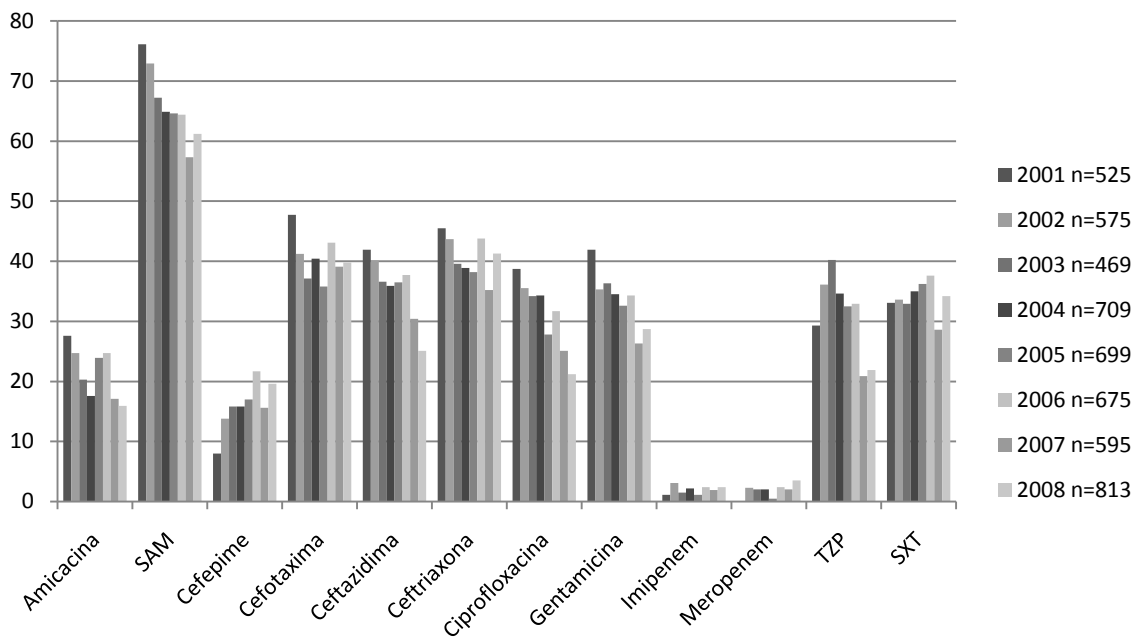
Figura 7 Perfil de resistencia para *K. pneumoniae* en hospitales colombianos 2001-2008



SAM: Ampicilina sulbactam TZP: Piperacilina tazobactam SXT: Trimetoprim sulfametoxazol

Para *Enterobacter cloacae* se evidencia un aumento en el número de microorganismos aislados en el tiempo. La resistencia a amikacina, ampicilina sulbactam (SAM), cefalosporinas de tercera y cuarta generación, ciprofloxacina, gentamicina y piperacilina tazobactam (TZP) disminuyó a través del tiempo. Se observa un aumento en la resistencia a cefepime. Para carbapenémicos se observa un aumento en los últimos dos años de estudio. Figura 8.

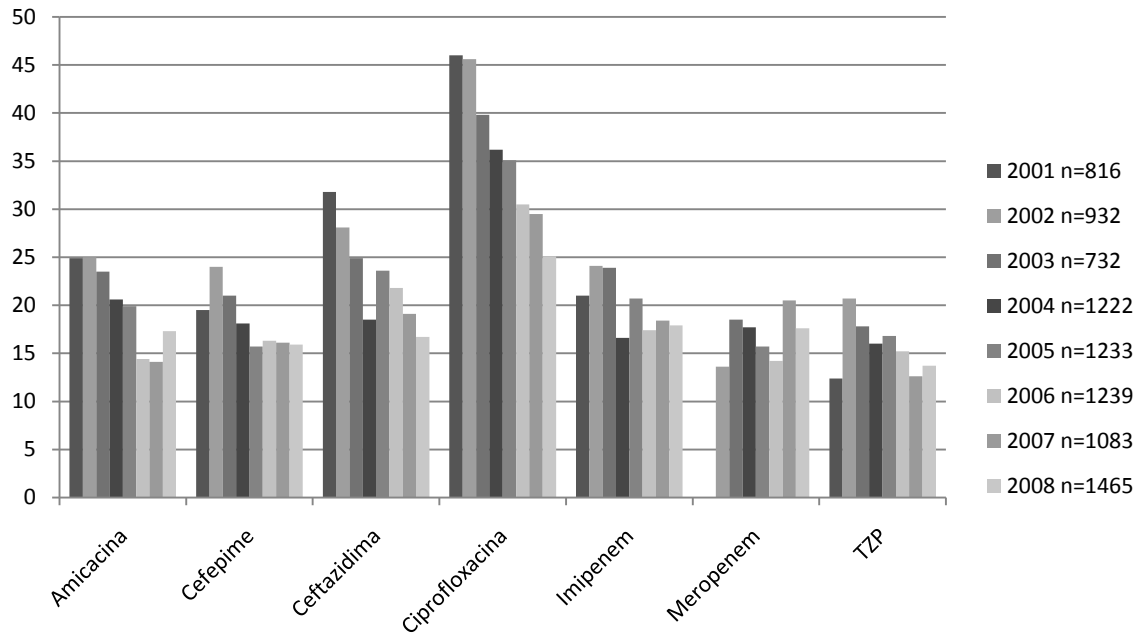
Figura 8 Perfil de resistencia para *E. cloacae* en hospitales colombianos 2001-2008



SAM: Ampicilina sulbactam TZP: Piperacilina tazobactam SXT: Trimetoprim sulfametoxazol

El número de microorganismos de *Pseudomonas aeruginosa* aumentó a través de los años de observación del estudio. El porcentaje de resistencia disminuyó para cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina y carbapenémicos. Para amikacina y piperacilina tazobactam (TZP) se observa un aumento en el último año, contrario a lo observado en los periodos anteriores. Figura 9.

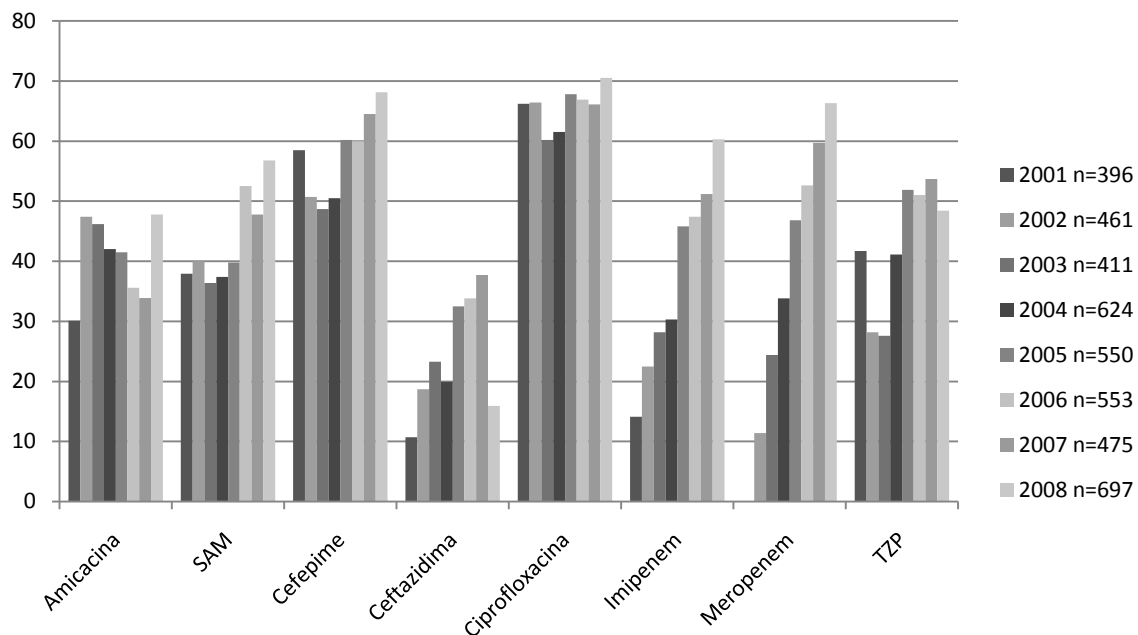
Figura 9 Perfil de resistencia para *P. aeruginosa* en hospitales colombianos 2001-2008



TZP: Piperacilina tazobactam

Por último para *Acinetobacter baumannii* se observa un aumento en el número de microorganismos aislados por año en el período de estudio. En cuanto al perfil de susceptibilidad se observa un aumento en el porcentaje de resistencia a ampicilina sulbactam (SAM), cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina, imipenem y meropenem. Para amikacina se evidencia un aumento en el último periodo contrario a la tendencia de los periodos anteriores. Figura 10.

Figura 10 Perfil de resistencia para *A. baumannii* en hospitales colombianos 2001-2008



SAM: Ampicilina sulbactam TZP: Piperacilina tazobactam

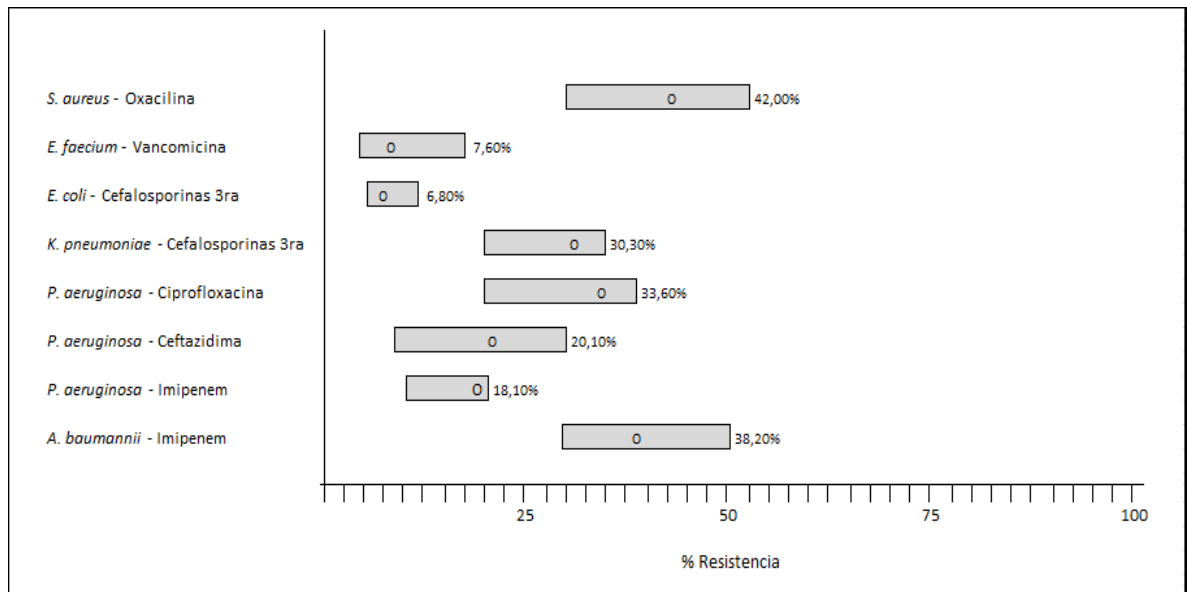
4.1.1.2 Variabilidad de marcadores de resistencia entre las instituciones

A continuación se presenta la variabilidad de los marcadores de resistencia en las 10 instituciones participantes en el estudio.

El porcentaje de resistencia de *S. aureus* a oxacilina entre las instituciones tuvo una mediana de 42,0% con un rango intercuartílico (IQ) entre 30,0% y 52,2%; la distribución de los porcentajes de resistencia presentaba un sesgo hacia la izquierda. Para *E. faecium* resistente a vancomicina la dispersión fue menor (rango IQ [4,6-17,1%]). En *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftazidima ó ceftriaxona) la dispersión entre instituciones es reducida (rango IQ [6,1-11,8%]). La resistencia de *K. pneumoniae* a cefalosporinas de tercera generación muestra una amplia dispersión entre las instituciones (rango IQ [20,2-35,2%]), con una distribución

sesgada a la izquierda. Para *P. aeruginosa* se presenta una distribución sesgada a la izquierda para los porcentajes de resistencia a ciprofloxacina (mediana 33,6% rango IQ [20,2-38,4%]), para ceftazidima es homogénea la distribución con una mediana de 20,1% (rango IQ [9,0-29,7%]) y para imipenem la variabilidad entre las instituciones es mínima (mediana 18,1%; rango IQ [11,8-21,1%]). En *A. baumannii*, el porcentaje de resistencia a imipenem presentó una amplia variabilidad entre las instituciones con mediana de 38,2% (rango IQ [29,1-51,5%]). Figura 11.

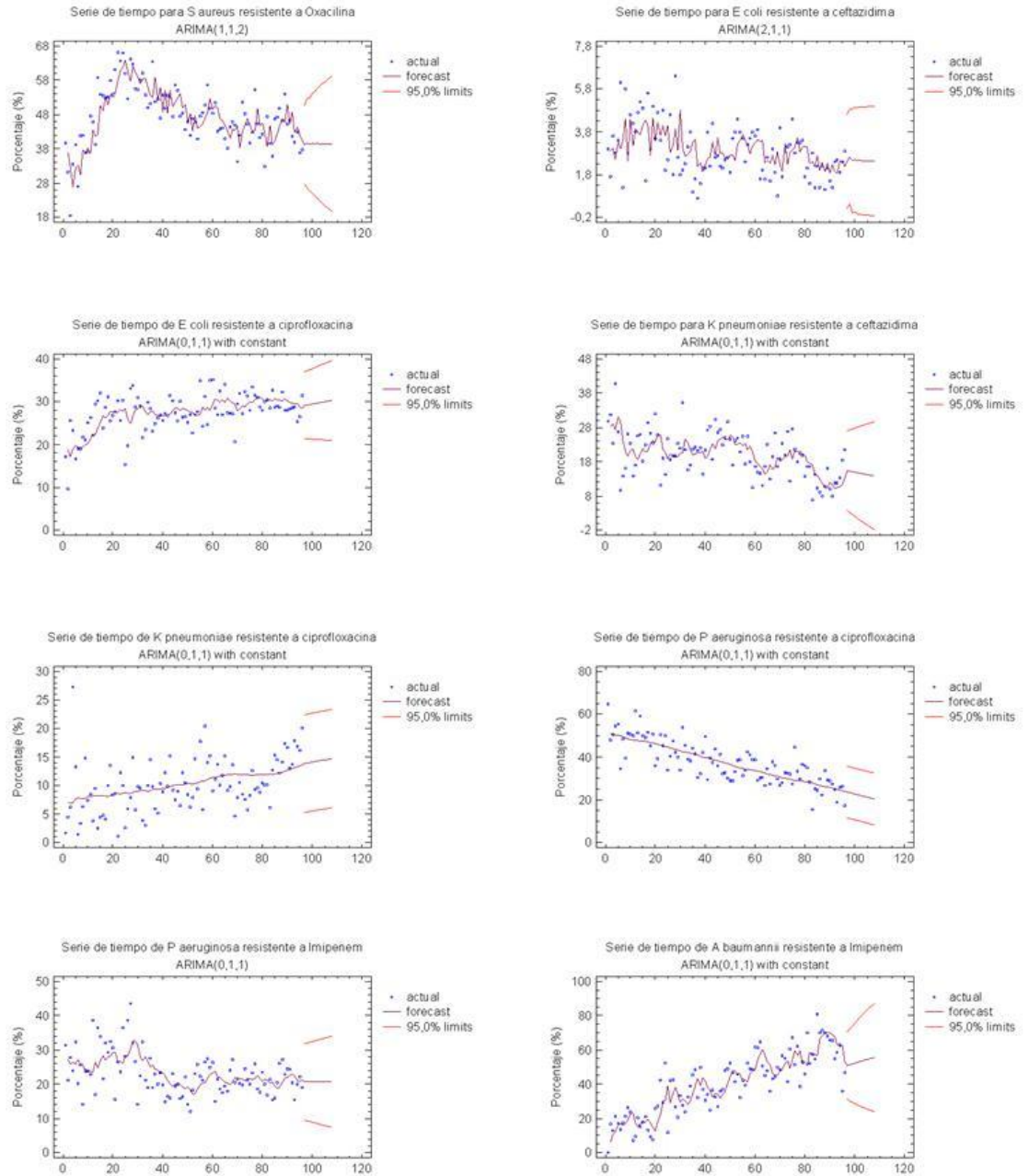
Figura 11 Variabilidad de marcadores de resistencia en hospitales colombianos 2001-2008



4.1.1.3 Series univariadas de marcadores de resistencia

Todos los marcadores de resistencia fueron objeto de análisis univariado de series de tiempo como es descrito en la metodología. Se observa que existió una disminución para *S. aureus* resistente a oxacilina, *E. coli* y *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de 3ra generación y *P. aeruginosa* resistente a ciprofloxacina. Por el contrario, se observó un aumento en los porcentajes de resistencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* a quinolonas y *A. baumannii* a imipenem, el cual presentó el aumento más marcado. La resistencia de *P. aeruginosa* a imipenem permaneció constante. Figura 12.

Figura 12 Series de tiempo de marcadores de resistencia de hospitales colombianos. 2001 – 2008



4.1.2 Consumo de antibióticos

En relación con el consumo de antibióticos, en total fueron consumidas 53309 DDD x 100 d-c de todos los antibióticos evaluados en las 10 instituciones durante los años de vigilancia. Se observa que la familia de antibióticos que más se consumió fueron los beta-lactámicos con inhibidores de betalactamasa, representados principalmente por ampicilina/sulbactam. Oxacilina fue el segundo antibiótico de mayor uso, seguido de ciprofloxacina, clindamicina y ceftriaxona. (Tabla 5).

Tabla 5 Frecuencia de consumo de antibióticos parenterales por instituciones colombianas. 2001 – 2008.

Código ATC	Nombre de antibiótico	DDD x 100 d-c	
	Cefalosporinas		6 769,26
J01DD02	Ceftazidima (CAZ)	120,38	
J01DD04	Ceftriaxona (CRO)	4 287,73	
J01DE01	Cefepime (FEP)	2 361,16	
	Carbapenémicos		2 503,54
J01DH51	Imipenem (IMP)	730,73	
J01DH02	Meropenem (MEM)	1 772,81	
	Beta lactamicos anti estafilococicos		9 229,53
J01CF04	Oxacilina (OXA)	9 229,53	
	Beta lactámicos + inhibidor de beta lactamasa		18 956,53
J01CR01	Ampicilina / Sulbactam (SAM)	17 373,96	
J01CR05	Piperacilina / Tazobactam (TZP)	1 582,57	
	Quinolonas		5 642,23
J01MA02	Ciprofloxacina (CIP)	5 642,23	
	Aminoglicósidos		3 194,02
J01GB07	Amikacina (AMK)	3 194,02	

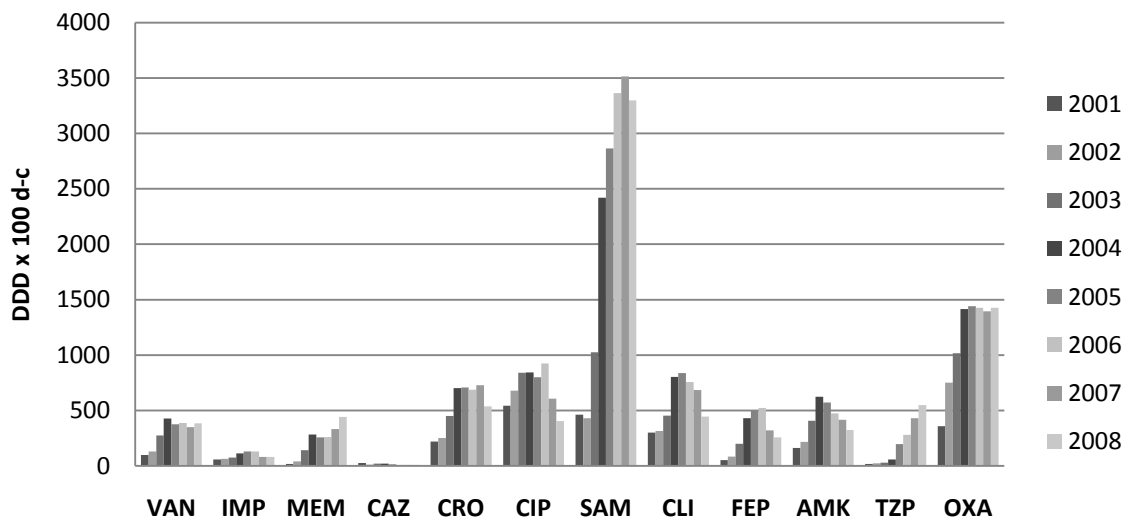
	Linconsámidas		4 589,04
J01FF01	Clindamicina (CLI)	4 589,04	
	Glicopéptidos		2424,884
J01XA01	Vancomicina (VAN)	2424,884	

DDD x 100 d-c: Dosis Diaria Definida por 100 días cama

4.1.2.1 Perfiles de consumo de antibióticos

Cuando se presenta el consumo de los diferentes antibióticos por año, se observa que el perfil de uso de estos medicamentos ha cambiado durante el período de estudio. Así en el año 2001 y 2002, ciprofloxacina era el antibiótico más usado, terminando para el año 2008 como uno de los antibióticos de menor uso entre este grupo. Por el contrario se observa un aumento constante en el consumo de ampicilina sulbactam, piperacilina tazobactam, oxacilina y meropenem. (Figura 13).

