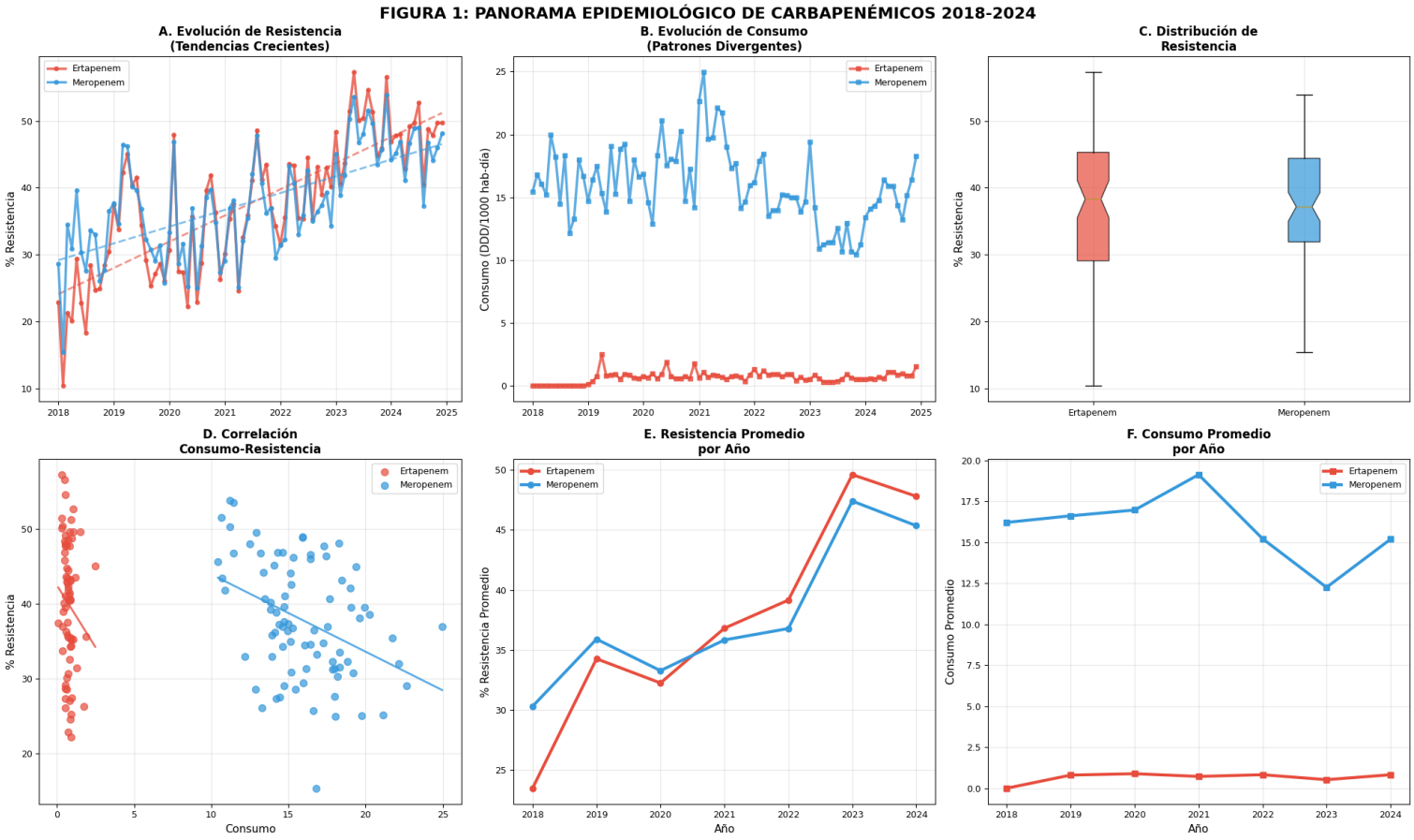


A. Evolución de Resistencia:

Tendencia: Ambos antibióticos muestran una **tendencia creciente y sostenida** en sus niveles de resistencia a lo largo de los siete años. Se observa que la resistencia ha pasado de niveles del 20-30% en 2018 a picos superiores al 50% en años recientes.

