

## ARTICULO ORIGINAL

**Comportamiento de las infecciones nosocomiales en Unidad de Cuidados Intensivos en un quinquenio (2005 – 2009).****Nosocomial infections behavior in Intensive Care Unit in 5 years (2005 – 2009).**

Lic. Maicelys Ramírez Zaldívar, <sup>(1)</sup> Dr. Bernardo Fernández Chelala, <sup>(2)</sup> Dr. Alain Cruz Portelles, <sup>(2)</sup> Lic. Eneida Jardines González, <sup>(1)</sup> Lic. Yamerlis Bermúdez Aguilera. <sup>(1)</sup>

<sup>1</sup> *Licenciada en Laboratorio Clínico. MSc. en Enfermedades Infecciosas. Profesora Instructora.* <sup>2</sup> *Especialista de I Grado en Medicina Interna. Especialista de II Grado en Terapia Intensiva y Emergencias. MSc. en Urgencias Médicas en la Atención Primaria de Salud. Profesor Instructor. Hospital General Universitario Vladimir I. Lenin. Holguín.*

<sup>1</sup> *Bachelor Degree in Clinical Laboratory. MSc. in Infectious Disease. Instructor.* <sup>2</sup> *Second Professional Degree in Internal Medicine. Terminal Professional Degree in Intensive Care and Emergency. MSc. in Medical Urgencies in Primary Health Care. Instructor. Vladimir I. Lenin General University Hospital. Holguín.*

**RESUMEN**

**Fundamento:** la mortalidad por sepsis de pacientes en estado crítico es frecuentemente alta; cuando un paciente fallece en Unidad de Cuidados Intensivos es más probable que sea a consecuencia de una sepsis que por cualquier otra causa.

**Objetivo:** describir el comportamiento de las infecciones nosocomiales en una Unidad de Cuidados Intensivos.

**Métodos:** estudio retrospectivo, de serie de casos realizado en el Hospital General Universitario Vladimir I. Lenin, de Holguín, que abarca el quinquenio 2005-2009. Se incluyeron 468 pacientes con infecciones nosocomiales diagnosticadas después de 48 horas de su ingreso sin infecciones previas. Los datos fueron obtenidos del libro de registro de infecciones nosocomiales y se determinaron las tasas por año y mes, la localización más frecuente de infección (con una evaluación de las infecciones respiratorias) y los gérmenes más frecuentemente aislados. Se determinó si existía alguna tendencia en las tasas, mediante la prueba de Mann-Kendall para un 95 % de confianza.

**Resultados:** la tasa media de infección fue de 22,5. La

media de infecciones fue mayor en los meses cálidos y húmedos de verano (superior al 22 %,  $p=0,28$ ). La localización más frecuente fue la respiratoria (257/54,9 %) predominando la neumonía asociada a la ventilación mecánica (126/49 %). La tasa media de neumonía por 1 000 días de ventilación fue de 20,3. Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron los gramnegativos multirresistentes; predominando el *Acinetobacter baumannii* (42 aislamientos, 17 en hemocultivos). **Conclusiones:** predominaron las neumonías asociadas a la ventilación mecánica y la localización respiratoria en las infecciones nosocomiales.

**Palabras clave:** infección hospitalaria; epidemiología; unidades de terapia intensiva

**Límites:** Humanos; adulto

**ABSTRACT**

**Background:** Sepsis-related mortality in critically ill patients is often high. When a patient dies in the intensive care unit, this is more likely to be a result of a sepsis than of any other cause.

**Objective:** To describe the behavior of nosocomial

**Recibido:** 4 de septiembre de 2011

**Aprobado:** 13 de septiembre de 2011

**Correspondencia:**

Lic. Maicelys Ramírez Zaldívar.

Ave. Lenin #4. Rpto Lenin.

Holguín. CP: 80100

**Dirección electrónica:** [maicelys@hvil.hlg.sld.cu](mailto:maicelys@hvil.hlg.sld.cu)

infections in the Intensive Care Unit.