Figura 13 Tendencia en el consumo de antibióticos en hospitales colombianos. 2001 - 2008



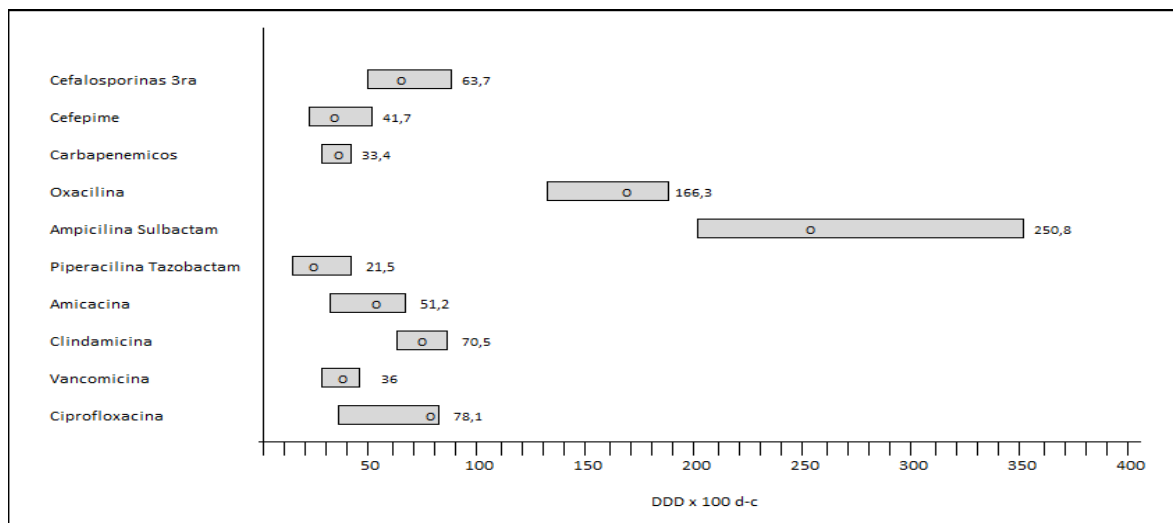
VAN: Vancomicina IMP: Imipenem MEM: Meropenem CAZ: Cefotaxima. CRO: Ceftriaxona CIP: Ciprofloxacina

SAM: Ampicilina sulbactam CLI: Clindamicina FEP: Cefepime AMK: Amikacina TZP: Piperacilina tazobactam OXA: Oxacilina

4.1.2.2 Variabilidad de consumo de antibióticos entre las instituciones

Para el consumo de antibióticos se promediaron anualmente las DDD x 100 d-c en cada institución y se analizó la variabilidad entre ellas. Figura 14. El consumo de cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima y ceftriaxona) muestra una amplia dispersión entre las instituciones (mediana 63,7 DDD x 100 d-c con rango IQ [50,5-88,2 DDD x 100 d-c]), con un menor consumo de cefepime. El consumo de carbapenémicos anualmente es similar entre las instituciones (rango IQ [29,9-42,1 DDD x 100 d-c]). El consumo de oxacilina es alto en las instituciones (mediana 166,3 DDD x 100 d-c) con una distribución con sesgo a la izquierda. Ampicilina sulbactam es el antibiótico más utilizado en las instituciones (mediana 250,8 DDD x 100 d-c) y la variabilidad es amplia (rango IQ [209,5-353,0 DDD x 100 d-c]). En contraste con el consumo de piperacilina tazobactam, en el que el consumo es menor y similar en las instituciones (rango IQ [14,1-41,2 DDD x 100 d-c]). El consumo de carbapenémicos fue similar en todas las instituciones (mediana de 36,0 DDD x 100 d-c con rango IQ [29,5-46,0 DDD x 100 d-c]) media 36,0 DDD x 100 d-c.

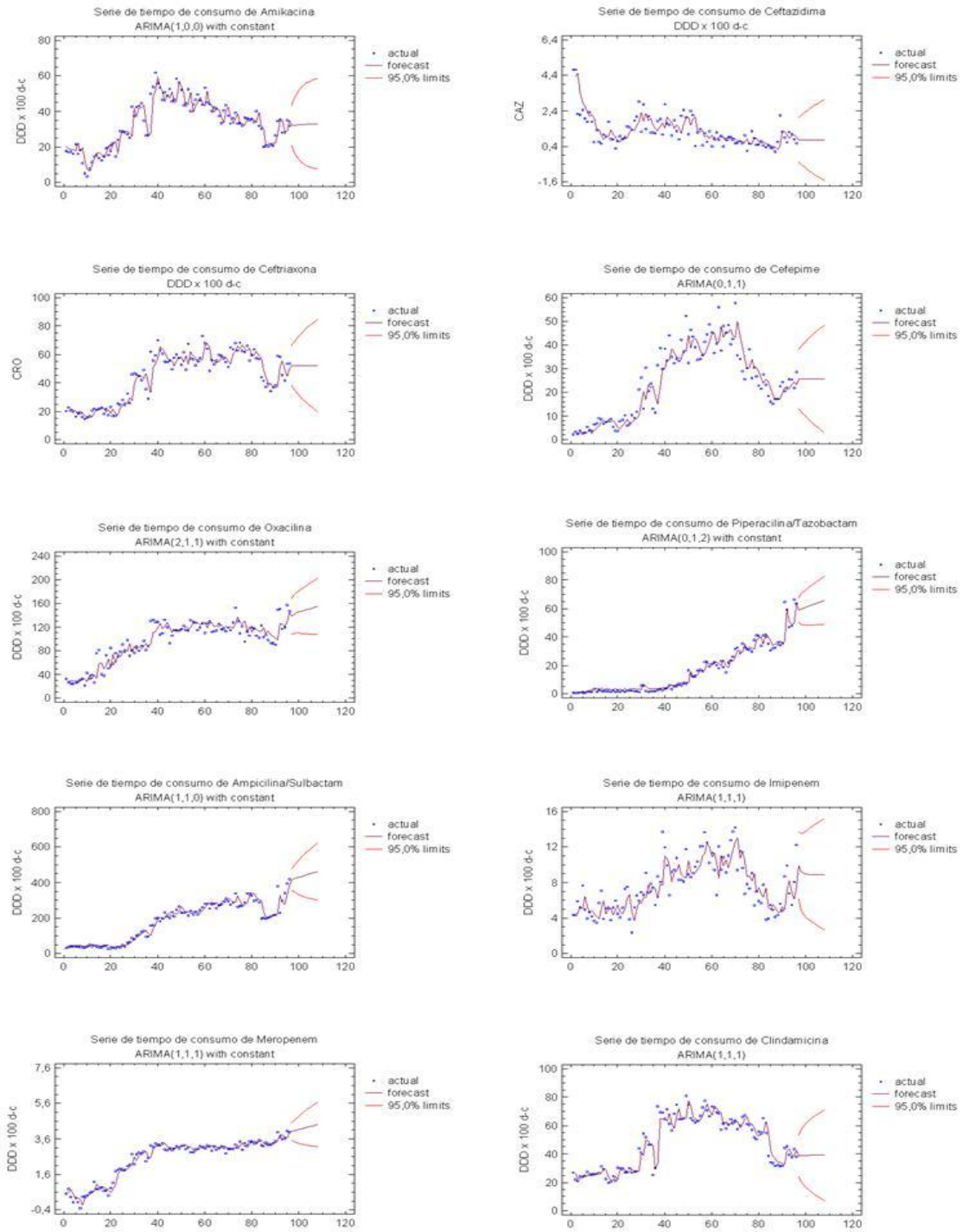
Figura 14 Variabilidad de consumo de antibióticos en hospitales colombianos. 2001-2008



4.1.2.3 Series univariadas de consumo de antibióticos

Todos los consumos de antibióticos fueron objeto de análisis univariado de series de tiempo. Se observa que las series de consumo de oxacilina, piperacilina tazobactam (la cual presentó el mayor aumento relativo), ampicilina sulbactam y meropenem, presentan un aumento constante a través del tiempo. Por el contrario amikacina y clindamicina presentaron una disminución en su uso. Cefepime, imipenem y clindamicina presentan una disminución en su consumo durante los últimos 3 años de observación. Figura 15.

Figura 15 Series de tiempo univariadas del consumo de antibióticos en hospitales colombianos. 2001 – 2008



4.2 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y LA RESISTENCIA BACTERIANA

Debido a que existen diferentes factores que podrían influenciar la resistencia bacteriana y que son particulares de cada institución, como se presentó en la metodología, la relación entre el consumo y la resistencia bacteriana fue evaluada de forma individual en cada institución. Los resultados del análisis de la relación son presentados de acuerdo a cada uno de los objetivos específicos del trabajo.

4.2.1 Consumo de antibióticos y su impacto en bacterias blanco del antibiótico

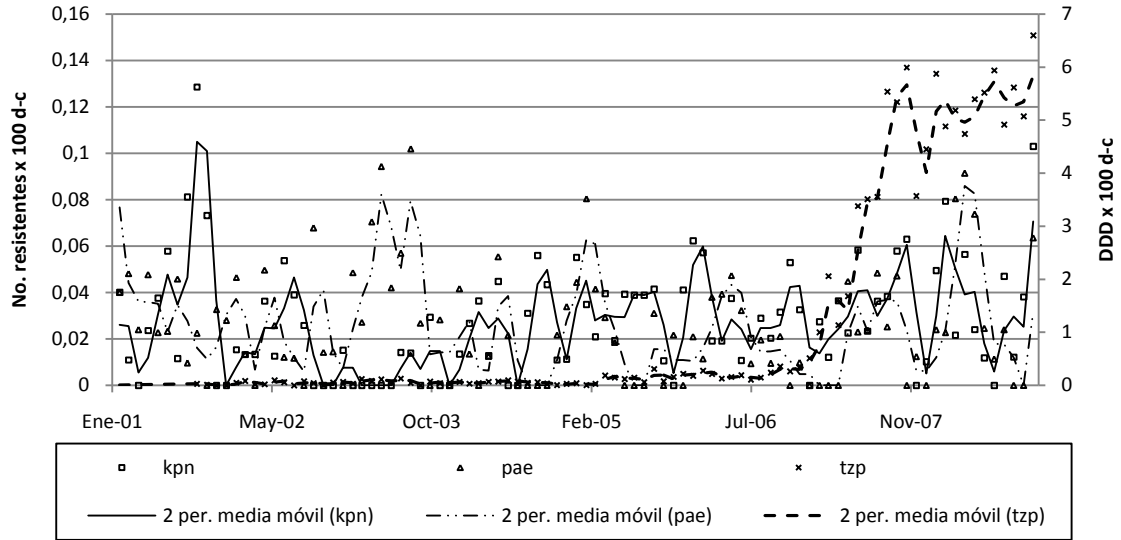
El antibiótico que presentó proporcionalmente un mayor aumento en su consumo durante el período de observación fue piperacilina tazobactam, que pasó de consumirse 0,47 DDD x 100 d-c en enero de 2001 a 63,65 DDD x 100 d-c en diciembre de 2008 en todas las instituciones participantes. (Aumento relativo de 134,5 veces). Tal como fue descrito previamente, esta fue la razón para escoger este antibiótico y evaluar el impacto de su aumento en la resistencia en dos microorganismos blancos de su acción terapéutica, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.

Por otro lado, el perfil que presentó el mayor cambio relativo fue el de la resistencia de *A. baumannii* a carbapenémicos, que pasó de 0% de resistencia a casi 80% en el año 2008. Se seleccionó la relación existente entre el consumo de imipenem y meropenem sumados, y la resistencia de *A. baumannii* a por lo menos uno de estos carbapenémicos.

Se realizaron series de tiempo del consumo de piperacilina tazobactam y la resistencia de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* a piperacilina tazobactam, para todas las instituciones. Las instituciones que presentaran series con ceros por encima de 15% o más del total de periodos observados fueron excluidas de este análisis. En la mayoría de instituciones este antibiótico no se consumía en los primeros años de observación (2001 a 2003). Teniendo en cuenta el anterior criterio de información, solo se evaluó esta relación en tres instituciones

(Hospital San Vicente de Paul – Medellín. Hospital Simón Bolívar – Bogotá y Hospital Erasmo Meoz – Cúcuta).

Figura 16 Series de consumo de piperacilina tazobactam y resistencia de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* a piperacilina tazobactam en institución 1. 2001 – 2008.



kpn: *K. pneumoniae* resistente a tzp. **pae:** *P. aeruginosa* resistente a tzp. **tzp:** consumo de piperacilina tazobactam

En la institución 1 se evaluó la relación entre el consumo de piperacilina tazobactam y la resistencia a este antibiótico de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, como se observa en la figura 16 el consumo de piperacilina tazobactam permaneció casi nulo durante los primeros 4 años de vigilancia, los porcentajes de resistencia tanto de *K. pneumoniae* como de *P. aeruginosa*, permanecieron constantes con fluctuaciones en el año. El modelo de función de transferencia para *K. pneumoniae*, muestra que existe una relación estadísticamente significativa entre el consumo de piperacilina tazobactam y la resistencia de este microorganismo en el mismo mes (Tabla 6).

En la tabla 6, se puede observar la salida del modelo de función de transferencia en donde existen tres parámetros, el primero (MU) es la constante de la serie “kpn” (*K. pneumoniae* resistente a piperacilina tazobactam), el segundo (MA) es un componente de promedios móviles de la serie “kpn” y el tercero (NUM1) es

un componente del numerador de la función de transferencia con la serie “tzp” (consumo de piperacilina tazobactam), es decir este último parámetro con una $p < 0.05$ (en este caso 0.0397) nos muestra una significación estadística de su asociación con la serie “kpn”, además de presentar un retardo de 0 meses (que se obtiene de la suma del valor de la columna *retardo* más la columna *shift*). Los otros valores presentados en la tabla muestran la constante, varianza y error estándar de la estimación, así como el criterio de información de Akaike (AIC) el criterio de información Bayesiano de Schwarz (SBC). Estos últimos nos ayudan con la selección del modelo, entre más bajo sea su valor mejor modelo será, de acuerdo a el criterio en mención.

Tabla 6 Modelo de función de transferencia del consumo de piperacilina tazobactam en función de la resistencia de *K. pneumoniae* a piperacilina tazobactam en la institución 1.

Estimación por mínimos cuadrados condicional							
Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo	Variable	Shift
MU	0.02400	0.0037420	6.41	<.0001	0	kpn	0
MA1,1	-0.31224	0.10656	-2.93	0.0044	1	kpn	0
NUM1	0.0031934	0.0015281	2.09	0.0397	0	tzp	0
Constante Estimación				0.023999			
Varianza Estimación				0.000526			
Error estand Estimación				0.022936			
AIC				-407.013			
SBC				-399.616			
Número de residuales				87			

kpn: *K. pneumoniae* resistente a tzp. **tzp:** consumo de piperacilina tazobactam

El modelo de *P. aeruginosa* en esta institución, muestra que existe una relación significativa entre el consumo de piperacilina tazobactam y la resistencia de *P. aeruginosa*, en 7 y 12 meses posteriores a este consumo. Tabla 7.

Tabla 7 Modelo de función de transferencia del consumo de piperacilina tazobactam en función de la resistencia de *P. aeruginosa* a piperacilina tazobactam en la institución 1.

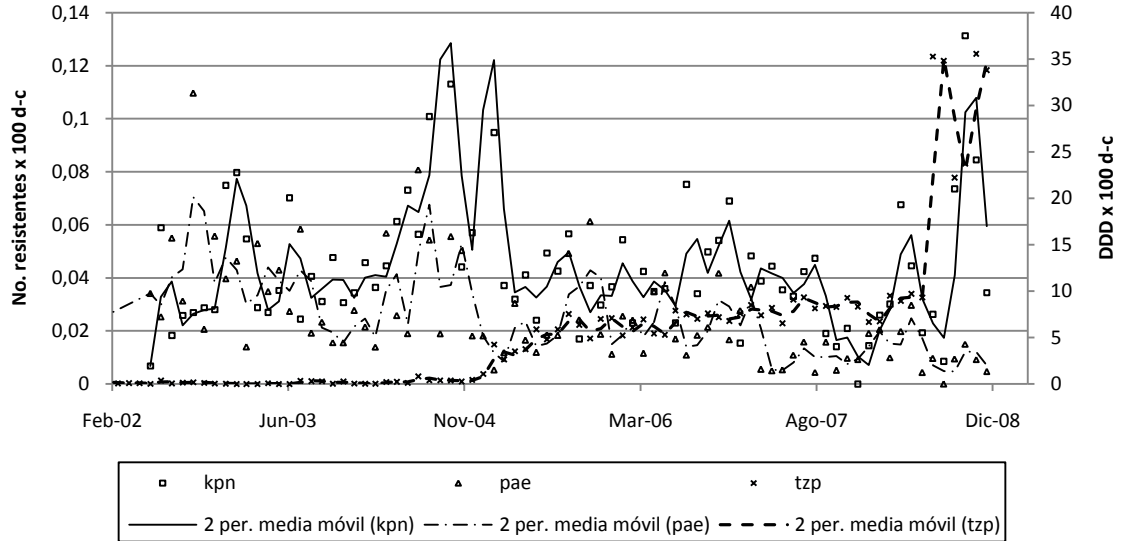
Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo	Variable	Shift
MU	0.02241	0.0071028	3.16	0.0024	0	pae	0
MA1,1	-0.48667	0.10703	-4.55	<.0001	1	pae	0
MA1,2	-0.30164	0.10340	-2.92	0.0048	9	pae	0
AR1,1	0.34224	0.12895	2.65	0.0100	2	pae	0
NUM1	0.01417	0.0040557	3.49	0.0009	0	tzp	7
NUM1,1	0.01434	0.0049632	2.89	0.0052	5	tzp	7
Constante Estimación				0.014744			
Varianza Estimación				0.000453			
Error estand Estimación				0.021292			
AIC				-344.258			
SBC				-330.598			
Número de residuales				72			

pae: *P. aeruginosa* resistente a tzp. **tzp:** consumo de piperacilina tazobactam

Se observa como en la institución 2, el consumo de piperacilina tazobactam es mucho mayor que en la institución 1. Además inicia su incremento a partir de noviembre del 2004. Por otro lado la serie de resistencia de *P. aeruginosa* en la institución 2, presenta valores más elevados que la serie de *K. pneumoniae*. Figura 17.

Figura 17 Series de consumo de piperacilina tazobactam y resistencia de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* a piperacilina tazobactam en institución 2. 2002 – 2008.



kpn: *K. pneumoniae* resistente a tzp. **pae:** *P. aeruginosa* resistente a tzp. **tzp:** consumo de piperacilina tazobactam

En la institución 2, el modelo de *K pneumoniae* muestra que existe una relación entre el consumo de piperacilina tazobactam y la resistencia de *K pneumoniae* en el mismo mes y un mes después del consumo. Tabla 8.

Tabla 8 Modelo de función de transferencia del consumo de piperacilina tazobactam en función de la resistencia de *K. pneumoniae* a piperacilina tazobactam en la institución 2.

Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo	Variable	Shift
MU	0.03991	0.0072312	5.52	<.0001	0	kpn	0
MA1,1	-0.44167	0.10562	-4.18	<.0001	1	kpn	0
AR1,1	0.39302	0.11203	3.51	0.0008	4	kpn	0
NUM1	-0.0015773	0.0008247	-1.91	0.0597	0	tzp	1
NUM1,1	-0.0025280	0.0008735	-2.89	0.0050	1	tzp	1

Constante Estimación 0.024226
 Varianza Estimación 0.000578
 Error estand Estimación 0.024035
 AIC -360.037
 SBC -348.19
 Número de residuales 79

kpn: *K. pneumoniae* resistente a tzp. **tzp:** consumo de piperacilina tazobactam

El modelo de *P. aeruginosa* en la segunda institución no pudo ser llevado a cabo, debido a la ausencia de correlaciones cruzadas significativas. Figura 18.