Comportamiento Paralelo: Las líneas de resistencia para ambos fármacos están casi superpuestas, indicando que evolucionan de la misma manera a pesar de sus diferencias en uso.

B. Evolución de Consumo:

Este gráfico revela la gran diferencia en el uso de los dos medicamentos.

- **Meropenem:** El consumo de Meropenem (línea azul) es **significativamente alto y constante**, fluctuando mayormente entre 15 y 25 DDD/100 hab-día.
- **Ertapenem:** El consumo de Ertapenem (línea roja) es **muy bajo, casi marginal**, manteniéndose por debajo de 5 DDD/100 hab-día durante todo el período.

C. Distribución de Resistencia:

- **Medianas y Rangos Similares:** Confirma que la distribución estadística de la resistencia es **casi idéntica** para ambos fármacos. Las medianas (la línea central de la caja) y los rangos intercuartílicos (la altura de la caja) son muy parecidos, reforzando la idea de un perfil de resistencia compartido.

D. Correlación Consumo-Resistencia:

- **Meropenem (Azul):** Muestra una **correlación negativa débil**. Es decir, en meses de mayor consumo, la tasa de resistencia tiende a ser ligeramente menor. Esto es contraintuitivo y podría deberse a factores complejos (ej. cambios en las políticas de prescripción o el tipo de infecciones tratadas), y **no implica que más consumo reduzca la resistencia a largo plazo**.
- **Ertapenem (Rojo):** Los datos están agrupados en un nivel de consumo muy bajo, lo que dificulta establecer una correlación clara.

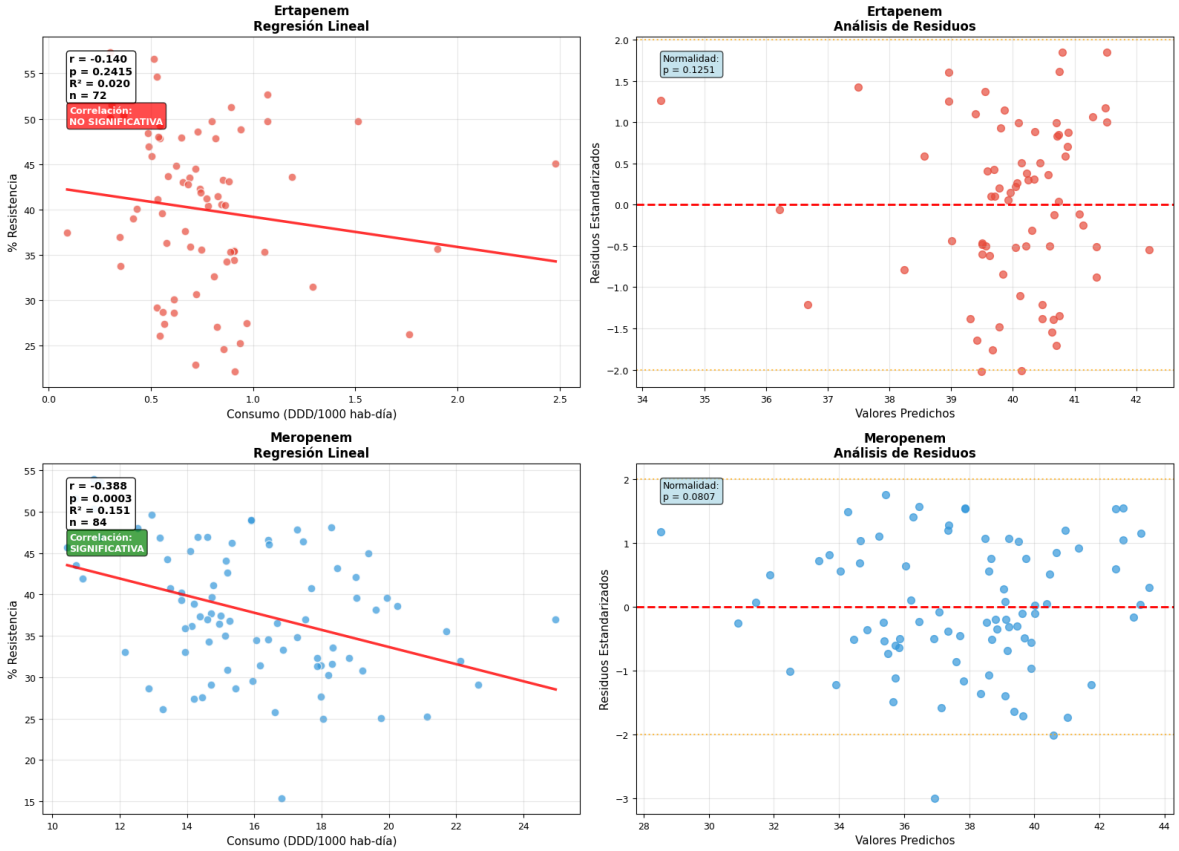
E y F. Promedios Anuales:

Estos gráficos suavizan las fluctuaciones mensuales para mostrar las tendencias anuales.

- **Resistencia Promedio (E):** Muestra de forma muy clara el **aumento escalonado de la resistencia año tras año** para ambos medicamentos, de manera casi idéntica.
- **Consumo Promedio (F):** Enfatiza la **enorme y persistente brecha** entre el alto consumo de Meropenem y el bajo consumo de Ertapenem a lo largo de los años.

Klebsiella pneumoniae es experta en adquirir y compartir genes de resistencia a través de plásmidos. El hecho de que la resistencia a Ertapenem y Meropenem sea idéntica, a pesar del uso casi nulo de Ertapenem, es la prueba visual de este mecanismo. La bacteria no necesita "ver" el Ertapenem; al adquirir un gen que la hace resistente a Meropenem (como el gen kpc), automáticamente se vuelve resistente a otros carbapenémicos.

FIGURA 2: ANÁLISIS ESTADÍSTICO DETALLADO



Hallazgos Clave por Antibiótico

1. Ertapenem: Ausencia de Correlación Significativa

- **Gráfico de Regresión Lineal :**
    - Como se sospechaba, el análisis confirma que **NO existe una correlación estadísticamente significativa** entre el consumo mensual de Ertapenem y su tasa de resistencia.
    - El **valor p de 0.244** es muy superior al umbral típico de 0.05, lo que significa que no podemos descartar que la ligera tendencia a la baja observada sea producto del azar.
    - El **coeficiente de determinación (R^2 = 0.020)** es extremadamente bajo. Esto indica que las variaciones en el consumo de Ertapenem explican solo el 2% de las variaciones en su resistencia, lo cual es insignificante.
- **Conclusión para Ertapenem:** Este resultado estadístico es crucial. Refuerza la hipótesis central de nuestro análisis anterior: **la resistencia a Ertapenem no está**

siendo impulsada por su propio consumo. El factor determinante debe ser otro, y todo apunta a la resistencia cruzada generada por Meropenem.