**Methods:** Retrospective case series study conducted at the General University Hospital Vladimir I. Lenin, in Holguín, during the five years period from 2005 to 2009. A number of 468 patients that were diagnosed with nosocomial infections after 48 hours of admission, having presented no previous infections, were included. Data were obtained from the logbook for nosocomial infections and rates according to year and month, as well as to the most common place of infection (with an assessment of respiratory infections) and most frequently isolated germs were determined. Through the Mann-Kendall test for a 95% confidence, it was also determined whether there was any specific trend in the rates.

**Results:** The average rate of infection was 22.5. The average number of infections was higher in the warm, humid months of summer (above 22%,  $p = 0.28$ ). The most frequent allocation was the respiratory system (257/54, 9%), being mechanical ventilation associated pneumonia (126/49%) the most common condition. The average rate of pneumonia per 1 000 days of ventilation was 20.3. Multidrug-resistant gram-negatives were the most frequently isolated bacteria, being *acinetobacter baumannii* the predominating ones (42 in isolation, 17 in blood cultures).

**Conclusions:** mechanical ventilation associated pneumonia and respiratory allocation of nosocomial infections were predominant.

**Key words:** cross infection; epidemiology; intensive care units

**Limits:** Humans; adult

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones constituyen un problema constante en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Los pacientes pueden ser admitidos en la unidad con un proceso infeccioso que les ha llevado a estar gravemente enfermos o pueden ser ingresados por una entidad no infecciosa y desarrollar una infección después de su ingreso en la UCI. La mortalidad por sepsis en los pacientes en estado crítico es frecuentemente alta; cuando un paciente fallece en la UCI, es más probable que sea a consecuencia de una sepsis que por cualquier otra causa.

Entre 1975 y 1995, la tasa de infecciones nosocomiales (IN) por mil días de ingreso en Cuidados Intensivos se incrementó, en los EE.UU. de 7,2 a 9,8 con un costo anual aproximado de 4 500 millones de dólares y 88 000 muertes (1 fallecimiento cada 6 minutos).<sup>(1)</sup> Los indicadores de IN son medidores indirectos de seguridad y calidad en la asistencia médica. Por otra parte, disminuir o controlar las infecciones nosocomiales permite ahorrar al hospital y al país recursos que pudieran ser empleados en otras actividades, sin contar

la mejoría en la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes egresados.<sup>(2)</sup>

La IN se define como "una infección que no estaba presente o en incubación cuando el paciente es admitido en un hospital u otra institución sanitaria".<sup>(3)</sup> Con el objetivo de describir el comportamiento de las infecciones nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario Vladimir I. Lenin de Holguín entre enero del 2005 y diciembre del 2009 se realizó el presente estudio.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, de serie de casos, en el Hospital General Universitario Vladimir I. Lenin, de Holguín, entre enero del 2005 y diciembre del 2009. El universo estuvo formado por 2 083 pacientes egresados de la UCI en el período seleccionado y la muestra por 468 pacientes que desarrollaron una infección después de 48 horas de ser admitidos en la unidad, localizada en un sitio diferente del que motivó su ingreso en caso de que la causa de admisión fuera una enfermedad infecciosa y en los que no hubiera reporte de más de una infección.

Para la obtención de los datos primarios se revisó el registro de infecciones nosocomiales de la unidad, de donde se obtuvieron las variables objeto de estudio. Para el análisis se utilizaron como variables nominales: sitio de IN, germen aislado, espécimen de la muestra (fluido o tejido de donde se obtuvo la muestra en que se aisló el germen) a las que se les determinó la frecuencia absoluta y relativa. Las cuantitativas continuas fueron la duración de la ventilación mecánica (expresada en días); la tasa de infecciones nosocomiales en cada año (media) y el total de la serie según la fórmula:  $\text{tasa (\%)} = (\text{total de pacientes con INs} \times 100 / \text{total de egresos})$ . Además, se calculó la tasa de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVVM) por 1000 días de ventilación por año y media de la serie en general según la fórmula:  $\text{tasa de NAVVM} = \text{total de NAVVM} \times 1000 / \text{días de VM}$ . La NAVVM fue definida según el consenso de medicina torácica americano.<sup>(4)</sup>

Para el procesamiento de los datos se creó una base de datos en Microsoft Excel 2007. El análisis de las variables cualitativas y cuantitativas se hizo empleando la frecuencia absoluta y relativa (número y porcentaje); para la tasa de IN se empleó la media y la desviación estándar. Al análisis de la serie de tiempo de las diferentes tasas se aplicó el test de Mann-Kendall para un 95 % de nivel de significación estadística con el programa estadístico MYSTAT®.