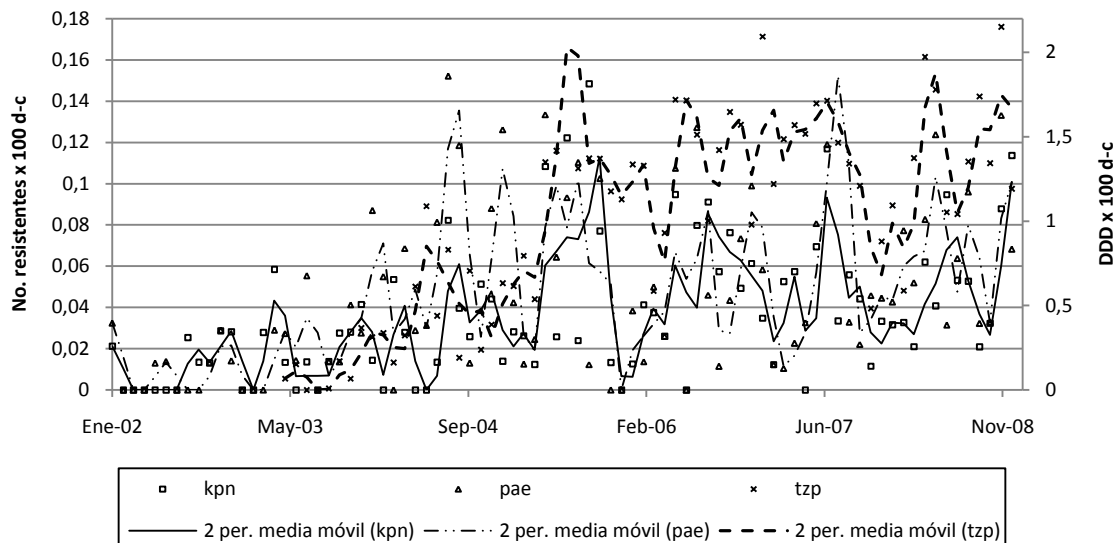
Figura 18 Función de correlación cruzada en la institución 2.

Correlaciones cruzadas

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
-12	0.00085914	0.00564
-11	-0.0067776	-.04448	*
-10	0.013206	0.08667	**
-9	-0.018611	-.12213	**
-8	0.012506	0.08207	**
-7	-0.0053814	-.03532	*
-6	0.00031536	0.00207
-5	0.0045345	0.02976	*
-4	-0.0074137	-.04865	*
-3	0.0074017	0.04857	*
-2	-0.0024554	-.01611
-1	-0.0094265	-.06186	*
0	0.012203	0.08008	**
1	-0.014066	-.09231	**
2	0.015050	0.09877	**
3	-0.0018499	-.01214	**
4	-0.0079091	-.05190	*
5	0.010202	0.06695	*
6	-0.0086570	-.05681	*
7	0.0083234	0.05462	*
8	-0.0068338	-.04485	*
9	0.0043521	0.02856	*
10	-0.0017966	-.01179
11	0.00056409	0.00370
12	-0.0015837	-.01039

En la figura 19, se observa como el consumo de piperacilina tazobactam desde el año 2003 siempre estuvo en aumento progresivo, así como las series de resistencia, tanto de *K. pneumoniae* como de *P. aeruginosa*.

Figura 19 Series de consumo de piperacilina tazobactam y resistencia de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* a piperacilina tazobactam en institución 3. 2001 – 2008.



kpn: *K. pneumoniae* resistente a tzp. **pae:** *P. aeruginosa* resistente a tzp. **tzp:** consumo de piperacilina tazobactam

En la institución 3 se encontró una relación temporal estadísticamente significativa entre el consumo de piperacilina tazobactam y la resistencia de *K. pneumoniae* en los meses 0, 2, 3 y 5. Tabla 9.

Tabla 9 Modelo de función de transferencia del consumo de piperacilina tazobactam en función de la resistencia de *K. pneumoniae* a piperacilina tazobactam en la institución 3.

Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo	Variable	Shift
MU	0.01533	0.0035646	4.30	<.0001	0	kpn	0
MA1,1	0.26571	0.11840	2.24	0.0279	1	kpn	0
NUM1	0.01822	0.0061625	2.96	0.0042	0	tzp	0
NUM1,1	-0.02423	0.0085144	-2.85	0.0058	2	tzp	0
NUM1,2	-0.02196	0.0094145	-2.33	0.0225	3	tzp	0
NUM1,3	0.02247	0.0076327	2.94	0.0044	5	tzp	0
Constante Estimación				0.015332			
Varianza Estimación				0.000601			
Error estand Estimación				0.024507			
AIC				-355.129			
SBC				-338.543			
Número de residuales				79			

kpn: *K. pneumoniae* resistente a tzp. **tzp:** consumo de piperacilina tazobactam

En cuanto al modelo de *P. aeruginosa*, se encontró una asociación entre el consumo de piperacilina tazobactam y la resistencia 4, 7, 8 y 10 meses después de su uso. Tabla 10.

Tabla 10 Modelo de función de transferencia del consumo de piperacilina tazobactam en función de la resistencia de *P. aeruginosa* a piperacilina tazobactam en la institución 3.

Estimación por mínimos cuadrados condicional							
Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo	Variable	Shift
MA1,1	0.58646	0.13553	4.33	<.0001	3	pae	0
MA1,2	-0.33367	0.10422	-3.20	0.0021	9	pae	0
AR1,1	-0.78165	0.10989	-7.11	<.0001	1	pae	0
AR1,2	-0.63852	0.13266	-4.81	<.0001	2	pae	0
NUM1	-0.01265	0.0058787	-2.15	0.0351	0	tzp	4
NUM1,1	-0.04651	0.01549	-3.00	0.0038	3	tzp	4
NUM1,2	0.05037	0.01740	2.89	0.0051	4	tzp	4
NUM1,3	-0.01701	0.0082043	-2.07	0.0420	6	tzp	4
Varianza Estimación				0.001563			
Error estand Estimación				0.039535			
AIC				-260.586			
SBC				-242.154			
Número de residuales				74			

pae: *P. aeruginosa* resistente a tzp. **tzp:** consumo de piperacilina tazobactam

En cuanto a la relación entre el consumo de carbapenémicos y la resistencia de *A. baumannii* a esta familia de antibióticos, también se realizaron series de tiempo para todas las instituciones. Según el criterio expuesto previamente, las instituciones que presentaran series con ceros por encima de 15% o más del total de periodos observados, fueron excluidas de este análisis. En la mayoría de instituciones estos antibióticos no se consumían en los primeros años de observación (2001 a 2003), por otro lado la frecuencia de aislamientos de *A. baumannii* es menor que la de otros microorganismos marcadores, por lo tanto el número de períodos con ceros es bastante elevado para la mayoría de instituciones. Al final y al igual que para la relación de piperacilina tazobactam, las tres instituciones donde se evaluó la relación fueron Hospital San Vicente de Paul – Medellín. Hospital Simón Bolívar – Bogotá y Hospital Erasmo Meoz – Cúcuta.

La relación en 2 hospitales, no pudo ser evaluada mediante función de transferencia, debido a que se observa en los correlogramas cruzados el efecto de retroalimentación. Figuras 20 y 21.

Figura 20 Correlograma cruzado entre el consumo de carbapenémicos y la resistencia de *A. baumannii* a carbapenémicos en el hospital 1.

Correlaciones cruzadas

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
-12	0.0013003	0.05927
-11	0.0013894	0.06333
-10	-0.0015989	-0.07289
-9	-0.0008619	-0.03929
-8	-0.0002306	-0.01051
-7	-0.0019946	-0.09092
-6	0.0059628	0.27181
-5	0.0046401	0.21152
-4	-0.0026683	-0.12163
-3	-0.0001974	-0.00900
-2	-0.0016875	-0.07692
-1	-0.0021954	-0.10008
0	0.00042937	0.01957
1	0.00078921	0.03598
2	-0.0018877	-0.08605
3	0.0016602	0.07568
4	0.0033387	0.15219
5	-0.0005949	-0.02712
6	0.0011028	0.05027
7	-0.0048289	-0.22012
8	-0.0037505	-0.17097
9	0.0017927	0.08172
10	0.0022299	0.10165
11	0.0019360	0.08825
12	-0.0020763	-0.09465

"." marca dos errores estándar

Figura 21 Correlograma cruzado entre el consumo de carbapenémicos y la resistencia de *A. baumannii* a carbapenémicos en el hospital 2.

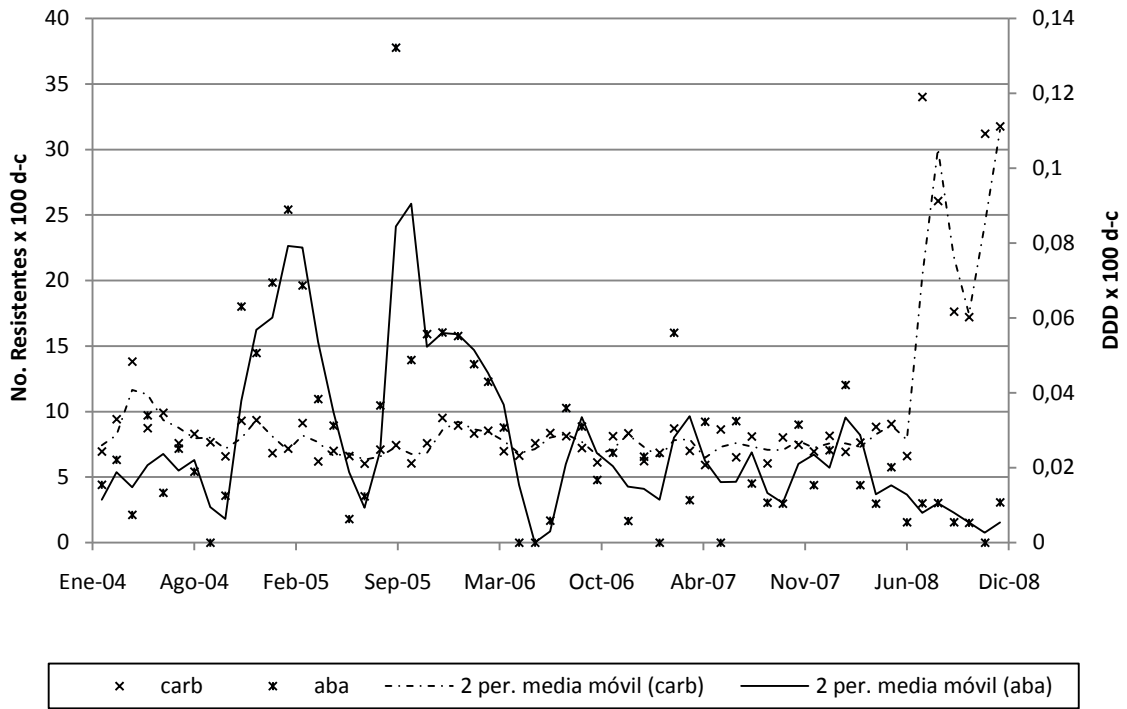
Correlaciones cruzadas

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
-12	-0.0012668	-.02518	*
-11	-0.0036374	-.07228	*
-10	0.0062715	0.12463	**
-9	-0.0078202	-.15541	***
-8	0.016260	0.32312	*****
-7	-0.016413	-.32616	*****
-6	0.0088926	0.17672	****
-5	-0.0030951	-.06151	*
-4	0.0042776	0.08501	**
-3	-0.0031341	-.06228	*
-2	-0.0008952	-.01779
-1	-0.0023800	-.04730	*
0	-0.0013253	-.02634	*
1	0.010648	0.21160	****
2	-0.0043235	-.08592	**
3	-0.0047942	-.09527	**
4	-0.0026658	-.05298	*
5	0.0061090	0.12140	**
6	-0.0042989	-.08543	**
7	0.0082557	0.16406	***
8	-0.0040889	-.08126	**
9	-0.0012203	-.02425
10	-0.0007324	-.01456
11	0.0092540	0.18390	****
12	-0.0084704	-.16833	***

"," marca dos errores estándar

Las series de tiempo del consumo de carbapenémicos y la resistencia de *A. baumannii* a carbapenémicos del hospital 3 son mostradas en la figura 22.

Figura 22 Series de consumo de carbapenémicos y resistencia de *A. baumannii* a carbapenémicos del hospital 3. 2004 – 2008



carb: Consumo de carbapenémicos. **aba:** *A. baumannii* resistente a carb.

En cuanto a la relación entre el consumo de carbapenémicos y la resistencia de *A. baumannii* se encontró que existe una asociación estadísticamente significativa entre el consumo y la aparición de resistencia 5 y 17 períodos posteriores. Tabla 11.

Tabla 11 Modelo de función de transferencia del consumo de carbapenémicos y resistencia de *A. baumannii* a carbapenémicos del hospital 3. 2004 – 2008.

Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo	Variable	Shift
MA1,1	-0.35984	0.16665	-2.16	0.0380	4	aba	0
NUM1	-0.0079861	0.0018064	-4.42	<.0001	0	carb	5
NUM1,1	-0.01079	0.0016590	-6.50	<.0001	12	carb	5

Varianza Estimación 0.000321
 Error estand Estimación 0.017928
 AIC -189.711
 SBC -184.879
 Número de residuales 37

* AIC y SBC no incluyen determinante de la log.

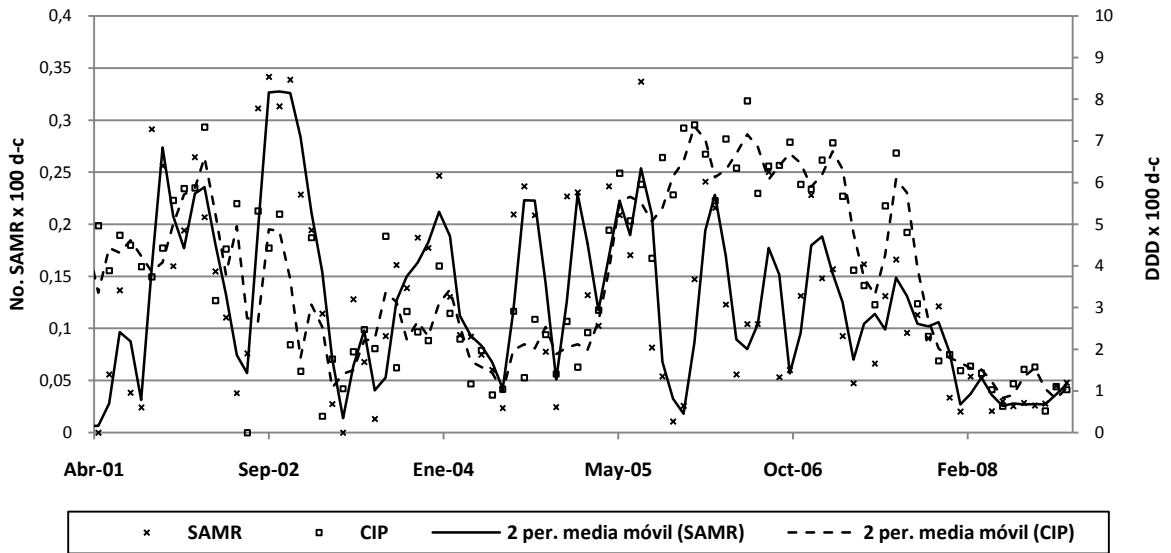
carb: Consumo de carbapenémicos. **aba:** *A. baumannii* resistente a carb.

4.2.2 Consumo de antibióticos y su impacto en bacterias no blanco del antibiótico

Se evaluó la relación existente entre el consumo de ciprofloxacina y la aparición de *S. aureus* resistente a meticilina. Se escogieron los hospitales que no presentaran ceros en las series por encima de 15%. Estos fueron Hospital Simón Bolívar – Bogotá, Hospital Universitario Clínica San Rafael – Bogotá y Hospital Erasmo Meoz – Cúcuta.

La figura 23 presenta las series de consumo de ciprofloxacina y resistencia de *S. aureus* a oxacilina para la institución 1. Estas series presentan variabilidad, con picos en momentos similares.

Figura 23 Series de consumo de ciprofloxacina y resistencia de *S. aureus* a oxacilina en institución 1. 2001 – 2008.



CIP: Consumo de ciprofloxacina. SAMR: *S. aureus* resistente a meticilina.

En cuanto a la relación entre el consumo de ciprofloxacina y la presencia de *S. aureus* resistente a oxacilina, en la institución 1 se encontró que existía una asociación entre el consumo y la resistencia en el mes 0, 6 y 8 posterior a este consumo. Tabla 12.

Tabla 12 Modelo de función de transferencia del consumo de ciprofloxacina y la resistencia de *S. aureus* a oxacilina en institución 1. 2001 – 2008.

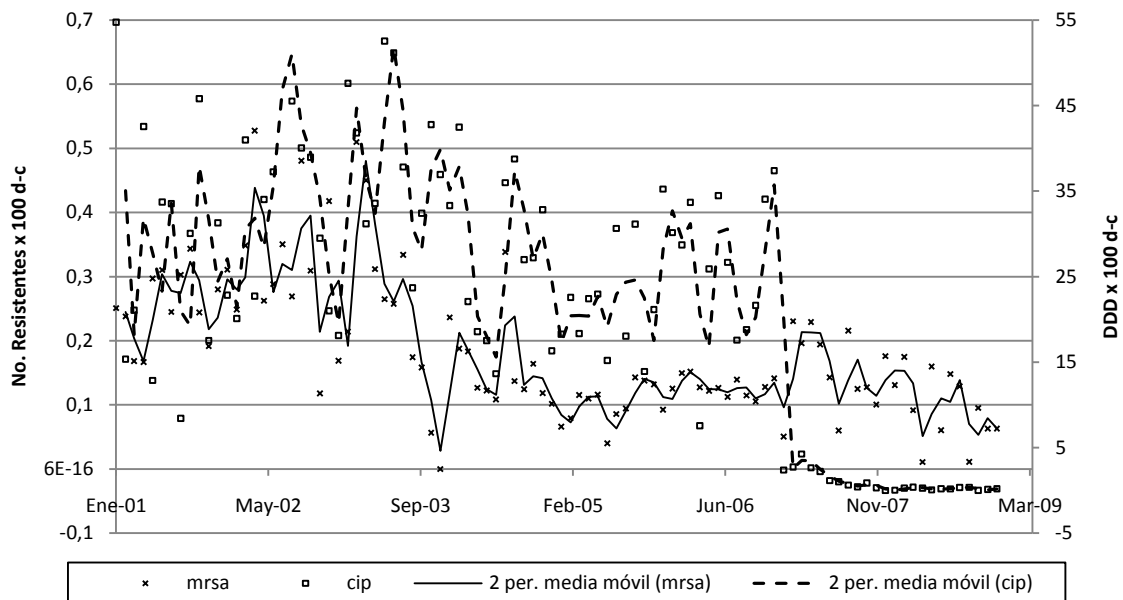
Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo	Variable	Shift
AR1,1	0.56025	0.08871	6.32	<.0001	1	mrsa	0
AR1,2	0.22317	0.08876	2.51	0.0139	12	mrsa	0
NUM1	0.01570	0.0047174	3.33	0.0013	0	cip	0
NUM1,1	0.0089747	0.0046890	1.91	0.0591	6	cip	0
NUM1,2	-0.01591	0.0045617	-3.49	0.0008	8	cip	0
Varianza Estimación				0.00503			
Error estand Estimación				0.070924			
AIC				-211.136			
SBC				-198.749			
Número de residuales				88			

CIP: Consumo de ciprofloxacina. SAMR: *S. aureus* resistente a meticilina.

La figura 24 muestra las dos series de consumo de ciprofloxacina y resistencia de *S. aureus* a oxacilina en la institución 2 con un decrecimiento gradual para ambas series.

Figura 24 Series de consumo de ciprofloxacina y resistencia de *S. aureus* a oxacilina en institución 2. 2001 – 2008.



cip: Consumo de ciprofloxacina. **mrsa:** *S. aureus* resistente a metilicina.

En la institución 2 también se encontró asociación significativa entre el consumo y la resistencia 9 y 16 meses posteriores a este. Tabla 13.

Tabla 13 Modelo de función de transferencia del consumo de ciprofloxacina y la resistencia de *S. aureus* a oxacilina en institución 2. 2001 – 2008.