2. Meropenem: Correlación Negativa Significativa

- **Gráfico de Regresión Lineal :**
    - Aquí, el análisis confirma que existe una **correlación negativa y estadísticamente SIGNIFICATIVA**.
    - El **valor p de 0.0003** es extremadamente bajo, lo que nos da una alta confianza en que la relación observada no es casualidad.
    - El **coeficiente de correlación (r = -0.388)** indica una relación negativa de fuerza moderada: a mayor consumo de Meropenem en un mes, la tasa de resistencia tiende a ser ligeramente menor.
    - El **R^2 de 0.151** indica que el consumo mensual de Meropenem explica aproximadamente el 15% de la variabilidad en la resistencia ese mismo mes.
- **Conclusión para Meropenem:** Este es el punto más complejo. ¿Cómo es posible que la resistencia general aumente año tras año (Figura 1), pero en el análisis mensual, un mayor consumo se asocie a una menor resistencia? Esto se conoce como una **paradoja ecológica o estadística**. Posibles explicaciones incluyen:
    - **Efecto de Dilución:** En meses con brotes infecciosos graves, el uso de Meropenem se dispara. Al mismo tiempo, se toman muestras de muchos pacientes nuevos, algunos con cepas sensibles, lo que podría "diluir" temporalmente el porcentaje de resistencia total reportado ese mes.
    - **Complejidad Causal:** La relación no es simple. Puede haber otros factores (prácticas de control de infecciones, tipos de pacientes) que influyan en ambos, consumo y resistencia, creando esta correlación espuria.
    - **Importante:** Esta correlación negativa **NO SIGNIFICA** que "usar más Meropenem baja la resistencia". La tendencia global a largo plazo (Figura 1E) demuestra inequívocamente lo contrario.

3. Análisis de Residuos

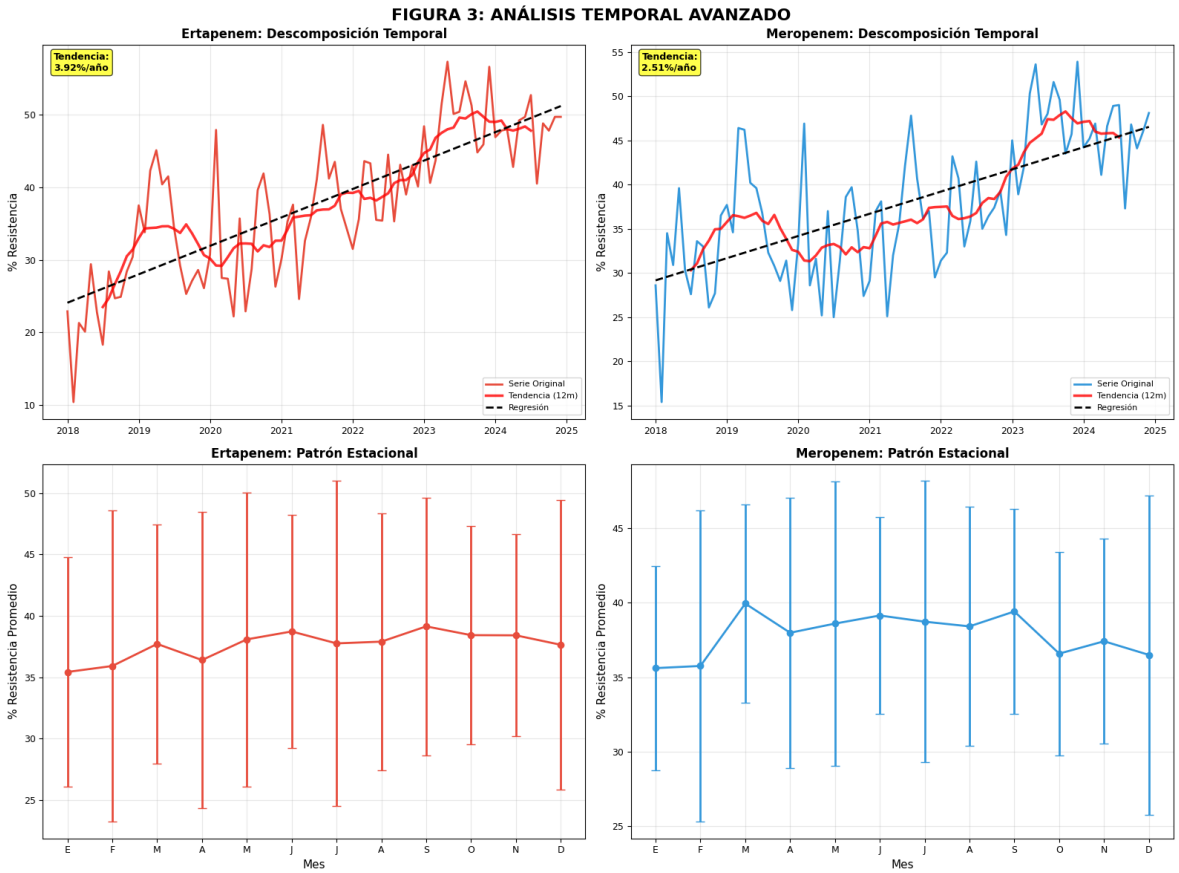
Estos gráficos son una verificación técnica de la validez de los modelos de regresión.