## RESULTADOS

En el período estudiado, de un total de 2 083 pacientes egresados, en 468 se reportaron INs (22,5 %). El reporte anual de infecciones nosocomiales muestra ligeras oscilaciones, con el menor valor reportado en el 2007 (19,8 %). No se observan tendencias en la curva

temporal (p=0,25). (Tabla 1).

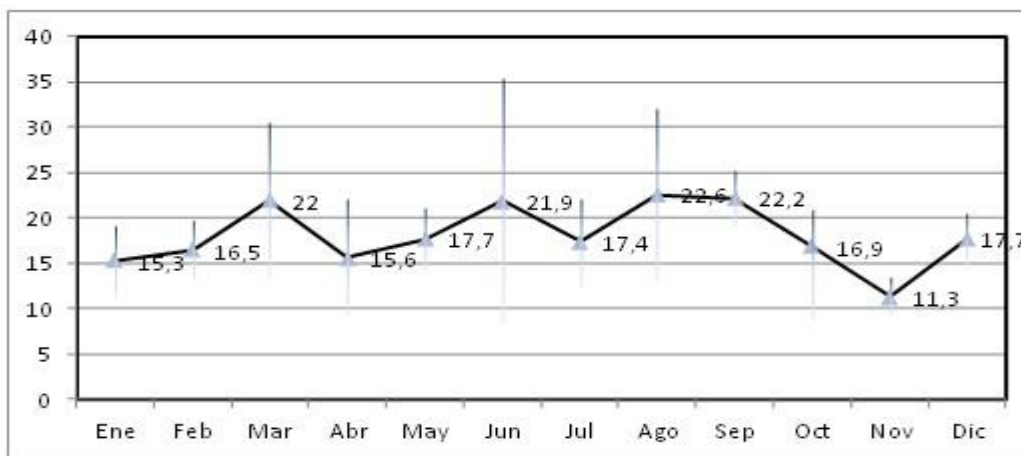
Los valores medios de la tasa de IN según el mes del año entre el 2005 y 2009 muestra que los valores superiores se reportaron en los meses de agosto y

septiembre (22,6 ± 9,6 y 22,2 ± 3,1). De manera general, entre noviembre y febrero se reportaron las tasas medias más bajas, siendo la menor en el mes de noviembre (11,3 ± 2,1) (p=0,28). (Gráfico 1).

**Tabla 1.** Tasas de infecciones nosocomiales anuales

Año	Egresos	Infecciones	Tasa (%)
2005	433	104	24,0
2006	404	97	24,0
2007	419	83	19,8
2008	366	78	21,3
2009	461	106	22,9
<b>Total</b>	<b>2083</b>	<b>468</b>	<b>22,5</b>

p=0,25



p=0,28

**Gráfico 1.** Tasa (media/DE) de infecciones nosocomiales por meses entre el 2005 - 2009

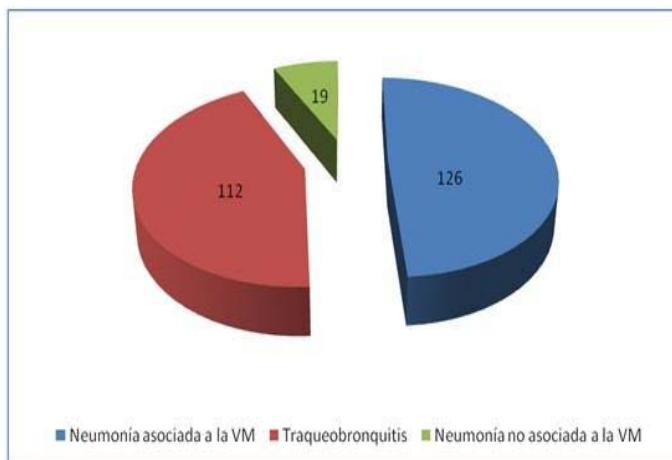
En 257 pacientes, la localización de la IN reportada fue respiratoria (54,9 % de todos los reportes), seguido por el síndrome séptico (57/12,2 %) y las infecciones del tracto urinario (49/10,5 %). (Tabla 2).