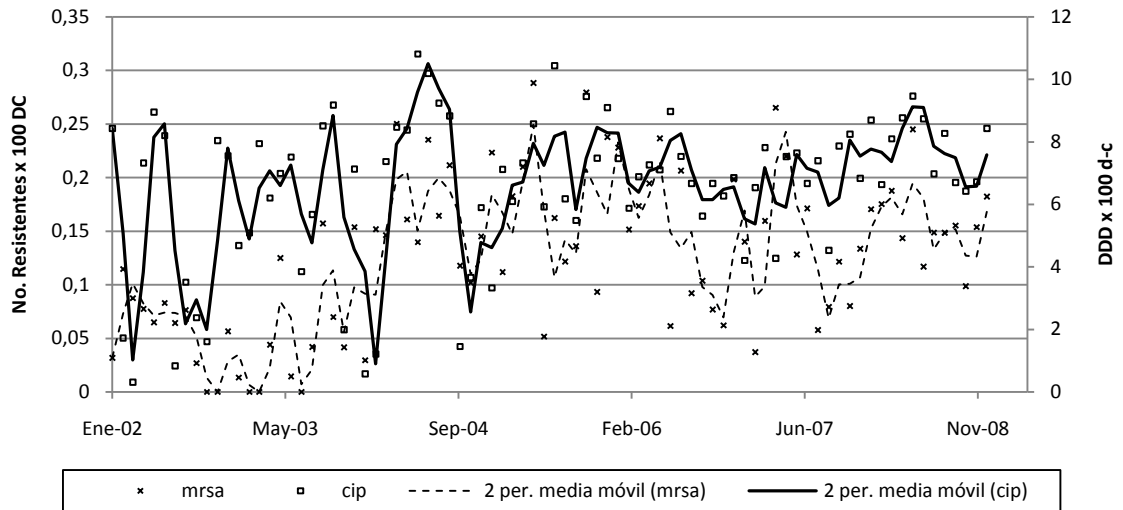
Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo	Variable	Shift
MU	0.17883	0.03716	4.81	<.0001	0	mrsa	0
AR1,1	0.55750	0.10150	5.49	<.0001	1	mrsa	0
NUM1	0.0020521	0.0008665	2.37	0.0204	0	cip	9
NUM1,1	0.0022321	0.0007644	2.92	0.0046	7	cip	9
Constante Estimación				0.079133			
Varianza Estimación				0.006545			
Error estand Estimación				0.080903			
AIC				-171.393			
SBC				-161.865			
Número de residuales				80			

cip: Consumo de ciprofloxacina. **mrsa:** *S. aureus* resistente a meticilina.

La figura 25 presenta las series de consumo de ciprofloxacina y resistencia de *S. aureus* a oxacilina en la institución 3, las cuales parecen tener un aumento constante de la tendencia.

Figura 25 Series de consumo de ciprofloxacina y resistencia de *S. aureus* a oxacilina en institución 3. 2001 – 2008.



cip: Consumo de ciprofloxacina. **mrsa:** *S. aureus* resistente a meticilina.

Por último en la tercera institución se encontró una asociación entre el consumo de ciprofloxacina y la resistencia de *S. aureus* a oxacilina 14 y 15 meses posteriores a su consumo. Tabla 14.

Tabla 14 Modelo de función de transferencia del consumo de ciprofloxacina y la resistencia de *S. aureus* a oxacilina en institución 3. 2001 – 2008.

Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo	Variable	Shift
MA1,1	0.29132	0.12303	2.37	0.0209	6	mrsa	0
AR1,1	-0.77561	0.11273	-6.88	<.0001	1	mrsa	0
AR1,2	-0.44584	0.11360	-3.92	0.0002	2	mrsa	0
NUM1	-0.01003	0.0024071	-4.17	<.0001	0	cip	14
NUM1,1	-0.01028	0.0024115	-4.26	<.0001	1	cip	14

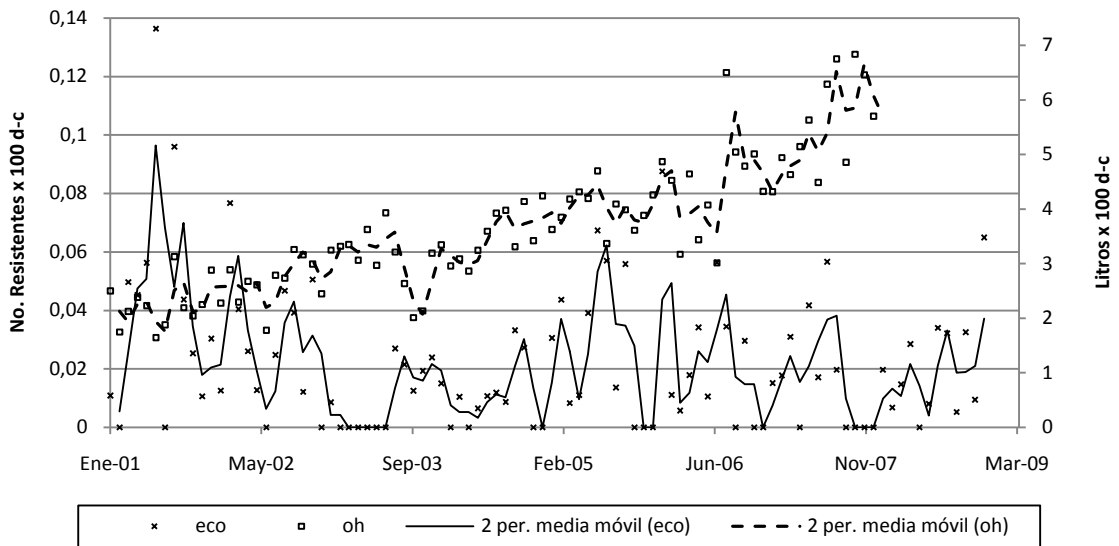
Varianza Estimación 0.003903
 Error estand Estimación 0.062476
 AIC -182.046
 SBC -170.876
 Número de residuales 69

cip: Consumo de ciprofloxacina. **mrsa:** *S. aureus* resistente a meticilina.

4.2.3 Relación multivariada del consumo de antibióticos y consumo de alcohol glicerinado y jabón, en función de la resistencia bacteriana

Como fue descrito previamente se seleccionó una institución para realizar la evaluación de la relación entre diferentes consumo de antibióticos y consumo de alcohol glicerinado y jabón en función de la resistencia bacteriana. Se realizó un modelo multivariado de series de tiempo entre el consumo en litros x 100 d-c de alcohol glicerinado más jabón, DDD x 100 d-c de diferentes antibióticos y No. de bacterias resistentes x 100 d-c. La figura 26 presenta la serie de alcohol glicerinado y jabón y la de resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de 3ra, se observa un aumento del consumo de alcohol y jabón, con una leve disminución de la resistencia de *E. coli*.

Figura 26 Series de consumo de alcohol glicerinado y resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de 3ra en una institución. 2001 – 2008.



oh: Consumo de alcohol glicerinado y jabón. eco: *E. coli* resistente a cefalosporinas de 3ra.

Al modelo multivariado inicial se incluyó el consumo de ceftriaxona, ciprofloxacina, ampicilina sulbactam, piperacilina tazobactam, cefepime y alcohol glicerinado, como series independientes en función de la resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de 3ra generación. En el modelo final quedaron como series

independientes que afectan significativamente la serie de resistencia de *E coli*, el consumo de alcohol glicerinado (retardo de 6 meses), el consumo de ciprofloxacina (retardo de 3 y 4 meses) y el consumo de ampicilina sulbactam (retardo de 6 meses). Tabla 15. En el anexo 3, se presenta el diagnóstico, estimación y verificación del modelo final.

Tabla 15 Modelo multivariante de función de transferencia del consumo de diferentes antibióticos y alcohol glicerinado en función de la resistencia de *E. coli* a oxacilina en una institución. 2001 – 2008.

Estimación por mínimos cuadrados condicional							
Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo	Variable	Shift
MU	0.01131	0.0041377	2.73	0.0079	0	eco	0
NUM1	-0.0004931	0.0014367	-0.34	0.7324	0	oh	4
DEN1,1	-0.99248	0.18533	-5.36	<.0001	2	oh	4
NUM2	0.0023346	0.0011846	1.97	0.0525	0	cip	3
DEN1,1	-0.83273	0.14392	-5.79	<.0001	1	cip	3
NUM3	0.0007627	0.0004495	1.70	0.0940	0	sam	6
DEN1,1	0.87816	0.06226	14.10	<.0001	1	sam	6
Constante Estimación				0.011306			
Varianza Estimación				0.000387			
Error estand Estimación				0.019671			
AIC				-394.876			
SBC				-378.202			
Número de residuales				80			

oh: Consumo de alcohol glicerinado y jabón. **eco:** *E. coli* resistente a cefalosporinas de 3ra.
cip: Consumo de ciprofloxacina. **sam:** Consumo de ampicilina sulbactam

Además se observa que la influencia final de cada serie de consumo de antibiótico afecta de forma directa a la serie de resistencia, mientras que la serie de consumo de alcohol afecta de forma inversa a la serie de resistencia. Es decir a mayor consumo de antibiótico, mayor resistencia y a mayor consumo de alcohol glicerinado menor resistencia.

Número de entrada 1

Variable de entrada	oh
Desplazamiento	4
Periodo(s) de diferenciación	1
Factor de regresión global	-0.00049

Factores denominadores

Factor 1: $1 + 0.99248 B^{*(2)}$

Número de entrada 2

Variable de entrada	cip
Desplazamiento	3
Factor de regresión global	0.002335

Factores denominadores

Factor 1: $1 + 0.83273 B^{*(1)}$

Número de entrada 3

Variable de entrada	sam
Desplazamiento	6
Periodo(s) de diferenciación	1
Factor de regresión global	0.000763

4.2.4 Evaluación de un programa de uso prudente de antibióticos (intervención) en la resistencia bacteriana

Por último con resultados de una encuesta realizada a todas las instituciones, el grupo base de la investigación evaluó las intervenciones y escogió la mejor documentada y más elaborada, así como la que presentaba mayor confiabilidad en cuanto a fechas de inicio y finalización de ella. Se escogió una intervención compleja realizada en una Institución de Bogotá, la cual consistió en la creación de un comité para el manejo de antibióticos conformado por dos especialistas en enfermedades infecciosas (adultos y pediatría), una microbióloga, una enfermera jefe, una química farmacéutica, especialistas en medicina interna, pediatría, cirugía, ortopedia, cuidados intensivos de adultos, pediátricos y neonatal. Dado que históricamente la institución tenía problemas en los suministros, en el comité participaron dos representantes del área administrativa (el coordinador de compras y subdirector administrativo) con el fin de apoyar el desarrollo del programa. Este grupo trabajó durante 6 meses en criterios de formulación, posologías, revisión de protocolos de toma de muestras microbiológicas y profilaxis quirúrgica, vigilancia y medidas de control de IIIH, recolección de información de susceptibilidad antimicrobiana y posterior

selección de moléculas y análisis de consumos históricos de AB. Finalmente el comité recomendó la implementación de un programa de control de AB basado en lo siguiente:

Inclusión de un formato para la prescripción de todos los antibióticos. El modelo del formato fue adaptado de uno previamente descrito y validado para mejorar la prescripción. Resumiendo, el formato contiene información relacionada con las razones de prescripción, tiempo estimado de tratamiento (lo cual permitía a la farmacia asegurar el tratamiento completo al paciente), intervalos de administración basados en conceptos fármaco cinéticos, intervalos permitidos en condiciones especiales e intervalos no recomendados. Finalmente los antibióticos fueron clasificados en moléculas de libre formulación y supervisados. La selección de los antibióticos supervisados fue realizada en consenso por el comité y se fundamentó en la susceptibilidad antimicrobiana local, sospecha de inducción de resistencia y costos. A pesar que algunos antibióticos podían ser prescritos por los médicos especialistas, cada vez que se prescribían, generaban una interconsulta automática al servicio de infectología. Finalmente mediante discusión entre el infectólogo y el grupo tratante se decidía la continuidad ó no del tratamiento instaurado. Durante dos meses se realizó una prueba piloto en dos servicios del hospital para la inclusión del formato, se evaluaron operatividad y aceptación. A partir de las sugerencias se realizaron las modificaciones finales para su implementación en todos los servicios del hospital, exceptuando consulta externa.

Se realizaron adicionalmente reuniones informativas en cada servicio por parte de los integrantes del comité y a nivel de la institución por la unidad de infectología; en estas sesiones se incluyó el personal médico y de enfermería en entrenamiento. El objetivo era divulgar el programa, sensibilizar sobre la problemática de la resistencia bacteriana, conceptos básicos de prescripción de antibióticos, interpretación de cultivos y susceptibilidad antimicrobiana. Aunque en el primer mes de circulación del formato se permitieron incumplimientos en el diligenciamiento, a partir del segundo mes se hizo estricta la prescripción mediante esta herramienta.

Paralelamente se introdujeron dos manuales para mejorar la prescripción de antibióticos principalmente en profilaxis quirúrgica y en la toma de muestras microbiológicas, dado que fueron dos puntos en los cuales se encontraron deficiencias antes de la intervención.

Esta intervención inició en abril del año 2003, estuvo implementándose intensivamente durante 2 años y luego continuó su aplicación, pero sin ser tan intensiva.

Para el análisis del impacto del programa, se realizó un análisis de intervención. El análisis pretendía evaluar primero el efecto del programa en el consumo de antibióticos y posteriormente en la resistencia bacteriana.

La tabla 16 presenta resumida la información resultado de los análisis de intervención sobre cada una de las series de consumo de antibióticos. Se observa como la intervención mostró una asociación significativa en las series de consumo de amikacina, ciprofloxacina, cefepime, meropenem, piperacilina tazobactam y vancomicina, con un retardo de 5, 2, 2, 5, 0 y 1 mes respectivamente. Es interesante observar como el efecto de la intervención mostró una relación directa sobre las series de antibióticos como amikacina y vancomicina, es decir aumentó el uso de estos antibióticos, resultado consecuente con la estrategia, en la que se prefieren antibióticos de espectro reducido (en el caso de amikacina) y antibióticos formulados de acuerdo a perfiles de resistencia hospitalaria, como SAMR (en el caso de vancomicina).

Tabla 16 Resultados de evaluación del impacto de la intervención en las series de consumo de antibióticos.

AB	AR	I	MA	Intervención significativa	Coefic	Valor p	Retardo
Amikacina	0	1	1	SI	3,044	0,0096	5
Ciprofloxacina	0	0	1	SI	- 5,06	0,0265	2
Ceftriaxona	1	0	0	NO			
Cefepime	1	1	1	SI	- 0,89	0,01	2
Meropenem	1	1	0	SI	- 0,495	0,049	5
Oxacilina	0	0	1	NO			
Amp/Sul	0	1	2	NO			
Pip/Taz	1	1	1	SI	- 0,065	0,013	0
Vancomicina	2	0	0	SI	1,035	0,017	1

AR: parámetro autorregresivo. I: No. de diferenciaciones requeridas. MA: parámetro promedio móvil.

La tabla 17 presenta el impacto de la intervención sobre las series de resistencia. Se observa que el programa afectó de forma significativa a todas las series, con excepción de las series de *K pneumoniae*. Por otro lado es interesante observar como el retardo requerido para afectar la serie de resistencia siempre fue mayor, que el requerido para afectar la serie de consumo. Además se observa que a pesar del aumento del consumo de algunos antibióticos (amikacina y vancomicina) relacionado directamente con la intervención, todos los marcadores de resistencia muestran una relación inversa con la intervención. Es decir la intervención en los marcadores donde fue significativa, siempre disminuyó la frecuencia de microorganismos resistentes.

Tabla 17 Resultados de evaluación del impacto de la intervención en las series de marcadores de resistencia.

Marcador	AR	I	MA	Intervención significativa	Coefic	Valor p	Retardo
Sau_CIP	2	1	1	OK	- 0,207	0,0004	5
Sau_Oxa	1	1	1	OK	- 0,134	0.015	7
Eco_AMK	1	1	1	OK	- 0,03	0,043	2
Eco_BLEE	0	0	0	OK	- 0,0138	0.009	6
Kpn_AMK	1	1	1	NO			
Kpn_BLEE	1	1	1	NO			
Pae_AMK	1	1	1	OK	- 0,06	0,003	8
Pae_IPM	0	1	1	OK	- 0,038	0,003	6
Pae_TZP	1	1	1	OK	- 0,052	0,005	5
Aba_AMK	0	1	1	OK	- 0,073	0,022	2
Aba_IPM	0	1	2	OK	- 0,024	0,008	9
Aba_TZP	0	1	1	OK	- 0,02	0,041	2

AR: parámetro autorregresivo. I: No. de diferenciaciones requeridas. MA: parámetro promedio móvil.

5. DISCUSIÓN

La resistencia bacteriana constituye en la actualidad un problema de salud pública, que se encuentra incrementado a nivel hospitalario. Existe en la literatura un cuerpo de evidencia que sugiere que el uso de los agentes antimicrobianos es la principal causa del incremento en las tasas y perfiles de resistencia [89]. La evidencia de esta asociación se ha documentado mediante informes de brotes de infección hospitalaria, vigilancia basada en el laboratorio, estudios de cohortes basados en el análisis de datos a nivel del individuo y mediante modelos matemáticos. Sin embargo cada una de estas metodologías ha llevado a diferentes conclusiones y por tanto, la relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia no está totalmente esclarecida [90].

Los determinantes de la resistencia son múltiples y muy complejos y la terapia antimicrobiana es una de las variables, aunque no la única que determina la prevalencia de resistencia. Se postula que en un centro hospitalario en un momento dado, las tasas de resistencia son función del uso de antimicrobianos en esa institución, de las tasas de transmisión cruzada de microorganismos resistentes y del ingreso de patógenos resistentes provenientes de la comunidad. El peso y la importancia de cada uno de estos factores varían según el microorganismo, y en general se considera que un factor que hace difícil cuantificar esta relación, es la dificultad en cuantificar la exposición a los agentes antimicrobianos. Los sistemas de vigilancia antimicrobiana son de gran utilidad para conocer las prevalencias de resistencia y es una práctica en la actualidad validada y recomendada [34]. En el caso de los antibióticos, la farmacoepidemiología está menos desarrollada y por tanto, los esfuerzos de redes de hospitales para comenzar a identificar y conocer este fenómeno se convierten en la principal estrategia de abordaje para la contención del mismo.

¿Qué tanto la resistencia puede ser atribuible al uso de antimicrobianos y qué tanto al control de infecciones? Es una pregunta que se ha tratado de dilucidar. Hay estudios que indican por ejemplo, que aproximadamente 30% de las infecciones por organismos resistentes son generadas por transmisión cruzada [7]. Sin embargo estos datos surgen de análisis univariados y por tanto, la implementación de modelos o análisis multivariados contribuirían de manera significativa en establecer la contribución relativa de cada variable en la explicación de este fenómeno. La necesidad de contar con herramientas que ayuden a esclarecer las relaciones entre el consumo de antibióticos y la resistencia es una necesidad hoy en día. Los análisis mediante series de tiempo

han surgido en los últimos años como una herramienta útil para este abordaje que aporte en la comprensión del uso de antimicrobianos y su relación con la resistencia. Un aspecto fundamental y reconocido, es la necesidad de contar con redes de hospitales que puedan adoptar tecnologías para medir el consumo y que permitan evaluar la mejor manera de medir la resistencia bacteriana.

En Colombia existen diferentes redes que tienen como objetivo conocer la magnitud de la resistencia, principalmente a nivel hospitalario [5, 91]. Desde hace ya varios años, los reportes de estas redes han mostrado altos porcentajes de resistencia de bacterias como *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* o *A. baumannii*. Además la continua vigilancia ha permitido conocer la tendencia en el tiempo de diferentes perfiles de resistencia. Es así como ha sido posible identificar el marcado aumento de la resistencia de *A. baumannii* a carbapenémicos, o la disminución de la frecuencia de SAMR. Nuestro trabajo presenta datos similares a los resultados obtenidos por otras redes de vigilancia. Los 10 microorganismos aislados con mayor frecuencia son los mismos encontrados por el sistema de vigilancia de resistencia bacteriana del Distrito Capital [70].

Nuestras instituciones presentaron perfiles de susceptibilidad muy semejantes que los reportados en otros trabajos, tanto para microorganismos Gram positivos como para microorganismos Gram negativos [68]. Es importante resaltar la inclusión de instituciones que antes no pertenecían a ninguna de las redes conocidas, como el Hospital Erasmo Meoz de Cúcuta, el cual atiende a gran parte de la población de Norte de Santander, lo que confirma así la magnitud del problema en nuestro país. Por otro lado es interesante ver como instituciones tan diferentes, tanto en recursos, como en población atendida o ciudad, presentan similares problemas en cuanto a la resistencia bacteriana, la cual mostró poca variabilidad entre ellas.