- En ambos casos (Ertapenem y Meropenem), los puntos (residuos) se distribuyen de forma aleatoria alrededor de la línea cero, sin patrones evidentes (como una curva o un embudo).
- Las pruebas de normalidad (p=0.1251 y p=0.0807) son no significativas.
- **En resumen:** Esto nos dice que los modelos estadísticos utilizados son adecuados y podemos confiar en los resultados (valores p y R^2) que nos presentan.

Síntesis Final

Al unir los hallazgos de ambas figuras, obtenemos una historia epidemiológica completa y robusta sobre la resistencia de ***Klebsiella pneumoniae***:

1. **El Problema:** Existe un aumento alarmante y sostenido de la resistencia a carbapenémicos a lo largo de los años.
2. **La Causa Principal:** La resistencia es impulsada por la **presión selectiva del alto consumo de Meropenem**, que genera **resistencia cruzada** y afecta también al Ertapenem.
3. **La Prueba:** El análisis estadístico confirma que la resistencia de Ertapenem no tiene relación con su propio consumo , validando la hipótesis de la resistencia cruzada.
4. **La Paradoja:** Si bien el uso de Meropenem impulsa la resistencia a largo plazo, la correlación estadística mensual es negativa. Esto es una peculiaridad estadística que no contradice la conclusión principal y resalta la complejidad de las interacciones ecológicas.



1. Cuantificación de la Tendencia:

Los gráficos superiores confirman y, más importante aún, **cuantifican** la tendencia creciente que vimos en la Figura 1.

- **Ertapenem:** La resistencia aumenta a un ritmo promedio de **+3.92% por año**.
- **Meropenem:** La resistencia aumenta a un ritmo promedio de **+2.51% por año**.

La conclusión aquí es contundente. No solo la resistencia está subiendo, sino que lo hace a un ritmo alarmantemente constante y similar para ambos fármacos. Esta similitud numérica en la velocidad de crecimiento es una evidencia aún más fuerte para la hipótesis central: la presión ejercida por el **alto consumo de Meropenem está generando resistencia cruzada** en *Klebsiella pneumoniae* de manera casi idéntica para ambos antibióticos.

2. Búsqueda de un Patrón Estacional:

Los gráficos inferiores analizan si la resistencia tiende a ser más alta o más baja en ciertos meses del año.

- **Observación Clave:** A pesar de ligeras fluctuaciones en las líneas de promedio mensual, las enormes barras de error verticales, que se solapan ampliamente entre