**Tabla 2.** Pacientes con infecciones nosocomiales según localización

Localización de la infección	No.	%
Respiratoria	257	54,9
Síndrome séptico	57	12,2
Urinaria	49	10,5
Herida quirúrgica	45	9,6
Flebitis	32	6,8
Úlceras por presión	15	3,2
Celulitis	8	1,7
Otras	5	1,1
<b>Total</b>	<b>468</b>	<b>100,0</b>

p=0,25

La mayor prevalencia se encontró en la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVVM), (126/49 % del total de infecciones respiratorias reportadas), seguido por la traqueobronquitis con (112/43,6 %). (Gráfico 2).



p=0,28

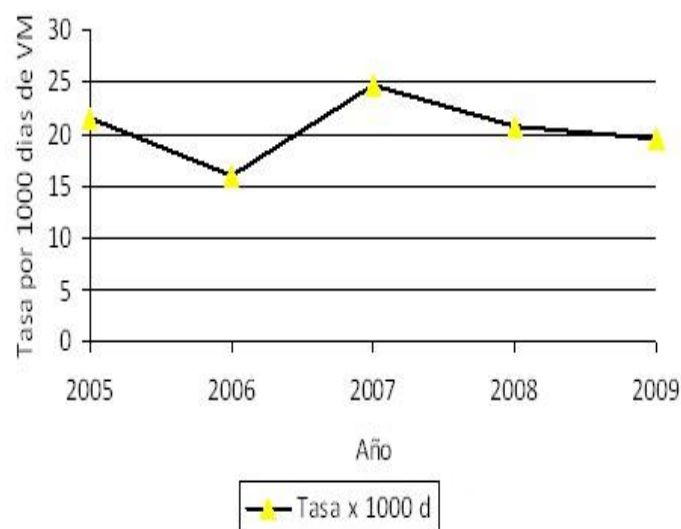
**Gráfico 2.** Localización respiratoria según diagnóstico

La tasa de NAVM por 1 000 días de ventilación según año de estudio fue mayor en el año 2007 con 24, 7 e inferior en el año 2006 con 15, 9. (Tabla 3).

**Tabla 3.** Tasa de NAVM x 1000 días de ventilación según año de estudio

Año	Días de VM	Total NAVM	Tasa
2005	1211	26	21,5
2006	1261	20	15,9
2007	1053	26	24,7
2008	1353	28	20,7
2009	1330	26	19,5
<b>Total</b>	<b>6208</b>	<b>126</b>	<b>20,3</b>

En este estudio, la tasa media quinquenal de NAVM por 1000 días de VM fue de 20,3. La menor tasa reportada fue en el año 2006 (15,9) y la mayor en el 2007 (24,7), aunque los resultados oscilan alrededor de 20 sin mostrarse ninguna tendencia en la curva (p=0,358). (Gráfico 3).



**Gráfico 3.** Comportamiento evolutivo de la tasa de VM por 1000 días

El patógeno más frecuentemente aislado en general fue *Acinetobacter baumannii*, con un total de 42 muestras positivas, fue el germen más aislado en general, predominó en los cultivos de sangre (17 cultivos positivos) y en las secreciones traqueales (10 cultivos positivos). El segundo germen más aislado fue el *Staphylococcus aureus* (26 muestras positivas) predominantemente en el cultivo de la punta del catéter (17 aislamientos); en las muestras de secreciones traqueales creció en 8 cultivos, siendo el segundo germen más frecuentemente aislado en este espécimen. En general, la mayoría de los gérmenes aislados fueron gramnegativos y solamente en 4 cultivos creció *Cándida sp.* (Tabla 4).