Caso contrario al de la resistencia bacteriana, es el del consumo de antibióticos, en donde este proyecto es un trabajo pionero en la formación de una red de vigilancia y en la producción de información de consumo. Información que sirve como punto de partida para la comparación de diferentes instituciones con características similares, para evaluar la evolución del consumo y para determinar estrategias que sirvan para mejorar la prescripción de estos medicamentos.

Los consumos presentados por nuestras instituciones presentan unos resultados similares a los reportados por otras redes de vigilancia [92-94]. La variabilidad existente entre los consumos institucionales no es tan amplia. El desarrollo de tendencias del consumo nos permite conocer el comportamiento de este fenómeno. Es importante destacar como se evidenció el aumento significativo del consumo de moléculas que ingresaron al Plan Obligatorio de Salud, como es el caso de meropenem. Por otro lado, estos resultados son un reflejo de las condiciones del mercado, es así como cefepime muestra una caída sustancial en su consumo de los últimos años, que concuerda con la salida de esta molécula del comercio colombiano, así como el gran aumento del consumo de piperacilina tazobactam, antibiótico que mostró el mayor cambio relativo.

Relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana

Debido a que el consumo de antimicrobianos lleva directamente al desarrollo de resistencia bacteriana, el estudio de las relaciones entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana despierta desde hace bastante tiempo un gran interés. Estas relaciones se han evaluado en numerosos trabajos tanto a nivel hospitalario como a nivel comunitario [95-97].

La aproximación a la evaluación de esta relación presenta grandes complejidades que han sido descritas por diferentes autores [98]. Uno de los principales problemas de esta relación es que la aparición de resistencia bacteriana es un fenómeno multicausal, que depende de la estructura poblacional de las bacterias, de los procesos de selección e inducción de los antibióticos y de los episodios mutacionales y de transmisión de genes entre ellas. Cuando se evalúa esta relación, es muy difícil analizar todos los factores que afectan el desarrollo de la resistencia, es por tanto posible que algunas de las relaciones encontradas, puedan ser obtenidas solamente por azar y otras veces ser espurias, pues podrían deberse a otras variables no consideradas en el diseño del estudio. Por tal motivo, algunos autores recomiendan la confirmación de las observaciones en entornos diferentes o la comprobación de las predicciones [98]. Este estudio intenta demostrar la consistencia de las asociaciones, mediante la evaluación de iguales relaciones en diferentes instituciones. Es interesante ver como las asociaciones se reproducen en diferentes ciudades, como por ejemplo la relación entre el consumo de piperacilina tazobactam y la producción de resistencia en bacterias que son blanco terapéutico (*K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*). Esta asociación presenta retardos similares en los diferentes escenarios, lo que hace pensar que la

asociación entre estos dos fenómenos no está muy afectada por condiciones locales.

Otro problema inherente al fenómeno, es la relación de consumos de antibióticos, con la producción de resistencia bacteriana a agentes antimicrobianos de diferente familia del antibiótico en cuestión [37]. El caso particular de la relación entre el consumo de ciprofloxacina y la presencia de SAMR se ha evaluado en diferentes escenarios, tanto a nivel *in vitro* como a nivel global. Este trabajo intentó evaluar esta relación en diferentes instituciones, mostrando que existe una asociación temporal estadística, que además puede ser bien apreciada en las gráficas comparativas presentadas. La evaluación de estas relaciones son de difícil abordaje a nivel individual, especialmente porque las bacterias resistentes en un individuo fueron probablemente presionadas por antibióticos en otro sujeto, lo que da un valor especial a este tipo de estudios “ecológicos”, que tan desprestigiados se encuentran desde el punto de vista epidemiológico.

Por otro lado, dada la complejidad planteada previamente, el estudio intentó evaluar otros factores que definitivamente afectan directamente la resistencia bacteriana, como es el caso del lavado de manos. Para lo cual se utilizó una variable intermedia como es el consumo de alcohol glicerinado y jabón, y se midió intentando completar la serie y hacerla comparable con las series de consumo y resistencia. Este factor fue evaluado en conjunto con diferentes consumos de antibióticos, en función de la serie de resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de 3ra generación. Los resultados muestran como diferentes antibióticos con esta variable intermedia de lavado de manos, se asocian a la aparición de bacterias resistentes. Los resultados son consistentes con la realidad, mostrando que la relación entre el consumo de alcohol glicerinado es inversamente proporcional a la serie de resistencia bacteriana, diferente a lo que ocurre con la relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia.

Por último, el estudio quiso evaluar el impacto de un programa de uso prudente de antibióticos tanto en el consumo de antibióticos como en la resistencia. El análisis de intervención en series de tiempo, supone a la intervención como una variable exógena que se encuentra muy bien documentada, razón por la cual se evaluó la disponibilidad de la información y más importante aún el momento de inicio, duración y finalización de esta [99, 100]. Es interesante ver como un conjunto de diferentes medidas de control de antibióticos impactan de forma directa sobre el consumo (lo que impacta en costos directos), pero además de

forma tardía sobre los perfiles de resistencia, que al final llevarán a una disminución de la resistencia así como una mejor utilización de los antimicrobianos disponibles.

Este trabajo confirma que las técnicas de análisis de series de tiempo, son una herramienta muy útil en la aproximación al entendimiento de problemas complejos como el presentado en este estudio. En salud pueden ser de gran ayuda en el análisis de información proveniente de sistemas de vigilancia epidemiológica o de estudios quasi experimentales a nivel agregado. A pesar de existir otros trabajos que abordan este problema con análisis de series de tiempo, este estudio es pionero en la evaluación de la relación desde diferentes ángulos y en la utilización de diferentes técnicas de análisis de series de tiempo, como la función de transferencia que se presenta como una mejor herramienta comparada con otras muy utilizadas por dichos trabajos (como la técnica de rezagos polinomiales distribuidos) [15, 96, 101].

Existen algunas observaciones en este estudio que deben tenerse en cuenta para una mejor comprensión de los resultados. La primera de ella es que la medición de las variables principales, consumo de antibióticos y resistencia, presenta grandes limitaciones. Un valor de dosis diaria definida por 100 días cama, puede repartirse en un número de pacientes tratados durante pocos días o en un número inferior de pacientes tratados muchos días y quizás producir un efecto diferente. La definición misma de la DDD, como la dosis diaria de mantenimiento promedio de un medicamento en su indicación principal sobre un paciente de 70 kg, hace que su uso sea muy cuestionable debido a que la prescripción de antibióticos rara vez cumple con estas características. Esta medida ha sido comparada con otras propuestas y a pesar de encontrar grandes diferencias, aún no se ha presentado una mejor opción para su uso, por lo que la OMS continúa recomendándola [102-104].

En cuanto a la medida de resistencia, se ha propuesto que los puntos de corte del CLSI para definir las bacterias resistentes, son excesivamente elevados y claramente alejados de los valores de concentración inhibitoria mínima modales que presentan las poblaciones salvajes carentes de mecanismos de resistencia. Por esta razón, solo podrían inferirse mecanismos de resistencia de alto grado, y se excluyen los de bajo grado, que en numerosas ocasiones preceden a los de mayor grado [105]. En nuestro estudio la información de resistencia fue obtenida de laboratorios con control de calidad y que realizan el procesamiento de los aislamientos en equipos automatizados, lo que mejora un poco los errores de las

técnicas manuales. Es importante decir que estos equipos no corresponden al patrón de oro para la identificación de resistencia y peor aún las casas farmacéuticas dueñas de los equipos no los actualizan de forma continua, lo que hace que puedan existir errores en la interpretación de las pruebas de susceptibilidad.

Por otro lado, el supuesto de direccionalidad de la asociación para el uso de la función de transferencia hizo que en este trabajo no se pudieran evaluar algunas relaciones por el efecto de retroalimentación encontrado. Esta situación presenta al análisis como una técnica no exhaustiva para la evaluación de la relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana, debido principalmente a que en muchos centros las políticas de consumo dependen de los perfiles de resistencia locales. Esto deja como reto la utilización de otras técnicas más sofisticadas para el abordaje del problema, como por ejemplo los modelos VARMA o el modelamiento con ecuaciones estructurales.

Por último, el diseño ecológico hace que las inferencias de los resultados deban tomarse con cautela y que no se pretenda ir más allá de la unidad de análisis estudiada, el hospital. Es decir el nivel de agregación no permite extrapolar los resultados a nivel individual.

En conclusión los resultados de este trabajo aportan de manera significativa en el conocimiento y abordaje de la problemática de la resistencia en Colombia. Mediante la convocatoria de instituciones a nivel nacional para la conformación de una red fue posible recopilar información que llevó a estimar la magnitud de la resistencia, determinar los marcadores de mayor impacto a nivel hospitalario y las tendencias en el comportamiento de los mismos. Por otra parte se logró implementar el sistema para la vigilancia en el consumo de antimicrobianos en el mismo periodo, información que por primera vez se obtiene de una red en nuestro país. Además, mediante la utilización de una herramienta como las series de tiempo y con un avance en el uso de un modelo multivariado se aportó en la aproximación hacia la comprensión de la relación, no solo entre el uso de antimicrobianos y la resistencia, sino del papel de otras variables como control de infecciones dentro de esta relación. Por último, el conocimiento generado por este tipo de trabajos, que forman parte de líneas lideradas por grupos de investigación, esperan contribuir y apoyar la generación de políticas y estrategias de vigilancia y control de este problema de salud pública en nuestro país.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Tenover, F.C., *Emerging problems in antimicrobial resistance*. J Intraven Nurs, 1995. **18**(6): p. 297-300.
2. Tenover, F.C., *Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview*. Clin Infect Dis, 2001. **33 Suppl 3**: p. S108-15.
3. Alvarez, C., et al., *[Anti-microbial resistance in intensive care units in Bogota, Colombia, 2001-2003]*. Rev Salud Publica (Bogota), 2006. **8 Suppl 1**: p. 86-101.
4. Alvarez, C.A., et al., *Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Colombia*. Emerg Infect Dis, 2006. **12**(12): p. 2000-1.
5. Leal, A.L., et al., *[Endemic tendencies and bacterial resistance markers in third-level hospitals in Bogota, Colombia]*. Rev Salud Publica (Bogota), 2006. **8 Suppl 1**: p. 59-70.
6. Villegas, M.V., et al., *Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli isolates from Colombian hospitals*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2004. **49**(3): p. 217-22.
7. McGowan, J.E., Jr., *Economic impact of antimicrobial resistance*. Emerg Infect Dis, 2001. **7**(2): p. 286-92.
8. Evans, H.L., et al., *Cost of Gram-negative resistance*. Crit Care Med, 2007. **35**(1): p. 89-95.
9. Coast, J. and R.D. Smith, *Antimicrobial resistance: cost and containment*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2003. **1**(2): p. 241-51.
10. Helfenstein, U., *Detecting hidden relations between time series of mortality rates*. Methods Inf Med, 1990. **29**(1): p. 57-60.
11. Helfenstein, U., *The use of transfer function models, intervention analysis and related time series methods in epidemiology*. Int J Epidemiol, 1991. **20**(3): p. 808-15.
12. Helfenstein, U., *Box-Jenkins modelling in medical research*. Stat Methods Med Res, 1996. **5**(1): p. 3-22.

13. Helfenstein, U., et al., *The environmental accident at 'Schweizerhalle' and respiratory diseases in children: a time series analysis*. Stat Med, 1991. **10**(10): p. 1481-92.
14. Maortua, H., et al., *[Relationship between in-hospital bacterial resistance and antimicrobial use over a 13-year period.]*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2009. **27**(8): p. 441-8.
15. Diaz, A., et al., *[Correlation between antibiotic prescription and decreased antimicrobial resistance in the health area of Zamora.]*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2009. **27**(3): p. 153-9.
16. *[World Health Organization's strategy to contain resistance to antimicrobial drugs]*. Rev Panam Salud Publica, 2001. **10**(4): p. 284-94.
17. McGowan, J.E., Jr. and J. Carlet, *Antimicrobial resistance: a worldwide problem for health care institutions*. Am J Infect Control, 1998. **26**(6): p. 541-3.
18. Rubinovitch, B. and D. Pittet, *Screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the endemic hospital: what have we learned?* J Hosp Infect, 2001. **47**(1): p. 9-18.
19. Shlaes, D.M., et al., *Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals*. Clin Infect Dis, 1997. **25**(3): p. 584-99.
20. Williams, R.J. and M.J. Ryan, *Surveillance of antimicrobial resistance--an international perspective*. Bmj, 1998. **317**(7159): p. 651.
21. Jones, R.N., et al., *Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007)*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009. **65**(3): p. 331-4.
22. Jones, M.E., et al., *Current susceptibilities of staphylococci to glycopeptides determined as part of an international resistance surveillance programme. Sentry Antimicrobial Surveillance Program*. J Antimicrob Chemother, 1998. **42**(1): p. 119-21.
23. Fridkin, S.K., et al., *Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals*. Clin Infect Dis, 1999. **29**(2): p. 245-52.

24. Fridkin, S.K., et al., *Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(3): p. 324-30.
25. McGowan, J.E., Jr. and F.C. Tenover, *Control of antimicrobial resistance in the health care system*. Infect Dis Clin North Am, 1997. **11**(2): p. 297-311.
26. Jarvis, W.R., *Preventing the emergence of multidrug-resistant microorganisms through antimicrobial use controls: the complexity of the problem*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1996. **17**(8): p. 490-5.
27. Hendriksen, R.S., et al., *Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002 - 2004: the ARBAO-II study*. Acta Vet Scand, 2008. **50**: p. 19.
28. Emborg, H.D., et al., *Relations between the consumption of antimicrobial growth promoters and the occurrence of resistance among Enterococcus faecium isolated from broilers*. Epidemiol Infect, 2004. **132**(1): p. 95-105.
29. Austin, D.J., K.G. Kristinsson, and R.M. Anderson, *The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(3): p. 1152-6.
30. Westh, H., C.S. Zinn, and V.T. Rosdahl, *An international multicenter study of antimicrobial consumption and resistance in Staphylococcus aureus isolates from 15 hospitals in 14 countries*. Microb Drug Resist, 2004. **10**(2): p. 169-76.
31. Seppala, H., et al., *The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance*. N Engl J Med, 1997. **337**(7): p. 441-6.
32. Huovinen, P., et al., *The relationship between erythromycin consumption and resistance in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance*. Ciba Found Symp, 1997. **207**: p. 36-41; discussion 41-6.
33. Wenzel, R.P. and M.T. Wong, *Managing antibiotic use--impact of infection control*. Clin Infect Dis, 1999. **28**(5): p. 1126-7.
34. Wenzel, R.P. and M.B. Edmond, *Managing antibiotic resistance*. N Engl J Med, 2000. **343**(26): p. 1961-3.

35. Charbonneau, P., et al., *Fluoroquinolone use and methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(6): p. 778-84.
36. Venezia, R.A., et al., *Selection of high-level oxacillin resistance in heteroresistant Staphylococcus aureus by fluoroquinolone exposure*. J Antimicrob Chemother, 2001. **48**(3): p. 375-81.
37. Weber, S.G., et al., *Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospitalized patients*. Emerg Infect Dis, 2003. **9**(11): p. 1415-22.
38. Frank, M.O., et al., *Decrease in expenditures and selected nosocomial infections following implementation of an antimicrobial-prescribing improvement program*. Clin Perform Qual Health Care, 1997. **5**(4): p. 180-8.
39. Gerding, D.N., et al., *Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital*. Antimicrob Agents Chemother, 1991. **35**(7): p. 1284-90.
40. Mouton, R.P., J.H. Glerum, and A.C. van Loenen, *Relationship between antibiotic consumption and frequency of antibiotic resistance of four pathogens--a seven-year survey*. J Antimicrob Chemother, 1976. **2**(1): p. 9-19.
41. Box, G.E.P. and G.M. Jenkins, *Time series analysis; forecasting and control*. 1970, San Francisco,: Holden-Day. xix, 553 p.
42. Harbarth, S. and M.H. Samore, *Interventions to control MRSA: high time for time-series analysis?* J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(3): p. 431-3.
43. Mahamat, A., et al., *Impact of infection control interventions and antibiotic use on hospital MRSA: a multivariate interrupted time-series analysis*. Int J Antimicrob Agents, 2007. **30**(2): p. 169-76.
44. Monnet, D.L., et al., *Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models*. Clin Microbiol Infect, 2001. **7 Suppl 5**: p. 29-36.
45. Pankratz, A., *Forecasting with dynamic regression models*. Wiley series in probability and mathematical statistics. Applied probability and statistics,. 1991, New York: Wiley. xiii, 386 p.

46. Flaherty, J.P. and R.A. Weinstein, *Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive-care unit*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1996. **17**(4): p. 236-48.
47. Gold, H.S. and R.C. Moellering, Jr., *Antimicrobial-drug resistance*. N Engl J Med, 1996. **335**(19): p. 1445-53.
48. Struelens, M.J., *The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions*. Bmj, 1998. **317**(7159): p. 652-4.
49. Panlilio, A.L., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in U.S. hospitals, 1975-1991*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1992. **13**(10): p. 582-6.
50. Diekema, D.J., et al., *Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999*. Clin Infect Dis, 2001. **32 Suppl 2**: p. S114-32.
51. Tenover, F.C., et al., *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolate from a patient in Pennsylvania*. Antimicrob Agents Chemother, 2004. **48**(1): p. 275-80.
52. *Staphylococcus aureus resistant to vancomycin--United States, 2002*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002. **51**(26): p. 565-7.
53. Sieradzki, K. and A. Tomasz, *A highly vancomycin-resistant laboratory mutant of Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol Lett, 1996. **142**(2-3): p. 161-6.
54. Schaberg, D.R., D.H. Culver, and R.P. Gaynes, *Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection*. Am J Med, 1991. **91**(3B): p. 72S-75S.
55. Low, D.E., et al., *Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999*. Clin Infect Dis, 2001. **32 Suppl 2**: p. S133-45.
56. Endtz, H.P., et al., *Fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in The Netherlands*. J Clin Microbiol, 1997. **35**(12): p. 3026-31.

57. Bradford, P.A., *Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat*. Clin Microbiol Rev, 2001. **14**(4): p. 933-51, table of contents.
58. Livermore, D.M., *Bacterial resistance to carbapenems*. Adv Exp Med Biol, 1995. **390**: p. 25-47.
59. Bush, K., *Is it important to identify extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates?* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1996. **15**(5): p. 361-4.
60. Winokur, P.L., et al., *Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region*. Clin Infect Dis, 2001. **32 Suppl 2**: p. S94-103.
61. Gales, A.C., et al., *Characterization of Pseudomonas aeruginosa isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999*. Clin Infect Dis, 2001. **32 Suppl 2**: p. S146-55.
62. Arias, C.A., et al., *Multicentre surveillance of antimicrobial resistance in enterococci and staphylococci from Colombian hospitals, 2001-2002*. J Antimicrob Chemother, 2003. **51**(1): p. 59-68.
63. Arias, C.A., et al., *MRSA USA300 clone and VREF--a U.S.-Colombian connection?* N Engl J Med, 2008. **359**(20): p. 2177-9.
64. Bettin, A., et al., *[Staphylococcus aureus in residents from a nursing-home in Cartagena]*. Rev Salud Publica (Bogota), 2008. **10**(4): p. 650-7.
65. Cortes, J.A., et al., *[Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Bogota, Colombia: Public Health implications]*. Rev Salud Publica (Bogota), 2007. **9**(3): p. 448-54.
66. Cruz, C., et al., *Tracking methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones in Colombian hospitals over 7 years (1996-2003): emergence of a new dominant clone*. Int J Antimicrob Agents, 2005. **26**(6): p. 457-62.
67. Arias, C.A., et al., *Cotransfer of antibiotic resistance genes and a hylEfm-containing virulence plasmid in Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother, 2009. **53**(10): p. 4240-6.
68. Villegas, M.V., et al., *Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases in South America*. Clin Microbiol Infect, 2008. **14 Suppl 1**: p. 154-8.

