

---

# II

## METODOLOGÍA EMPLEADA

### 1.1. Tipo de estudio

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

### 1.2. Área y población de estudio

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

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

<b>Total</b>	<b>697</b>	<b>2 089 925</b>	<b>2 205 455</b>	<b>1 914 978</b>	<b>2 188 673</b>	<b>2 099 758</b>
--------------	------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

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

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

**Fuente:** Elaboración propia (2017).

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

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

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

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

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

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

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

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

c) Un error admisible del 8,5 % ( $\epsilon$ )

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

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

### **1.3. Antibióticos seleccionados**

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

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

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

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

a - Antibióticos de mayor consumo

b - Antibióticos de importancia en resistencia microbiana

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

**Fuente:** Elaboración propia (2017).

#### 1.4. Tamaño de muestra

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

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

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

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

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

### **1.5. Recolección de la información**

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

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

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

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

## **1.6. Variables**

### ***Consumo de antibióticos***

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

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



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

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

**Fuente:** Elaboración propia (2017).

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

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

**Fuente:** Elaboración propia (2017).

Las variables independientes las constituyeron las climatológicas y las sociodemográficas.

### **Variables Climatológicas**

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

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

**Tabla 5.** Definición operacional de las variables independientes, climatológicas

**Fuente:** Elaboración propia (2017).

### **Variables Socio demográficas**

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

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

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Posibles valores</b>	<b>Método de recolección</b>
Razón de habitantes / droguería	Total habitantes /Droguerías	Cuantitativa continua	440 a 6600	Unidad Ejecutora de Saneamiento2011
Razón de habitantes / vivienda	Total habitantes / vivienda	Cuantitativa continua	0 a 41	Informe del Departamento Administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011
Razón de habitantes / Servicio de alcantarillado	Total habitantes / suscriptores de servicio de alcantarillado	Cuantitativa continua	0 a 570	Informe del Departamento Administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011
Muertes por enfermedades infecciosas	Número de muertes por enfermedades infecciosas / Total habitantes	Cuantitativa continua	0,0001 a 0,003	Informe del Departamento Administrativo de Planeación de la Alcaldía de Santiago de Cali2011
Habitantes con hasta educación preescolar	Habitantes con nivel de educación hasta preescolar / total habitantes	Cuantitativa continua	0,3 a 0,8	DANE, censo 2005
Habitantes con hasta educación primaria	Habitantes con el nivel de educación hasta primaria / total habitantes	Cuantitativa continua	0,3 a 0,8	DANE, censo 2005
Habitantes con desde educación secundaria	Habitantes con el nivel de educación desde secundaria / total habitantes	Cuantitativa continua	0,3 a 0,8	DANE, censo 2005
Distribución racial	Total habitantes de la raza respectiva / total habitantes	Cuantitativa continua	0,09 a 0,6	DANE, censo 2005
Habitantes de raza indígena	Habitantes de raza indígena / total habitantes	Cuantitativa continua	0,3 a 0,8	DANE, censo 2005

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

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

**Fuente:** Elaboración propia (2017).

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

### 1.7. Procesamiento de los datos

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

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

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

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

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

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

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

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

- Para cada antibiótico se calculó de la siguiente manera:

(Fórmula 1)

Dónde:

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

C=Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

n=Número total de concentraciones diferentes

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

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

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

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

## (Fórmula 2)

Dónde:

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

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

C=Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

n=Número total de concentraciones diferentes

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

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

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

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

## (Fórmula 3)

Dónde:

n=Número total de concentraciones diferentes

m=Año considerado (2010 a 2013).

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

C=Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

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

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

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



## (Fórmula 4)

Dónde:

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

m=Año considerado (2010 a 2013).

n=Número total de concentraciones diferentes

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

C=Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

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

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

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

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

## (Fórmula 5)

Dónde:

n=Número total de concentraciones diferentes

m=Mes del año (Enero a Diciembre).

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

C=Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

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

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

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

## (Fórmula 6)

Dónde:

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

m=Mes del año (enero a diciembre)

n=Número total de concentraciones diferentes

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

C=Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

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

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

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

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

- Para cada antibiótico se calculó de la siguiente forma:

## (Fórmula 7)

Dónde:

l= Comuna considerada (1 a 22).

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

n=Número total de concentraciones diferentes

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

C=Concentración del antibiótico en el medicamento (mg)

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

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

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

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

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

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

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

Donde:

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

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

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

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

### **1.8. Análisis espacial del consumo por comuna**

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

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

## **Correlación del consumo de antibióticos con variables sociodemográficas y variables climatológicas**

### ***Asociación del consumo con variables sociodemográficas***

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

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

### ***Regresión Ponderada Geográficamente***

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

## **Variables climatológicas**

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

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

### ***Correlación del consumo con variables climatológicas***

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

### **Validación de los modelos generados**

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

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

### **1.9. Consideraciones éticas**

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