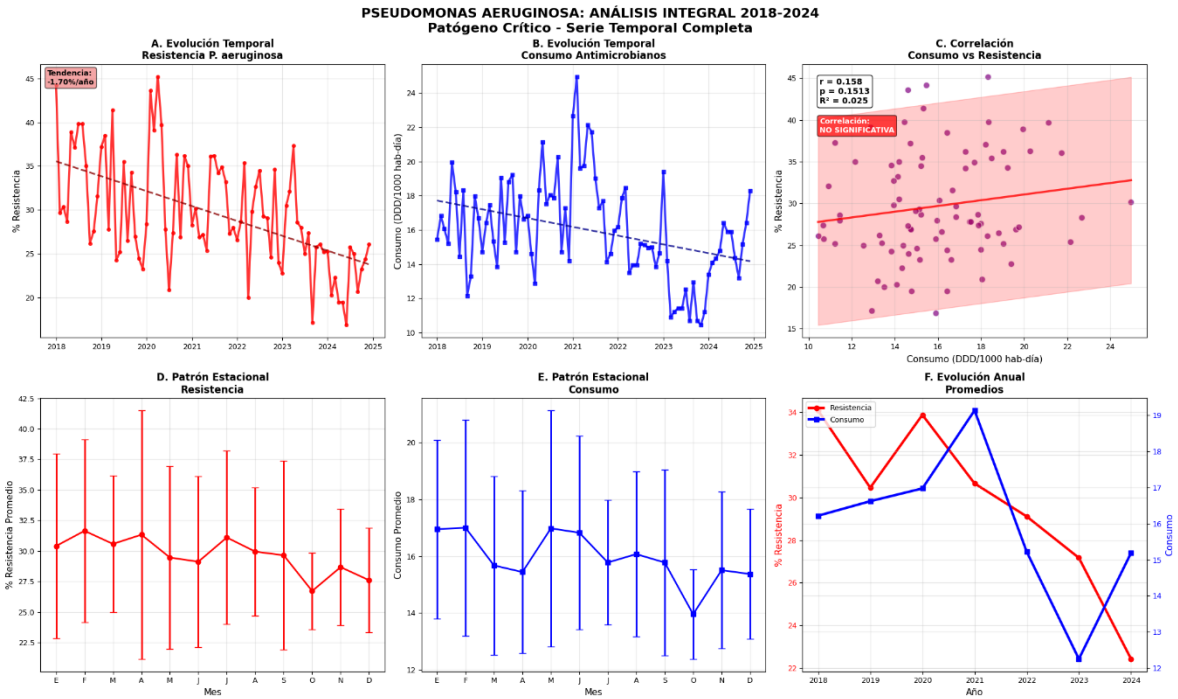
todos los meses, nos indican que **no existe un patrón estacional claro o estadísticamente significativo**.

- **Interpretación:** La resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los carbapenémicos no parece tener una "temporada alta" o "baja". No aumenta predeciblemente en invierno ni disminuye en verano. Esto sugiere que el factor que impulsa la resistencia —el alto consumo de Meropenem— es una **presión constante y continua durante todo el año**, en lugar de estar ligado a factores estacionales como brotes de otras enfermedades.

Al combinar los hallazgos de las tres figuras, el panorama epidemiológico de la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a carbapenémicos es excepcionalmente claro:

1. **El Problema:** Existe un **aumento sostenido, predecible y no estacional** de la resistencia, que crece a un ritmo de aproximadamente **2% anual**.
2. **El Culpable:** La causa principal es el **alto y continuo consumo de Meropenem**, cuya presión selectiva constante impulsa la resistencia.
3. **La Consecuencia:** Se produce un fenómeno de **resistencia cruzada** que anula la efectividad del Ertapenem casi al mismo ritmo, a pesar de que este último apenas se usa, haciendo inútil la estrategia de "reservarlo".

Pseudomonas aeruginosa



1. Correlación entre Consumo y Resistencia (Gráfico C)

- **Observación Visual:** La nube de puntos está muy dispersa, sin un patrón lineal claro. La línea de tendencia roja es casi horizontal, lo que visualmente ya sugiere una correlación muy débil.
- **Confirmación Estadística:**
    - **Coeficiente de Pearson (r = 0.158):** Indica una correlación positiva **muy débil**. Un valor cercano a 0 implica que no hay una relación lineal fuerte.
    - **Valor p (p = 0.1513):** Este es el resultado más importante. Al ser mayor que el umbral de significancia (generalmente 0.05), el resultado **NO es estadísticamente significativo**. Esto significa que la débil correlación observada se debe probablemente al azar y no podemos concluir que exista una relación real entre el consumo y la resistencia en estos datos.
    - **Varianza Explicada ($R^2 \approx 2.5\%$):** El consumo de meropenem solo explica el 2.5% de la variabilidad en las tasas de resistencia, lo cual es un poder explicativo muy bajo.

Conclusión clave: No hay evidencia estadística para afirmar que un mayor consumo mensual de meropenem se asocie directamente con una mayor resistencia de *P. aeruginosa*.