69. Buitrago G, Alvarez CA, Eslava JE, Leal AL, Cortes JA. Trends for markers of bacterial resistance in 21 high complexity hospitals in Bogotá, Colombia, 2001-2004. En: *Resúmenes del 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); Washington; 2005. Poster A-3473.*
70. GREBO. *Marcadores y perfiles de resistencia. 2001 - 2008.* [cited 2009.
71. Paterson, D.L. and R.A. Bonomo, *Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update.* Clin Microbiol Rev, 2005. **18**(4): p. 657-86.
72. Stelling, J.M. and T.F. O'Brien, *Surveillance of antimicrobial resistance: the WHONET program.* Clin Infect Dis, 1997. **24 Suppl 1**: p. S157-68.
73. O'Brien, T.F. and J.M. Stelling, *WHONET: removing obstacles to the full use of information about antimicrobial resistance.* Diagn Microbiol Infect Dis, 1996. **25**(4): p. 162-8.
74. O'Brien, T.F. and J.M. Stelling, *WHONET: an information system for monitoring antimicrobial resistance.* Emerg Infect Dis, 1995. **1**(2): p. 66.
75. World Health Organization. Drug Resistance - WHONET Software. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/en/index.html> Consultado 26 Julio 2005
76. Cizman, M., *The use and resistance to antibiotics in the community.* Int J Antimicrob Agents, 2003. **21**(4): p. 297-307.
77. Garcia-Rey, C., et al., *Pharmacoepidemiological analysis of provincial differences between consumption of macrolides and rates of erythromycin resistance among Streptococcus pyogenes isolates in Spain.* J Clin Microbiol, 2002. **40**(8): p. 2959-63.
78. Walther, S.M., et al., *Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units.* Acta Anaesthesiol Scand, 2002. **46**(9): p. 1075-81.
79. World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statics Methodology. Disponible en: <http://www.whocc.no.atcddd/> Consultado 1 Julio 2005
80. Lopez-Lozano, J.M., et al., *Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis.* Int J Antimicrob Agents, 2000. **14**(1): p. 21-31.

81. Monnet, D.L., et al., *Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project and National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1998. **19**(6): p. 388-94.
82. Monnet, D.L., et al., *Antimicrobial drug use and methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Aberdeen, 1996-2000*. Emerg Infect Dis, 2004. **10**(8): p. 1432-41.
83. Martinez-Schnell, B. and R.J. Waxweiler, *Increases in premature mortality due to homicide--United States, 1968-1985*. Violence Vict, 1989. **4**(4): p. 287-93.
84. Rios, M., et al., *[Time series in the epidemiology of typhoid fever in Spain]*. Med Clin (Barc), 1996. **106**(18): p. 686-9.
85. Clinical and Laboratory Standards Institute., *Clinical and Laboratory Standards Institute : [document]*. 2005, Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, Pa. p. v.
86. Natsch, S., et al., *Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1998. **17**(1): p. 20-4.
87. Cornaglia, G., et al., *European recommendations for antimicrobial resistance surveillance*. Clin Microbiol Infect, 2004. **10**(4): p. 349-83.
88. DeLurgio, S.A., *Forecasting principles and applications*. 1st ed. 1998, Boston: Irwin/McGraw-Hill. xxviii, 802 p.
89. Doern, G.V., *Antimicrobial use and the emergence of antimicrobial resistance with Streptococcus pneumoniae in the United States*. Clin Infect Dis, 2001. **33** Suppl 3: p. S187-92.
90. Harbarth, S., et al., *Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(9): p. 1462-8.
91. Miranda, M.C., et al., *[Antimicrobial resistance in gram negative bacteria isolated from intensive care units of Colombian hospitals, WHONET 2003, 2004 and 2005]*. Biomedica, 2006. **26**(3): p. 424-33.
92. Metz-Gercek, S. and H. Mittermayer, *The European surveillance activities EARSS and ESAC in the context of ABS International*. Wien Klin Wochenschr, 2008. **120**(9-10): p. 264-7.

93. Kern, W.V., M. Steib-Bauert, and K. With, *Comment on: hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002)*. J Antimicrob Chemother, 2006. **58**(4): p. 900-1; author reply 901-2.
94. Murphy, J.F., *European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC): Ireland has lessons to learn*. Ir Med J, 2005. **98**(6): p. 164.
95. Coenen, S., et al., *European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe*. Qual Saf Health Care, 2007. **16**(6): p. 440-5.
96. Kaier, K., et al., *The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains: a time-series analysis*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(3): p. 609-14.
97. Oduyebo, O.O., et al., *Correlating antibiotic consumption with antimicrobial resistance of uropathogens in a university teaching hospital in Lagos, Nigeria*. Niger J Clin Pract, 2008. **11**(4): p. 305-8.
98. Canton, R. and J. Cobo, *[Hospital antibiotic use and resistance: A relationship that is difficult to measure and complex to interpret.]*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2009. **27**(8): p. 437-40.
99. Shardell, M., et al., *Statistical analysis and application of quasi experiments to antimicrobial resistance intervention studies*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(7): p. 901-7.
100. Trick, W.E., et al., *Multicenter intervention program to increase adherence to hand hygiene recommendations and glove use and to reduce the incidence of antimicrobial resistance*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007. **28**(1): p. 42-9.
101. Vernaz, N., et al., *Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and Clostridium difficile*. J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(3): p. 601-7.
102. Polk, R.E., et al., *Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy*. Clin Infect Dis, 2007. **44**(5): p. 664-70.
103. Hekster, Y.A., et al., *The defined daily dose per 100 bed-days as a unit of comparison and a parameter for studying antimicrobial drug use in a university hospital. A retrospective study of the effects of guidelines and audit on antimicrobial drug use*. J Clin Hosp Pharm, 1982. **7**(4): p. 251-60.

104. Dalton, B., D. Sabuda, and J. Conly, *Trends in antimicrobial consumption may be affected by units of measure*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(3): p. 399-400; author reply 400-1.
105. Baquero, F., *Low-level antibacterial resistance: a gateway to clinical resistance*. Drug Resist Updat, 2001. **4**(2): p. 93-105.

ANEXO 1. ENCUESTA COINTERVENCIONES

“Relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana en hospitales colombianos de tercer nivel de atención”

Esta encuesta pretende caracterizar algún tipo de intervención que pueda estar relacionada con el comportamiento de la resistencia bacteriana y el consumo de antimicrobianos registrado en su institución. El diligenciamiento de este documento tomará 10 minutos, agradecemos registre la información de la forma más fidedigna posible.

Información personal:

Institución:

Nombre:

Cargo en la institución:

Fecha de vinculación a la institución: ___/___/_____ (día/mes/año)

Fecha de vinculación al comité de infecciones: ___/___/_____ (día/mes/año)

Intervenciones:

Se consideran cointervenciones que pueden afectar la frecuencia de microorganismos multirresistentes (MMR) o el consumo de antimicrobianos en una institución las siguientes:

1. Caracterización (Vigilancia, investigación):

- a. Sistemas de vigilancia de resistencia bacteriana (que incluyan difusión de tasas de resistencia con una periodicidad no menor de una vez cada trimestre)
- b. Sistemas de vigilancia de consumo de antimicrobianos (que incluyan difusión de información de consumo con una periodicidad no menor de una vez cada trimestre)
- c. Vigilancia o evaluación de la prescripción de antibióticos (que incluya retroalimentación individual o por áreas del hospital)
- d. Implementación de un programa de detección y aislamiento de pacientes colonizados
- e. Implementación de un programa de detección y aislamiento de personal de salud colonizado
- f. Evaluación de factores de riesgo, pronóstico o desenlaces a través de procesos de investigación (es necesario que la información haya sido divulgada en la institución y entre la población evaluada).

2. Orientación/educación:

- a. Difusión y seguimiento de guías de práctica clínica en control de infecciones (Ej. Prevención ITU catéter, prevención y manejo ISO, etc.)
- b. Difusión y seguimiento de guías o instructivos de uso racional de antimicrobianos (Ej. Guía de profilaxis pre quirúrgica, uso de antibióticos en UCI u otros servicios, etc.)
- c. Estrategias de entrenamiento con una intensidad mínima de 10 horas por participante (pueden ser virtuales o presenciales).
- d. Disposición de materiales electrónicos o impresos con orientación educativa.

3. Organizacional/estructural

- a. Programa de incentivos (reconocimientos, financieros, etc.) por adherencia a prácticas aceptadas en vigilancia, tratamiento y prevención.
- b. Cambios estructurales en la institución que lleven a una mejora en los procesos de control de infecciones o en las condiciones de atención de la institución.
- c. Programa de uso racional de antimicrobianos (formularios, alertas de prescripción, restricción de antimicrobianos, rotación, combinación o “de escalation” de antimicrobianos etc.).
- d. Sanciones o programas de carácter coercitivo (si aplica).

A continuación detalle en la tabla que tipo de intervenciones de este tipo han sido implementadas en algún momento en su institución en el periodo 2001 a 2008:

Agradecemos el tiempo que ha dedicado a completar esta encuesta.

En caso de alguna aclaración o requerimiento nos comunicaremos con usted. ¡Gracias!

ANEXO 2. MODELO MULTIVARIADO DE FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1694

El Proc ARIMA

Nombre de la variable = oh

```

Periodo(s) de diferenciación           1
Media de series de trabajo             0.038581
Desviación estándar                   0.814577
Número de observaciones                83
Observation(s) eliminated by differencing 1
    
```

Autocorrelaciones

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.		
0	0.663535	1.00000												*****	*****										0	
1	-0.347425	-0.52360													*****	*	.									0.109764
2	0.026820	0.04042													.	*	.									0.136581
3	0.011546	0.01740													.	.	.									0.136725
4	0.0064225	0.00968													.	.	.									0.136752
5	-0.063789	-0.09613													.	**	.									0.136760
6	0.059562	0.08976													.	**	.									0.137572
7	-0.058253	-0.08779													.	**	.									0.138275
8	0.074406	0.11214													.	**	.									0.138945
9	-0.012400	-0.01869													.	.	.									0.140031
10	-0.068325	-0.10297													.	**	.									0.140062

"." marca dos errores estándar

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1		
1	0.79192													.	*****									
2	0.61429													.	*****									
3	0.49010													.	*****									
4	0.40479													.	*****									
5	0.33079													.	*****									
6	0.22040													.	****									
7	0.13956													.	***									
8	0.06993													.	*	.								
9	0.05470													.	*	.								
10	0.04117													.	*	.								

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1695

El Proc ARIMA

Autocorrelaciones parciales

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1		
1	-0.52360													*****	.									
2	-0.32202													*****	.									
3	-0.18941													****	.									
4	-0.09259													.	**	.								
5	-0.18986													****	.									
6	-0.10736													.	**	.								
7	-0.17915													****	.									
8	-0.03694													.	*	.								
9	0.03834													.	*	.								
10	-0.11507													.	**	.								

Comprobación de autocorrelación del ruido blanco

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Autocorrelaciones-----					
6	25.34	6	0.0003	-0.524	0.040	0.017	0.010	-0.096	0.090

Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo
MU	0.04408	0.01263	3.49	0.0008	0
MA1,1	0.82862	0.06780	12.22	<.0001	1

Constante Estimación	0.044078
Varianza Estimación	0.393309
Error estand Estimación	0.627144
AIC	160.0672
SBC	164.9048
Número de residuales	83

* AIC y SBC no incluyen determinante de la log.

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1696

El Proc ARIMA

Correlations of Parameter Estimates

Parámetro	MU	MA1,1
MU	1.000	-0.203
MA1,1	-0.203	1.000

Autocorrelation Check of Residuals

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Autocorrelaciones-----					
6	1.24	5	0.9413	-0.026	0.045	0.038	-0.020	-0.084	0.048
12	3.29	11	0.9864	-0.020	0.103	-0.007	-0.082	0.058	0.017
18	9.56	17	0.9210	-0.232	0.036	0.039	-0.026	-0.012	0.067
24	12.69	23	0.9585	-0.134	-0.010	-0.033	0.032	0.068	-0.053

Autocorrelation Plot of Residuals

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
0	0.393309	1.00000																						0
1	-0.010306	-.02620									.	*		.										0.109764
2	0.017818	0.04530									.	*		.										0.109840
3	0.014758	0.03752									.	*		.										0.110064
4	-0.0078662	-.02000									.		.											0.110218
5	-0.032867	-.08357									.	**		.										0.110262
6	0.018721	0.04760									.	*		.										0.111023
7	-0.0079384	-.02018									.		.											0.111268
8	0.040636	0.10332									.	**		.										0.111312
9	-0.0026866	-.00683									.		.											0.112462
10	-0.032183	-.08183									.	**		.										0.112467

"," marca dos errores estándar

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	0.02050												.	*									
2	-0.06818												.	*									
3	-0.06276												.	*									
4	0.01761												.										
5	0.11095												.		**								
6	-0.02793												.	*									

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1697

El Proc ARIMA

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
7	-0.00763												.	**									
8	-0.11121												.	**									
9	0.01214												.										
10	0.09501												.	**									

Autocorrelaciones parciales

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	-0.02620												.	*									
2	0.04465												.	*									
3	0.03993												.	*									
4	-0.02010												.										
5	-0.08856												.	**									
6	0.04389												.	*									
7	-0.00803												.										
8	0.10603												.	**									
9	-0.00823												.										
10	-0.09881												.	**									

Modelo para la variable oh

Media estimada 0.044078
 Periodo(s) de diferenciación 1

Factores de la media móvil

Factor 1: 1 - 0.82862 B**(1)

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1698

El Proc ARIMA

Nombre de la variable = cip

Media de series de trabajo 3.836134
 Desviación estándar 2.21326
 Número de observaciones 96

Autocorrelaciones

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
0	4.898518	1.00000																						0
1	3.354936	0.68489											.											0.102062
2	3.073911	0.62752										.												0.142088
3	2.584901	0.52769										.												0.168501

4	2.395998	0.48913	.	*****	0.184916
5	2.532745	0.51704	.	*****	0.197935
6	2.045126	0.41750	.	*****	0.211536
7	2.185699	0.44620	.	*****	0.219952
8	1.519022	0.31010	.	*****	0.229187
9	1.257324	0.25667	.	*****	0.233517
10	1.203237	0.24563	.	*****	0.236437

"," marca dos errores estándar

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1
1	-0.31235									*****			.									
2	-0.15189									***			.									
3	0.07585									.			**									
4	-0.00945									.			.									
5	-0.13642									***			.									
6	0.13444									.			***									
7	-0.21672									****			.									
8	0.06684									.			*									
9	0.10036									.			**									
10	-0.03903									.	*		.									

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1699

El Proc ARIMA

Autocorrelaciones parciales

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1
1	0.68489									.			*****									
2	0.29843									.			*****									
3	0.04503									.			*									
4	0.07900									.			**									
5	0.20140									.			****									
6	-0.09549									.	**		.									
7	0.11229									.			**									
8	-0.17117									.	***		.									
9	-0.08901									.	**		.									
10	0.05551									.	*		.									

Comprobación de autocorrelación del ruido blanco

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Autocorrelaciones-----																		
6	184.36	6	<.0001	0.685	0.628	0.528	0.489	0.517	0.417													

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1700

El Proc ARIMA

Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo
MU	7.54513	1.26407	5.97	<.0001	0
MA1,1	0.25916	0.12086	2.14	0.0346	2
AR1,1	0.45155	0.09997	4.52	<.0001	1
AR1,2	0.54609	0.10537	5.18	<.0001	2

Constante Estimación 0.017796
 Varianza Estimación 2.233109

Error estand Estimación 1.494359
 AIC 353.4764
 SBC 363.7338
 Número de residuales 96
 * AIC y SBC no incluyen determinante de la log.

Correlations of Parameter Estimates

Parámetro	MU	MA1,1	AR1,1	AR1,2
MU	1.000	0.004	-0.001	0.007
MA1,1	0.004	1.000	-0.477	0.536
AR1,1	-0.001	-0.477	1.000	-0.961
AR1,2	0.007	0.536	-0.961	1.000

Autocorrelation Check of Residuals

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Autocorrelaciones-----					
6	4.75	3	0.1913	-0.009	0.036	-0.044	-0.121	0.152	-0.071
12	20.68	9	0.0142	0.245	-0.052	-0.049	0.101	-0.187	0.190
18	27.98	15	0.0217	-0.073	0.016	0.117	-0.102	0.056	-0.170
24	33.18	21	0.0443	0.153	0.063	-0.071	0.066	-0.037	0.061

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1701

El Proc ARIMA

Autocorrelation Plot of Residuals

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
0	2.233109	1.00000																						0
1	-0.020960	-0.00939																						0.102062
2	0.081427	0.03646													*									0.102071
3	-0.099143	-0.04440													*									0.102207
4	-0.269316	-0.12060													**									0.102407
5	0.339977	0.15224													*									0.103876
6	-0.157851	-0.07069													*									0.106175
7	0.546963	0.24493													*									0.106664
8	-0.116819	-0.05231													*									0.112370
9	-0.109153	-0.04888													*									0.112624
10	0.226559	0.10145													**									0.112845

"," marca dos errores estándar

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	-0.08466																						
2	0.00667																						
3	0.02910														*								
4	0.08509														*								
5	-0.10086														**								
6	0.05572														*								
7	-0.22073														*								
8	0.05630														*								
9	0.03295														*								
10	-0.08422														**								

Autocorrelaciones parciales

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1
---------	-------------	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

1	-0.00939	.	.
2	0.03638	.	*
3	-0.04379	.	*
4	-0.12306	.	**
5	0.15583	.	***
6	-0.06507	.	*
7	0.23277	.	****
8	-0.06344	.	*
9	-0.02784	.	*
10	0.09298	.	**

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1702

El Proc ARIMA

Modelo para la variable cip

Media estimada 7.545132

Factores autoregresivos

Factor 1: 1 - 0.45155 B**(1) - 0.54609 B**(2)

Factores de la media móvil

Factor 1: 1 - 0.25916 B**(2)

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1703

El Proc ARIMA

Nombre de la variable = cro

Periodo(s) de diferenciación 1
 Media de series de trabajo -0.0175
 Desviación estándar 1.039715
 Número de observaciones 95
 Observation(s) eliminated by differencing 1

Autocorrelaciones

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
0	1.081007	1.00000																						0
1	-0.581795	-0.53820																						0.102598
2	0.186063	0.17212																						0.128935
3	-0.109524	-0.10132																						0.131332
4	0.110496	0.10222																						0.132152
5	-0.105141	-0.09726																						0.132982
6	0.109203	0.10102																						0.133728
7	-0.078919	-0.07301																						0.134529
8	-0.073263	-0.06777																						0.134946
9	0.231372	0.21403																						0.135303
10	-0.242812	-0.22462																						0.138822

"." marca dos errores estándar

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1		
1	0.51547																							
2	0.19676																							
3	0.08059																							

4	-0.00306	.	.
5	0.02132	.	.
6	0.00400	.	.
7	0.05830	*	.
8	0.00753	.	.
9	-0.05804	*	.
10	0.03795	*	.

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1704

El Proc ARIMA

Autocorrelaciones parciales

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	-0.53820											*****											.
2	-0.16546											.***											.
3	-0.11927											. **											.
4	0.02031											.											.
5	-0.03824											.	*										.
6	0.04616											.		*									.
7	0.01002											.											.
8	-0.15670											.***											.
9	0.15266											.		***									.
10	-0.05541											.	*										.

Comprobación de autocorrelación del ruido blanco

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Autocorrelaciones-----																		
6	35.44	6	<.0001	-0.538	0.172	-0.101	0.102	-0.097	0.101													

El Proc ARIMA

Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo
MA1,1	0.33475	0.17373	1.93	0.0570	1
AR1,1	-0.31525	0.17458	-1.81	0.0742	1

Varianza Estimación 0.753662
 Error estand Estimación 0.868137
 AIC 244.7099
 SBC 249.8177
 Número de residuales 95
 * AIC y SBC no incluyen determinante de la log.

Correlations of Parameter Estimates

Parámetro	MA1,1	AR1,1
MA1,1	1.000	0.825
AR1,1	0.825	1.000

Autocorrelation Check of Residuals

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Autocorrelaciones-----					
6	0.63	4	0.9601	0.003	-0.005	-0.024	0.053	-0.028	0.044
12	6.79	10	0.7453	-0.086	-0.026	0.126	-0.172	-0.018	0.060
18	13.89	16	0.6066	0.045	0.094	0.165	-0.152	-0.009	0.018
24	20.44	22	0.5554	-0.032	0.020	0.142	-0.122	0.079	0.096

Autocorrelation Plot of Residuals

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
0	0.753662	1.00000												*****										0
1	0.0020891	0.00277												.										0.102598
2	-0.0041178	-.00546												.										0.102599
3	-0.017857	-.02369												.										0.102602
4	0.040223	0.05337												.	*									0.102659
5	-0.020745	-.02753												.	*									0.102951
6	0.033151	0.04399												.	*									0.103028
7	-0.064565	-.08567												.	**									0.103226

El Proc ARIMA

Autocorrelation Plot of Residuals

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
8	-0.019829	-0.02631											.	*										0.103972
9	0.094696	0.12565											.		***									0.104042
10	-0.129316	-0.17158											.	***										0.105627

"," marca dos errores estándar

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	-0.07131											.	*										
2	0.00347											.											
3	0.05664											.		*									
4	-0.07753											.	**										
5	0.06000											.		*									
6	-0.07369											.	*										
7	0.08730											.		**									
8	0.03272											.		*									
9	-0.13087											.	***										
10	0.17638											.		****									

Autocorrelaciones parciales

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	0.00277											.											
2	-0.00547											.											
3	-0.02366											.											
4	0.05350											.		*									
5	-0.02823											.	*										
6	0.04444											.		*									
7	-0.08449											.	**										
8	-0.02882											.	*										
9	0.13150											.		***									
10	-0.18962											.	****										

Modelo para la variable cro

Periodo(s) de diferenciación 1

No hay ningún término medio en este modelo.

El Proc ARIMA

Factores autoregresivos

Factor 1: $1 + 0.31525 B^{**}(1)$

Factores de la media móvil

Factor 1: $1 - 0.33475 B^{**}(1)$

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1708

El Proc ARIMA

Nombre de la variable = sam

Periodo(s) de diferenciación 1
 Media de series de trabajo 0.503163
 Desviación estándar 5.226638
 Número de observaciones 95
 Observation(s) eliminated by differencing 1

Autocorrelaciones

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
0	27.317744	1.00000																						0
1	-7.333964	-.26847												*****	.									0.102598
2	-1.439194	-.05268									.	*		.										0.109744
3	0.558133	0.02043									.			.										0.110010
4	-2.950243	-.10800									.	**		.										0.110050
5	0.0074762	0.00027									.			.										0.111160
6	2.229066	0.08160									.		**	.										0.111160
7	0.128219	0.00469									.			.										0.111788
8	-0.117835	-.00431									.			.										0.111790
9	0.166894	0.00611									.			.										0.111792
10	0.072193	0.00264									.			.										0.111796

"." marca dos errores estándar

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	0.35008										.		*****										
2	0.17774										.		****										
3	0.10777										.		**	.									
4	0.12576										.		***	.									
5	0.01946										.		.	.									
6	-0.06948										.	*	.	.									
7	-0.04660										.	*	.	.									
8	-0.02412										.		.	.									
9	-0.02422										.		.	.									
10	-0.02367										.		.	.									

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1709

El Proc ARIMA

Autocorrelaciones parciales

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	-0.26847											****											
2	-0.13445											***											
3	-0.03480											*											
4	-0.13039											***											
5	-0.07739											**											
6	0.04073											.	*										
7	0.03648											.	*										
8	0.00957											.	.										
9	0.01043											.	.										
10	0.02764											.	*										

Comprobación de autocorrelación del ruido blanco

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Autocorrelaciones-----						
6	9.25	6	0.1598	-0.268	-0.053	0.020	-0.108	0.000	0.082	

15:08 Tuesday, September 28, 2009 17:10

El Proc ARIMA

AVISO: The model defined by the new estimates is unstable. The iteration process has been terminated.

AVISO: Estimates may not have converged.

Resumen de la optimización de la estimación ARIMA

Método de estimación	Cuadrados mínimos condicionales
Parámetros estimados	3
Criterios de terminación	Cambio relativo máximo en los estimadores
Valor de terminación de la iteración	0.001
Valor de los criterios	0.108503
Valor absoluto máximo del gradiente	682.5661
Cambio de R-cuadrado desde la última iteración	0.077472
Función objetiva	Suma de los residuales cuadrados
Valor de la función objetiva	2171.081
Coefficiente Lambda de Marquardt	1E-10
Valor de perturbación para el cálculo de derivadas por métodos numéricos	0.001
Iteraciones	23
Mensaje de aviso	Puede que los estimadores no hayan convergido

Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo
MU	0.31922	0.05537	5.77	<.0001	0
MA1,1	1.00000	0.03184	31.41	<.0001	1
AR1,1	0.63401	0.10573	6.00	<.0001	1

Constante Estimación	0.116829
Varianza Estimación	23.59871
Error estand Estimación	4.85785
AIC	572.8632
SBC	580.5248
Número de residuales	95

* AIC y SBC no incluyen determinante de la log.

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1711

El Proc ARIMA

Correlations of Parameter Estimates

Parámetro	MU	MA1,1	AR1,1
MU	1.000	0.899	0.548
MA1,1	0.899	1.000	0.543
AR1,1	0.548	0.543	1.000

Autocorrelation Check of Residuals

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Autocorrelaciones-----					
6	2.82	4	0.5881	-0.066	0.029	0.067	-0.047	0.049	0.116
12	5.30	10	0.8704	0.038	0.017	0.011	0.000	-0.130	0.061
18	6.64	16	0.9796	-0.001	0.002	0.045	0.017	0.009	-0.094
24	11.27	22	0.9707	0.175	-0.056	-0.033	0.012	-0.045	-0.027

Autocorrelation Plot of Residuals

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
0	23.598711	1.00000		*****													0							
1	-1.553812	-.06584		.	*	.														0.102598				
2	0.686134	0.02908		.	.	*	.														0.103042			
3	1.592208	0.06747		.	.	.	*	.														0.103128		
4	-1.098011	-.04653		.	*	.	.														0.103592			
5	1.166189	0.04942		*	.														0.103811	
6	2.732254	0.11578		**	.														0.104059
7	0.901210	0.03819		*	.														0.105406
8	0.395174	0.01675															0.105552
9	0.258214	0.01094															0.105579
10	0.011609	0.00049															0.105591

"." marca dos errores estándar

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	0.07985		**	.									
2	-0.03202		*	.	.	.									
3	-0.04967		*	.	.									
4	0.04501		*	.									
5	-0.05045		*	.									
6	-0.12482		**	.									

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1712

El Proc ARIMA

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
7	-0.05698		*	.									
8	-0.00786										
9	0.00093										
10	-0.00266										

Autocorrelaciones parciales

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	-0.06584												.	*									
2	0.02485												.										
3	0.07133												.		*								
4	-0.03862												.		*								
5	0.04033												.		*								
6	0.12085												.		**								
7	0.05789												.		*								
8	0.00846												.										
9	-0.00137												.										
10	0.00275												.										

Modelo para la variable sam

Media estimada 0.319217
 Periodo(s) de diferenciación 1

Factores autoregresivos

Factor 1: 1 - 0.63401 B**(1)

Factores de la media móvil

Factor 1: 1 - 1 B**(1)

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1713

El Proc ARIMA

Nombre de la variable = fep

Periodo(s) de diferenciación 1
 Media de series de trabajo 0.010001
 Desviación estándar 1.181228
 Número de observaciones 95
 Observation(s) eliminated by differencing 1

Autocorrelaciones

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
0	1.395299	1.00000																						0
1	-0.494927	-.35471																						0.102598
2	-0.123666	-.08863																						0.114783
3	0.107100	0.07676																						0.115501
4	-0.175197	-.12556																						0.116037
5	0.041869	0.03001																						0.117458
6	0.160258	0.11486																						0.117539
7	-0.172122	-.12336																						0.118715
8	-0.223784	-.16038																						0.120056
9	0.344166	0.24666																						0.122291
10	-0.209218	-.14994																						0.127420

"." marca dos errores estándar

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	0.54073												.										
2	0.39421												.										
3	0.30667												.										

4	0.28706	.	*****
5	0.18772	.	****
6	0.17640	.	****
7	0.21914	.	****
8	0.19755	.	****
9	0.02948	.	* .
10	0.06154	.	* .

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1714

El Proc ARIMA

Autocorrelaciones parciales

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	-0.35471										*****	.											
2	-0.24531										****	.											
3	-0.06014										*	.											
4	-0.16608										***	.											
5	-0.09445										**	.											
6	0.06149										*	.											
7	-0.06113										*	.											
8	-0.27355										****	.											
9	0.04583										*	.											
10	-0.09749										**	.											

Comprobación de autocorrelación del ruido blanco

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Autocorrelaciones-----																		
6	16.76	6	0.0102	-0.355	-0.089	0.077	-0.126	0.030	0.115													

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1715

El Proc ARIMA

Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo
MA1,1	0.84080	0.08159	10.31	<.0001	1
AR1,1	0.35631	0.14045	2.54	0.0129	1

Varianza Estimación 1.123401
 Error estand Estimación 1.059906
 AIC 282.6312
 SBC 287.739
 Número de residuales 95
 * AIC y SBC no incluyen determinante de la log.

Correlations of Parameter Estimates

Parámetro	MA1,1	AR1,1
MA1,1	1.000	0.724
AR1,1	0.724	1.000

Autocorrelation Check of Residuals

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Autocorrelaciones-----								
--------------	--------------	----	------------	-----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

6	2.49	4	0.6471	-0.026	0.042	0.110	-0.064	0.032	0.071
12	11.29	10	0.3356	-0.133	-0.155	0.157	-0.112	0.056	0.015
18	22.64	16	0.1236	-0.238	0.155	-0.068	-0.106	-0.031	0.050
24	25.46	22	0.2756	-0.096	0.057	0.048	-0.086	0.026	-0.001

Autocorrelation Plot of Residuals

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
0	1.123401	1.00000												*****										0
1	-0.029661	-0.02640												.	*									0.102598
2	0.046682	0.04155												.		*								0.102669
3	0.123385	0.10983												.		**								0.102846
4	-0.072295	-0.06435												.		*								0.104074
5	0.035731	0.03181												.		*								0.104492
6	0.079295	0.07058												.		*								0.104593
7	-0.149627	-0.13319												.		***								0.105094

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1716

El Proc ARIMA

Autocorrelation Plot of Residuals

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
8	-0.174443	-0.15528												.	***									0.106856
9	0.176797	0.15738												.		***								0.109205
10	-0.126242	-0.11237												.	**									0.111567

"." marca dos errores estándar

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	-0.02125												.		.								
2	-0.09324												.	**		.							
3	-0.05188												.		*		.						
4	0.06794												.		*		.						
5	-0.08516												.	**		.							
6	-0.04450												.		*		.						
7	0.12367												.		**		.						
8	0.15307												.		***		.						
9	-0.14659												.	***		.							
10	0.05392												.		*		.						

Autocorrelaciones parciales

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	-0.02640												.		*		.						
2	0.04089												.		*		.						
3	0.11223												.		**		.						
4	-0.06083												.		*		.						
5	0.01939												.		.		.						
6	0.06638												.		*		.						
7	-0.12150												.	**		.							
8	-0.18284												.	***		.							
9	0.16122												.		***		.						
10	-0.05916												.		*		.						

Modelo para la variable fep

Periodo(s) de diferenciación 1
 No hay ningún término medio en este modelo.

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1717

El Proc ARIMA

Factores autoregresivos

Factor 1: 1 - 0.35631 B**(1)

Factores de la media móvil

Factor 1: 1 - 0.8408 B**(1)

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1718

El Proc ARIMA

Nombre de la variable = tzp

Periodo(s) de diferenciación 1
 Media de series de trabajo 0.055003
 Desviación estándar 0.772044
 Número de observaciones 95
 Observation(s) eliminated by differencing 1

Autocorrelaciones

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
0	0.596052	1.00000																						0
1	-0.174757	-.29319									*****													0.102598
2	-0.067669	-.11353									. **													0.111068
3	-0.097114	-.16293									. ***													0.112282
4	0.019832	0.03327									. *													0.114744
5	0.108292	0.18168									. ****													0.114846
6	-0.078779	-.13217									. ***													0.117832
7	0.029878	0.05013									. *													0.119383
8	0.035498	0.05955									. *													0.119604
9	-0.110174	-.18484									. ****													0.119916
10	0.069488	0.11658									. **													0.122878

"," marca dos errores estándar

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	0.53651										.												*****
2	0.42515										.												*****
3	0.39628										.												*****
4	0.16973										.												***
5	0.06951										.												*
6	0.13988										.												***
7	0.03331										.												*
8	0.01703										.												.
9	0.10054										.												**
10	-0.00709										.												.

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1719

El Proc ARIMA

Autocorrelaciones parciales

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1		
1	-0.29319									*****														
2	-0.21825									****														
3	-0.30726									*****														
4	-0.20699									****														
5	0.03694									.			*											
6	-0.13914									***														
7	-0.01057									.														
8	0.12439									.			**											
9	-0.17694									****														
10	0.01173									.														

Comprobación de autocorrelación del ruido blanco

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Autocorrelaciones-----																			
6	17.66	6	0.0071	-0.293	-0.114	-0.163	0.033	0.182	-0.132														

El Proc ARIMA

Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo
MU	0.05164	0.02627	1.97	0.0524	0
MA1,1	0.64209	0.07978	8.05	<.0001	1

Constante Estimación 0.051638
 Varianza Estimación 0.495238
 Error estand Estimación 0.703731
 AIC 204.8189
 SBC 209.9266
 Número de residuales 95
 * AIC y SBC no incluyen determinante de la log.

Correlations of Parameter Estimates

Parámetro	MU	MA1,1
MU	1.000	-0.019
MA1,1	-0.019	1.000

Autocorrelation Check of Residuals

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Autocorrelaciones-----					
6	10.41	5	0.0644	0.141	-0.137	-0.194	0.016	0.164	-0.027
12	13.26	11	0.2768	0.024	0.002	-0.135	0.058	0.035	-0.055
18	18.23	17	0.3747	-0.131	-0.057	0.081	0.102	0.018	0.074
24	25.26	23	0.3369	-0.101	-0.025	0.090	0.081	-0.093	-0.147

Autocorrelation Plot of Residuals

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
0	0.495238	1.00000																						0
1	0.069629	0.14060																						0.102598
2	-0.067955	-.13722																						0.104606
3	-0.095969	-.19378																						0.106484
4	0.0077556	0.01566																						0.110134
5	0.081074	0.16371																						0.110157
6	-0.013528	-.02732																						0.112689

El Proc ARIMA

Autocorrelation Plot of Residuals

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
7	0.012011	0.02425									.		.											0.112759
8	0.0010163	0.00205									.		.											0.112814
9	-0.066749	-0.13478									.	***		.										0.112814
10	0.028836	0.05823									.	*		.										0.114496

"." marca dos errores estándar

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	-0.21008										****		.										
2	0.01543										.		.										
3	0.23345										.		*****										
4	-0.07966										.	**		.									
5	-0.14899										.	***		.									
6	0.17018										.		***										
7	-0.07043										.	*		.									
8	-0.09326										.	**		.									
9	0.18228										.		****										
10	-0.10455										.	**		.									

Autocorrelaciones parciales

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	0.14060										.		***										
2	-0.16015										.	***		.									
3	-0.15589										.	***		.									
4	0.04921										.		*										
5	0.11549										.		**										
6	-0.09703										.	**		.									
7	0.09232										.		**										
8	0.02215										.		.										
9	-0.17428										.	***		.									
10	0.12471										.		**										

Modelo para la variable tzp

Media estimada 0.051638
 Periodo(s) de diferenciación 1

El Proc ARIMA

Factores de la media móvil

Factor 1: 1 - 0.64209 B**(1)

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1723

El Proc ARIMA

Nombre de la variable = eco

Media de series de trabajo 0.022416
 Desviación estándar 0.024583
 Número de observaciones 96

Autocorrelaciones

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.
0	0.00060432	1.00000																						0
1	0.00006697	0.11082													**									0.102062
2	0.00012922	0.21383													***									0.103308
3	0.00005404	0.08942													**									0.107820
4	0.00004441	0.07349													*									0.108589
5	-0.0000131	-0.02172													.									0.109106
6	0.00007264	0.12020													**									0.109151
7	5.26778E-6	0.00872													.									0.110521
8	0.00004480	0.07413													*									0.110529
9	0.00004645	0.07687													**									0.111045
10	-0.0000137	-0.02266													.									0.111598
11	0.00005731	0.09484													**									0.111646
12	0.00002797	0.04628													*									0.112482
13	7.76104E-6	0.01284													.									0.112681
14	-0.0000156	-0.02580												*										0.112696
15	-5.941E-6	-0.00983												.										0.112757
16	-0.0000436	-0.07223												*										0.112766
17	0.00001518	0.02512												.	*									0.113247
18	-8.218E-6	-0.01360												.	.									0.113305

"," marca dos errores estándar

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	-0.06656													*									
2	-0.17330													***									
3	-0.05454													*									
4	-0.01256													.									
5	0.09830													.							**		
6	-0.08377													.							**		
7	0.00084													.							.		
8	-0.05138													.							*		
9	-0.02814													.							*		
10	0.08618													.							**		
11	-0.07225													.							*		

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1724

El Proc ARIMA

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
12	-0.05274											.	*										
13	-0.00512											.											.
14	0.03303											.		*									.
15	0.03539											.		*									.
16	0.04270											.		*									.
17	-0.02712											.	*										.
18	-0.00495											.											.

Autocorrelaciones parciales

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
1	0.11082											.	**	.									.
2	0.20405											.	****										.
3	0.05065											.	*	.									.
4	0.01932											.		.									.
5	-0.06095											.	*	.									.
6	0.11001											.	**	.									.
7	0.00137											.		.									.
8	0.03599											.	*	.									.
9	0.05883											.	*	.									.
10	-0.07064											.	*	.									.
11	0.08714											.	**	.									.
12	0.02708											.	*	.									.
13	-0.02107											.		.									.
14	-0.05492											.	*	.									.
15	-0.03360											.	*	.									.
16	-0.03919											.	*	.									.
17	0.03052											.	*	.									.
18	0.00540											.		.									.

Comprobación de autocorrelación del ruido blanco

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Autocorrelaciones-----						
6	8.71	6	0.1904	0.111	0.214	0.089	0.073	-0.022	0.120	
12	11.24	12	0.5086	0.009	0.074	0.077	-0.023	0.095	0.046	
18	12.06	18	0.8443	0.013	-0.026	-0.010	-0.072	0.025	-0.014	

La variable oh se ha diferenciado.

El Proc ARIMA

Correlación de eco y oh

Periodo(s) de diferenciación 1
 Número de observaciones 83
 Observation(s) eliminated by differencing 1
 Varianza de las series transformadas eco 0.003609
 Varianza de las series transformadas oh 0.384621

Se ha suprimido el ruido blanco de ambas series.

Correlaciones cruzadas

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1
-18	-0.0013052	-.03503	.	*
-17	-0.0015715	-.04218	.	*
-16	-0.0000272	-.00073
-15	0.0025356	0.06806	*
-14	0.0021321	0.05723	*
-13	0.0016559	0.04445	*
-12	-0.0003926	-.01054
-11	-0.0002042	-.00548
-10	-0.0032015	-.08593	**
-9	-0.0035640	-.09566	**
-8	-0.0029965	-.08043	**
-7	0.0008572	0.02297
-6	-0.0000608	-.00163
-5	-0.0003213	-.00862
-4	-0.0010074	-.02704	*
-3	-0.0002485	-.00667
-2	-0.0016736	-.04492	*
-1	-0.0027961	-.07505	**
0	-0.0014354	-.03853	*
1	-0.0031284	-.08397	**
2	-0.0043575	-.11696	**
3	-0.0046142	-.12385	**
4	-0.0064854	-.17407	***
5	-0.0056738	-.15229	***
6	-0.0034733	-.09323	**
7	-0.0023314	-.06258	*
8	-0.0019134	-.05136	*
9	0.00062165	0.01669
10	-0.0005002	-.01343
11	0.0021686	0.05821	*
12	-0.0004487	-.01204
13	0.00041275	0.01108
14	-0.0003423	-.00919
15	-0.0002661	-.00714

El Proc ARIMA

Correlaciones cruzadas

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
16	-0.0008160	-.02190												.		.								
17	0.0014485	0.03888												.		*	.							
18	0.0013697	0.03676												.		*	.							

"," marca dos errores estándar

Comprobación de la correlación cruzada entre series

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Correlaciones cruzadas-----																			
5	7.56	6	0.2724	-0.039	-0.084	-0.117	-0.124	-0.174	-0.152														
11	9.14	12	0.6908	-0.093	-0.063	-0.051	0.017	-0.013	0.058														
17	9.34	18	0.9513	-0.012	0.011	-0.009	-0.007	-0.022	0.039														

Se ha eliminado el ruido blanco de ambas variables con el siguiente filtro:

Filtro para eliminar ruidos blancos

Factores de la media móvil

Factor 1: 1 - 0.82862 B**(1)

Correlación de eco y cip

Número de observaciones 96
 Varianza de las series transformadas eco 0.00068
 Varianza de las series transformadas cip 2.336809

Se ha suprimido el ruido blanco de ambas series.