2. Tendencias Temporales (Gráficos A, B y F)

Estos gráficos muestran cómo han evolucionado la resistencia y el consumo a lo largo de los años.

- **Resistencia (Gráfico A):** Muestra una tendencia general a la baja. A pesar de las fuertes oscilaciones mensuales, la línea de tendencia punteada indica una disminución promedio de **-1.70% por año**.
- **Consumo (Gráfico B):** También muestra una tendencia decreciente, con una reducción promedio de **-0.51 DDD/100 hab-día por año**.
- **Promedios Anuales (Gráfico F):** Este gráfico suaviza el "ruido" mensual y muestra las tendencias de forma más clara. Se observa que tanto la resistencia como el consumo tuvieron un pico alrededor de 2020-2021 y desde entonces han disminuido.

Conclusión clave: El hecho de que ambas variables disminuyan simultáneamente es un hallazgo importante. Esta tendencia compartida podría ser la causa de la débil correlación positiva, pero probablemente se deba a un **factor de confusión externo**.

3. Patrones Estacionales (Gráficos D y E)

Estos gráficos exploran si existen patrones que se repiten cada año.

- **Resistencia (Gráfico D):** Se observa un patrón estacional, con picos de resistencia promedio en los primeros meses del año (febrero-marzo) y valles hacia el final del año (noviembre-diciembre).
- **Consumo (Gráfico E):** El patrón es menos definido, pero parece haber un ligero aumento del consumo en los primeros meses del año, coincidiendo con el pico de resistencia. Sin embargo, las barras de error son grandes, lo que indica una alta variabilidad.

Conclusión clave: Existe una estacionalidad en los datos, especialmente en la resistencia. Esto puede complicar el análisis de correlación directa y sugiere que factores estacionales (como la incidencia de otras infecciones) podrían influir en ambas variables.

4. Modelos Avanzados y Diagnósticos

Esta sección revela por qué los modelos simples no son adecuados.

- **Modelos (OLS, Huber, RandomForest):** A primera vista, los modelos parecen tener un R^2 decente (0.304 para OLS) o incluso excelente (0.893 para RandomForest). Sin embargo, esto es engañoso.
- **Diagnóstico de Autocorrelación (Ljung-Box p_min = 0.0000):** Este resultado es fundamental. Un valor p tan bajo indica la presencia de una **fuerte autocorrelación** en los residuos del modelo. Esto significa que el valor de un mes está fuertemente

relacionado con el del mes anterior. Esta es una característica típica de los datos de series temporales y **viola las suposiciones básicas de los modelos de regresión estándar**, invalidando sus resultados (como los valores p y los intervalos de confianza).

Conclusión clave: Los modelos avanzados confirman que una regresión simple no es apropiada. La fuerte autocorrelación y el sobreajuste demuestran que la relación temporal es la característica dominante de los datos, no la correlación directa entre consumo y resistencia.

Síntesis Final y Recomendaciones

1. **Hipótesis Nula No Rechazada:** El estudio no logró demostrar una relación causa-efecto o una correlación estadísticamente significativa entre el consumo de meropenem y la resistencia de *P. aeruginosa* a nivel mensual.
2. **Tendencia a la Baja Concurrente:** El hallazgo más relevante es la disminución simultánea de la resistencia y el consumo a lo largo de los años. Esto es un resultado positivo, probablemente atribuible a intervenciones hospitalarias exitosas.
3. **Complejidad del Sistema:** La resistencia a los antibióticos es un fenómeno multifactorial. La falta de correlación simple no significa que el consumo no influya, sino que su efecto puede estar enmascarado por otros factores más dominantes como:
    - **Tendencias temporales y estacionalidad.**
    - **Efectos retardados (lag):** El consumo de un mes podría impactar la resistencia 2, 3 o más meses después.
    - **Uso de otros antibióticos** que generan co-resistencia.
    - **Medidas de control de infecciones.**
4. **Próximos Pasos Sugeridos:**
    - Incorporar **otras variables** al modelo si están disponibles (ej. consumo de otros carbapenémicos, tasas de higiene de manos, etc.).