Correlaciones cruzadas

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
-18	-0.0016740	-.04199												.		*	.							
-17	0.0023786	0.05966												.		*	.							
-16	0.0015177	0.03807												.		*	.							
-15	-0.0012077	-.03029												.		*	.							
-14	0.0017003	0.04265												.		*	.							
-13	-0.0051063	-.12807												.		***	.							

El Proc ARIMA

Correlaciones cruzadas

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
-12	0.0074862	0.18776	****
-11	-0.0035658	-0.08943	**
-10	-0.0042090	-0.10557	**
-9	0.0070027	0.17564	****
-8	-0.0013350	-0.03348	*
-7	0.0023993	0.06018	*
-6	0.0026613	0.06675	*
-5	-0.0001773	-0.00445
-4	-0.0004956	-0.01243
-3	-0.0015342	-0.03848	*
-2	-0.0006376	-0.01599
-1	0.0022078	0.05537	*
0	0.00015363	0.00385
1	0.0038298	0.09606	**
2	-0.0065582	-0.16449	****
3	0.0069596	0.17456	****
4	-0.0048937	-0.12274	**
5	0.0045165	0.11328	**
6	-0.0012488	-0.03132	*
7	0.0047592	0.11937	**
8	0.00016973	0.00426
9	-0.0032244	-0.08087	**
10	-0.0081465	-0.20432	****
11	0.00052454	0.01316
12	0.0018687	0.04687	*
13	0.0021059	0.05282	*
14	-0.0005046	-0.01266
15	-0.0036159	-0.09069	**
16	-0.0055134	-0.13828	****
17	0.00090198	0.02262
18	0.0031859	0.07991	**

"," marca dos errores estándar

El Proc ARIMA

Comprobación de la correlación cruzada entre series

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Correlaciones cruzadas-----						
5	9.09	6	0.1687	0.004	0.096	-0.164	0.175	-0.123	0.113	
11	15.20	12	0.2305	-0.031	0.119	0.004	-0.081	-0.204	0.013	
17	18.37	18	0.4314	0.047	0.053	-0.013	-0.091	-0.138	0.023	

Se ha eliminado el ruido blanco de ambas variables con el siguiente filtro:

Filtro para eliminar ruidos blancos

Factores autoregresivos

Factor 1: 1 - 0.45155 B**(1) - 0.54609 B**(2)

Factores de la media móvil

Factor 1: 1 - 0.25916 B**(2)

La variable cro se ha diferenciado.

Correlación de eco y cro

Periodo(s) de diferenciación 1
 Número de observaciones 95
 Observation(s) eliminated by differencing 1
 Varianza de las series transformadas eco 0.001085
 Varianza de las series transformadas cro 0.737265

Se ha suprimido el ruido blanco de ambas series.

Correlaciones cruzadas

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
-18	-0.0010273	-.03631												.	*									
-17	0.0012874	0.04551												.	*									
-16	0.0016351	0.05780												.	*									
-15	0.0013187	0.04662												.	*									
-14	0.00062219	0.02199												.	*									
-13	-0.0035536	-.12562												.	***									
-12	-0.0032028	-.11322												.	**									
-11	-0.0046672	-.16498												.	***									

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1729

El Proc ARIMA

Correlaciones cruzadas

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
-10	-0.0003489	-.01233												.										
-9	0.00097577	0.03449												.	*									
-8	0.0026513	0.09372												.	**									
-7	0.0024449	0.08643												.	**									
-6	0.00031470	0.01112												.	*									
-5	-0.0008769	-.03100												.	*									
-4	-0.0027185	-.09610												.	**									
-3	-0.0016584	-.05863												.	*									
-2	-0.0034103	-.12055												.	**									
-1	-0.0018005	-.06365												.	*									
0	-0.0054294	-.19193												.	***									
1	-0.0027185	-.09610												.	**									
2	-0.0058668	-.20739												.	***									
3	-0.0043784	-.15478												.	***									
4	-0.0057442	-.20306												.	***									
5	-0.0025919	-.09162												.	**									
6	-0.0031650	-.11188												.	**									
7	-0.0001984	-.00701												.	*									
8	0.00037030	0.01309												.	*									
9	-0.0005740	-.02029												.	*									
10	-0.0020783	-.07347												.	*									
11	-0.0037613	-.13296												.	***									
12	-0.0009887	-.03495												.	*									
13	-0.0007067	-.02498												.	*									
14	-0.0019018	-.06723												.	*									
15	-0.0039509	-.13966												.	***									
16	0.0013409	0.04740												.	*									
17	-0.0001733	-.00612												.	*									
18	-0.0006671	-.02358												.	*									

"." marca dos errores estándar

Comprobación de la correlación cruzada entre series

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Correlaciones cruzadas-----					
5	15.45	6	0.0170	-0.192	-0.096	-0.207	-0.155	-0.203	-0.092
11	18.89	12	0.0911	-0.112	-0.007	0.013	-0.020	-0.073	-0.133
17	21.57	18	0.2517	-0.035	-0.025	-0.067	-0.140	0.047	-0.006

Se ha eliminado el ruido blanco de ambas variables con el siguiente filtro:

Filtro para eliminar ruidos blancos

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1730

El Proc ARIMA

Factores autoregresivos

Factor 1: $1 + 0.31525 B^{**}(1)$

Factores de la media móvil

Factor 1: $1 - 0.33475 B^{**}(1)$

La variable sam se ha diferenciado.

Correlación de eco y sam

Periodo(s) de diferenciación 1
 Número de observaciones 95
 Observation(s) eliminated by differencing 1
 Varianza de las series transformadas eco 0.001745
 Varianza de las series transformadas sam 28.42114

Se ha suprimido el ruido blanco de ambas series.

Correlaciones cruzadas

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1
-18	0.037372	0.16782
-17	0.056888	0.25546
-16	0.035093	0.15758
-15	0.038472	0.17276
-14	0.034306	0.15405
-13	0.031121	0.13975
-12	0.028327	0.12720
-11	0.040331	0.18111
-10	0.034979	0.15707
-9	0.028290	0.12703
-8	0.022707	0.10197
-7	0.047301	0.21240
-6	0.025545	0.11471
-5	0.037341	0.16768
-4	0.039565	0.17766
-3	0.042608	0.19133
-2	0.044605	0.20030
-1	0.048194	0.21641
0	0.046638	0.20943
1	0.057868	0.25986
2	0.066305	0.29774
3	0.061685	0.27700

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1731

El Proc ARIMA

Correlaciones cruzadas

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
4	0.061001	0.27392												.										*****
5	0.072102	0.32377												.										*****
6	0.074144	0.33294												.										*****
7	0.072141	0.32395												.										*****
8	0.073267	0.32900												.										*****
9	0.063114	0.28341												.										*****
10	0.056387	0.25321												.										*****
11	0.058051	0.26068												.										*****
12	0.070763	0.31776												.										*****
13	0.056791	0.25502												.										*****
14	0.047635	0.21390												.										****
15	0.052266	0.23470												.										*****
16	0.036796	0.16523												.										***.
17	0.038967	0.17498												.										***.
18	0.049302	0.22139												.										****

"," marca dos errores estándar

Comprobación de la correlación cruzada entre series

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Correlaciones cruzadas-----						
5	43.38	6	<.0001	0.209	0.260	0.298	0.277	0.274	0.324	
11	94.34	12	<.0001	0.333	0.324	0.329	0.283	0.253	0.261	
17	125.19	18	<.0001	0.318	0.255	0.214	0.235	0.165	0.175	

Se ha eliminado el ruido blanco de ambas variables con el siguiente filtro:

Filtro para eliminar ruidos blancos

Factores autoregresivos

Factor 1: 1 - 0.63401 B**(1)

Factores de la media móvil

Factor 1: 1 - 1 B**(1)

La variable fep se ha diferenciado.

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1732

El Proc ARIMA

Correlación de eco y fep

Periodo(s) de diferenciación	1
Número de observaciones	95
Observation(s) eliminated by differencing	1
Varianza de las series transformadas eco	0.001756
Varianza de las series transformadas fep	1.100368

Se ha suprimido el ruido blanco de ambas series.

Correlaciones cruzadas

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
-18	0.0044320	0.10082												.										**.
-17	0.0076788	0.17468												.										***.

-16	0.0054780	0.12462	.	**	.
-15	0.0041264	0.09387	.	**	.
-14	0.0073517	0.16724	.	***	.
-13	0.0039575	0.09003	.	**	.
-12	0.0051150	0.11636	.	**	.
-11	0.0020749	0.04720	.	*	.
-10	-0.0021596	-.04913	.	*	.
-9	-0.0022179	-.05045	.	*	.
-8	-0.0010199	-.02320	.	.	.
-7	0.0012720	0.02894	.	*	.
-6	0.00071845	0.01634	.	.	.
-5	0.0042031	0.09562	.	**	.
-4	-0.0012778	-.02907	.	*	.
-3	0.0015727	0.03578	.	*	.
-2	0.0048897	0.11123	.	**	.
-1	0.0031520	0.07171	.	*	.
0	-0.0002145	-.00488	.	.	.
1	-0.0005458	-.01242	.	.	.
2	0.0015080	0.03431	.	*	.
3	0.00054846	0.01248	.	.	.
4	0.0012341	0.02807	.	*	.
5	-0.0007133	-.01623	.	.	.
6	0.00018797	0.00428	.	.	.
7	-0.0011336	-.02579	.	*	.
8	-0.0001804	-.00410	.	.	.
9	0.0012812	0.02915	.	*	.
10	0.00096540	0.02196	.	.	.
11	0.00070345	0.01600	.	.	.
12	0.0038016	0.08648	.	**	.
13	0.0031901	0.07257	.	*	.
14	0.00023317	0.00530	.	.	.
15	0.0021317	0.04849	.	*	.

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1733

El Proc ARIMA

Correlaciones cruzadas

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1
16	0.0017359	0.03949	*
17	-0.0007788	-.01772
18	-0.0012038	-.02738	*

"." marca dos errores estándar

Comprobación de la correlación cruzada entre series

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Correlaciones cruzadas-----																			
5	0.24	6	0.9997	-0.005	-0.012	0.034	0.012	0.028	-0.016														
11	0.46	12	1.0000	0.004	-0.026	-0.004	0.029	0.022	0.016														
17	2.08	18	1.0000	0.086	0.073	0.005	0.048	0.039	-0.018														

Se ha eliminado el ruido blanco de ambas variables con el siguiente filtro:

Filtro para eliminar ruidos blancos

Factores autoregresivos

Factor 1: 1 - 0.35631 B**(1)

Factores de la media móvil

Factor 1: 1 - 0.8408 B**(1)

La variable tzp se ha diferenciado.

Correlación de eco y tzp

Periodo(s) de diferenciación 1
 Número de observaciones 95
 Observation(s) eliminated by differencing 1
 Varianza de las series transformadas eco 0.001457
 Varianza de las series transformadas tzp 0.484811

Se ha suprimido el ruido blanco de ambas series.

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1734

El Proc ARIMA

Correlaciones cruzadas

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	
-18	-0.0000751	-.00282
-17	-0.0009480	-.03567	*
-16	-0.0002454	-.00923
-15	-0.0015964	-.06007	*
-14	-0.0011320	-.04259	*
-13	-0.0030111	-.11330	**
-12	-0.0004892	-.01841
-11	-0.0013309	-.05008	*
-10	-0.0026085	-.09815	**
-9	-0.0029328	-.11036	**
-8	-0.0023168	-.08718	**
-7	-0.0025525	-.09605	**
-6	-0.0036479	-.13726	***
-5	-0.0030019	-.11295	**
-4	0.00026629	0.01002
-3	0.0014308	0.05384	*
-2	0.00020580	0.00774
-1	0.0021830	0.08214	**
0	0.00089874	0.03382	*
1	-0.0007050	-.02653	*
2	-0.0027975	-.10526	**
3	-0.0017618	-.06629	*
4	0.00072474	0.02727	*
5	0.00007861	0.00296
6	-0.0001508	-.00567
7	0.00080248	0.03020	*
8	0.0021683	0.08159	**
9	0.0014586	0.05488	*
10	0.0029299	0.11025	**
11	0.0038777	0.14591	***
12	0.0023555	0.08863	**
13	0.0030263	0.11387	**
14	0.00037939	0.01428
15	0.00022307	0.00839
16	0.0012731	0.04790	*
17	0.0021812	0.08207	**
18	0.00012512	0.00471

"," marca dos errores estándar

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1735

El Proc ARIMA

Comprobación de la correlación cruzada entre series

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Correlaciones cruzadas-----					
5	1.72	6	0.9438	0.034	-0.027	-0.105	-0.066	0.027	0.003
11	5.90	12	0.9209	-0.006	0.030	0.082	0.055	0.110	0.146
17	8.76	18	0.9649	0.089	0.114	0.014	0.008	0.048	0.082

Se ha eliminado el ruido blanco de ambas variables con el siguiente filtro:

Filtro para eliminar ruidos blancos

Factores de la media móvil

Factor 1: 1 - 0.64209 B**(1)

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1736

El Proc ARIMA

Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > t	Retardo	Variable	Shift
MU	0.01131	0.0041377	2.73	0.0079	0	eco	0
NUM1	-0.0004931	0.0014367	-0.34	0.7324	0	oh	4
DEN1,1	-0.99248	0.18533	-5.36	<.0001	2	oh	4
NUM2	0.0023346	0.0011846	1.97	0.0525	0	cip	3
DEN1,1	-0.83273	0.14392	-5.79	<.0001	1	cip	3
NUM3	0.0007627	0.0004495	1.70	0.0940	0	sam	6
DEN1,1	0.87816	0.06226	14.10	<.0001	1	sam	6

Constante Estimación	0.011306
Varianza Estimación	0.000387
Error estand Estimación	0.019671
AIC	-394.876
SBC	-378.202
Número de residuales	80

* AIC y SBC no incluyen determinante de la log.

Correlations of Parameter Estimates

Parámetro de la variable		eco	oh	oh	cip	cip	sam	sam
		MU	NUM1	DEN1,1	NUM2	DEN1,1	NUM3	DEN1,1
eco	MU	1.000	0.042	-0.044	-0.688	-0.398	-0.160	-0.256
oh	NUM1	0.042	1.000	-0.929	-0.057	-0.079	-0.002	0.007
oh	DEN1,1	-0.044	-0.929	1.000	0.051	0.072	0.024	-0.019
cip	NUM2	-0.688	-0.057	0.051	1.000	0.467	0.232	-0.139
cip	DEN1,1	-0.398	-0.079	0.072	0.467	1.000	0.109	-0.069
sam	NUM3	-0.160	-0.002	0.024	0.232	0.109	1.000	-0.689
sam	DEN1,1	-0.256	0.007	-0.019	-0.139	-0.069	-0.689	1.000

Autocorrelation Check of Residuals

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Autocorrelaciones-----					
6	2.10	6	0.9107	0.101	-0.067	-0.042	-0.003	-0.090	0.012
12	7.36	12	0.8333	0.147	-0.079	0.042	-0.011	0.135	0.093
18	11.82	18	0.8564	0.075	-0.081	-0.102	-0.073	-0.103	0.073
24	17.10	24	0.8442	-0.144	-0.092	-0.090	0.086	-0.050	-0.030

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1737

El Proc ARIMA

Autocorrelation Plot of Residuals

Retardo	Covarianza	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	Error Std.	
0	0.00038693	1.00000																						0	
1	0.00003904	0.10089													**										0.111803
2	-0.0000258	-0.06663										*													0.112936
3	-0.0000162	-0.04186										*													0.113426
4	-1.0922E-6	-0.00282																							0.113619
5	-0.0000350	-0.09038										**													0.113620
6	4.665E-6	0.01206																							0.114515
7	0.00005692	0.14712																							0.114531
8	-0.0000307	-0.07929										**													0.116869
9	0.00001634	0.04222										*													0.117540
10	-4.1336E-6	-0.01068																							0.117729
11	0.00005229	0.13514																							0.117741
12	0.00003589	0.09275																							0.119664
13	0.00002907	0.07513													**										0.120560
14	-0.0000313	-0.08077										**													0.121143
15	-0.0000394	-0.10195										**													0.121815
16	-0.0000282	-0.07290										*													0.122877
17	-0.0000399	-0.10309										**													0.123416
18	0.00002824	0.07299										*													0.124488

"," marca dos errores estándar

Autocorrelaciones inversas

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1		
1	-0.12906																							
2	0.09584														**									
3	0.01111																							
4	-0.04670										*													
5	0.06261													*										
6	0.00860																							
7	-0.16731																							
8	0.09557														**									
9	-0.09162														**									
10	0.02067																							
11	-0.09920														**									
12	-0.04570													*										
13	-0.06375													*										
14	0.07882														**									
15	0.04110													*										
16	0.04456													*										
17	0.07694													**										
18	-0.03812													*										

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1738

El Proc ARIMA

Autocorrelaciones parciales

Retardo	Correlación	-1	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1		
1	0.10089													**										
2	-0.07760													**										
3	-0.02723													*										
4	-0.00060													*										
5	-0.09658													**										

6	0.03123	.	*	.
7	0.13298	.	***	.
8	-0.11841	.	**	.
9	0.09016	.	**	.
10	-0.03821	.	*	.
11	0.15030	.	***	.
12	0.09501	.	**	.
13	0.05071	.	*	.
14	-0.08402	.	**	.
15	-0.04959	.	*	.
16	-0.07666	.	**	.
17	-0.07681	.	**	.
18	0.04290	.	*	.

Crosscorrelation Check of Residuals with Input oh

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Correlaciones cruzadas-----					
5	5.44	5	0.3651	-0.053	-0.137	0.053	0.127	0.059	0.178
11	10.47	11	0.4887	-0.064	0.189	-0.160	0.037	-0.036	-0.045
17	13.84	17	0.6787	-0.042	0.029	0.090	0.007	-0.133	-0.136
23	17.30	23	0.7943	-0.093	-0.011	0.128	0.085	0.008	-0.125

Crosscorrelation Check of Residuals with Input cip

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Correlaciones cruzadas-----					
5	5.89	5	0.3172	0.026	-0.084	-0.046	0.055	0.080	0.239
11	7.20	11	0.7830	0.054	-0.040	0.065	-0.040	-0.013	0.081
17	7.74	17	0.9717	0.013	-0.059	-0.048	0.028	-0.003	-0.021
23	11.55	23	0.9768	0.078	-0.084	0.070	0.115	0.081	-0.108

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1739

El Proc ARIMA

Crosscorrelation Check of Residuals with Input sam

Para retardo	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq	-----Correlaciones cruzadas-----					
5	3.03	5	0.6960	0.011	0.014	0.170	-0.032	-0.063	0.081
11	8.15	11	0.7001	0.225	0.011	-0.062	0.106	-0.041	-0.041
17	17.50	17	0.4210	0.234	0.042	0.063	0.218	-0.114	-0.072
23	19.49	23	0.6725	0.029	0.133	-0.078	-0.034	0.030	0.013

Modelo para la variable eco

Término independiente estimado 0.011306

Número de entrada 1

Variable de entrada oh
 Desplazamiento 4
 Periodo(s) de diferenciación 1
 Factor de regresión global -0.00049

Factores denominadores

Factor 1: 1 + 0.99248 B**(2)

Número de entrada 2

Variable de entrada cip
 Desplazamiento 3
 Factor de regresión global 0.002335

Factores denominadores

Factor 1: $1 + 0.83273 B^{**}(1)$

Número de entrada 3

Variable de entrada sam
 Desplazamiento 6
 Periodo(s) de diferenciación 1
 Factor de regresión global 0.000763

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1740

El Proc ARIMA

Factores denominadores

Factor 1: $1 - 0.87816 B^{**}(1)$

15:08 Tuesday, September 28, 2009 1741

El Proc ARIMA

Predicciones para la variable eco

Obs	Predicción	Error estand.	95% Límites de confianza	
89	0.0140	0.0197	-0.0246	0.0526
90	0.0175	0.0197	-0.0211	0.0561
91	0.0093	0.0197	-0.0292	0.0479
92	0.0096	0.0200	-0.0296	0.0488
93	0.0132	0.0200	-0.0260	0.0525
94	0.0185	0.0202	-0.0212	0.0581
95	0.0141	0.0206	-0.0263	0.0544
96	0.0137	0.0208	-0.0270	0.0545
97	0.0190	0.0208	-0.0218	0.0598
98	0.0221	0.0209	-0.0188	0.0631
99	0.0162	0.0209	-0.0247	0.0572
100	0.0143	0.0210	-0.0268	0.0554