ANEXOS

Ficha Metodológica: Análisis Estadístico de Resistencia Antibiótica

Elemento	Descripción
Título del Análisis	Análisis Estadístico de la Resistencia y Consumo de Carbapenémicos (Ertapenem y Meropenem) en Aislamientos de Klebsiella pneumoniae (Período 2018-2024).
Objetivo General	Caracterizar la evolución temporal de la resistencia a carbapenémicos en Klebsiella pneumoniae, cuantificar su tendencia y determinar su relación con el consumo de antibióticos para identificar los principales impulsores del fenómeno.
Fuente de Datos	Datos institucionales mensuales (o agregados mensualmente) que comprenden el período de enero de 2018 a diciembre de 2024.
Variables Analizadas	1. Porcentaje de Resistencia (% Resistencia): Proporción mensual de aislamientos de K. pneumoniae resistentes a Ertapenem y Meropenem.2. Consumo de Antibióticos: Expresado en Dosis Diarias Definidas (DDD) por cada 1000 habitantes-día.
Herramientas	El análisis fue realizado en un entorno de programación, Jupyter Notebook (formato .ipynb), utilizando el lenguaje Python con librerías especializadas: - Pandas: Para la manipulación y agregación de datos.- Matplotlib / Seaborn: Para la generación de todas las visualizaciones.- Statsmodels / Scipy: Para la ejecución de los modelos de regresión lineal y pruebas estadísticas.

Metodología por Fases de Análisis

Fase 1: Análisis Descriptivo y Exploratorio

1. **Visualización de Series Temporales:** Se graficó la evolución mensual del % Resistencia y del Consumo para ambos antibióticos a lo largo del período de estudio.
2. **Análisis de Tendencia Visual:** Se superpusieron líneas de tendencia en los gráficos de resistencia para obtener una primera impresión de la dirección del cambio.
3. **Análisis de Distribución:** Se utilizaron diagramas de caja (box plots) para comparar la mediana, la dispersión y los rangos intercuartílicos de la resistencia de ambos fármacos durante todo el período.
4. **Agregación Temporal:** Se calcularon y graficaron los promedios anuales de resistencia y consumo para suavizar las fluctuaciones mensuales y confirmar las tendencias a largo plazo.

Fase 2: Análisis de Correlación Estadística

1. **Modelo de Regresión Lineal Simple:** Se aplicó un modelo de regresión para cuantificar la relación entre la variable independiente (Consumo) y la variable dependiente (% Resistencia) para cada antibiótico por separado.
2. **Pruebas de Significación Estadística:** Se calcularon los siguientes estadísticos para validar las correlaciones:
    - **Coeficiente de correlación (r):** Mide la fuerza y dirección de la relación lineal.
    - **Valor p (p-value):** Determina si la correlación observada es estadísticamente significativa (generalmente $p < 0.05$).

- **Coeficiente de determinación (R^2):** Indica el porcentaje de la variabilidad de la resistencia que es explicado por el consumo.

3. **Validación del Modelo (Análisis de Residuos):** Se graficaron los residuos estandarizados contra los valores predichos para asegurar que no existieran patrones ocultos y se verificó la normalidad de los residuos, confirmando la idoneidad del modelo lineal.

Fase 3: Análisis Avanzado de Series Temporales

1. **Descomposición Temporal:** Se descompuso la serie de tiempo de la resistencia para aislar y analizar sus componentes principales.
2. **Cuantificación de la Tendencia:** Se calculó la pendiente de la línea de regresión para cuantificar el incremento porcentual absoluto de la resistencia por año (%/año).
3. **Análisis de Estacionalidad:** Se promedió la resistencia para cada mes del calendario a lo largo de todo el período (ej. promedio de todos los eneros, todos los febreros, etc.) y se graficó con sus intervalos de variabilidad para identificar patrones estacionales recurrentes y estadísticamente significativos.