**Tabla 4.** Aislamiento de gérmenes más frecuentes según la muestra cultivada

Germen aislado	Sangre	Secreción traqueal	Catéter venoso central	Herida quirúrgica	Total de aislados
<i>Acinetobacter baumannii</i>	17	10	9	6	42
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	8	17	1	26
<i>Citrobacter sp.</i>	4	1	10	2	19
<i>Escherichia coli</i>	2	0	5	7	14
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	2	2	3	0	7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1	3	0	6
<i>Serratia marcescens</i>	0	1	0	4	5
<i>Cándida sp.</i>	2	1	1	0	4
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	0	4	4
<i>Enterococo sp.</i>	2	1	0	0	3

N = 468

## DISCUSIÓN

Analizando la tasa media de IN anual pudiera parecer que hay una tendencia a la disminución en los últimos tres años del estudio, aunque el análisis de la serie de tiempo con la prueba de Mann-Kendall mostró que no hubo tal tendencia (p=0,25). Las tasas de IN reportadas en las UCI varían de un hospital a otro y oscilan alrededor del 30 %. Este tipo de servicios es el que más casos aporta a la morbilidad y mortalidad por esta causa. (5) Aunque la prevalencia mundial de INs se encuentra entre 5,1 y 5,4 %, (6) los reportes en UCI son mucho mayores por las características que presentan estos enfermos como el estado de inmunocompromiso relativo, el empleo de dispositivos que violan las barreras naturales de defensa, el uso de fármacos que afectan el estado inmunitario y el empleo de antibacterianos previos que "seleccionan" gérmenes multirresistentes, entre otros. Sin embargo, la mayoría de las infecciones nosocomiales son atribuibles a la inadecuada manipulación por parte de los trabajadores sanitarios. (7)

Estos resultados son similares a los reportados en China entre el 2003 y 2007 por Ding, (7) quien reportó IN en 1980 pacientes para una tasa de 26,8 %. Otras investigaciones informan tasas similares en diferentes unidades internacionales y nacionales. (8-11) Aun cuando en la literatura se informa una ligera tendencia a la disminución con medidas extremas de asepsia y antisepsia este problema dista mucho de ser erradicado. (12)

Sobre la tendencia estacional, en la literatura revisada no se encontró una relación entre la época del año y las tasas de IN. En este estudio, las tasas pueden ser más elevadas en los meses de agosto y septiembre como consecuencia del incremento de las temperaturas y la humedad en este período a pesar de la climatización (no siempre óptima) de estos servicios. No obstante, el análisis temporal con el test de Mann-Kendall muestra

que no existe una verdadera tendencia al aumento como parece observarse. La certeza de esta apreciación exige la realización de un estudio ambiental que excede los objetivos del presente trabajo.

La traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica (TAV) es una entidad clínica aún no bien caracterizada, pero potencialmente peligrosa porque puede ser, en muchos casos, precursora de la NAVM. En un meta-análisis reciente, Agrafiotis y colaboradores llevaron a cabo una revisión sistemática de ensayos clínicos (10), estudios de cohortes (5) y de casos y controles (2) sobre la frecuencia, etiología, evolución, prevención y tratamiento de la TAV. De los 7 056 pacientes, encontraron que la TAV se produjo en el 11,5 % de los pacientes ventilados y no se asoció a mayor mortalidad; el tratamiento antibiótico sistémico redujo la aparición de NAVM y aumentó el número de días sin necesidad de ventilación mecánica, pero no redujo la mortalidad ni la duración de la ventilación mecánica y de las estancias.<sup>(13)</sup>

En un gran estudio realizado en España en un total de 65 UCIs, que involucró 5 045 pacientes, Álvarez-Lerma y cols. encontraron que un 9,6 % de los enfermos desarrolló alguna infección nosocomial, pero la más frecuente fue la NAVM (44 %).<sup>(14)</sup>

En la presente investigación, a partir del año 2007, la tasa de NAVM por 1000 días de VM parece tener una tendencia decreciente aunque no fue así ( $p=0,38$ ). Se considera que las tasas de NAVM por 1000 días de VM menores que 20 son aceptables, aunque la mortalidad en estos pacientes es muy variable: 20–70 %.<sup>(15)</sup> En el estudio español antes referido<sup>(13)</sup> reportaron una tasa de 16,1. En Cuba se han reportado tasas ligeramente mayores: Jiménez Guerra: 23,6 y García Castro: 22,4.<sup>(16,17)</sup> Los resultados del presente trabajo son algo menores que los reportados nacionalmente aunque ligeramente mayores que los aceptados internacionalmente.

El predominio de cultivos de *Acinetobacter baumannii* muestra un comportamiento similar al descrito por la mayoría de los autores.<sup>(18)</sup> Esto ha motivado la preocupación de organismos internacionales para

incrementar la búsqueda de soluciones a este grave problema que afecta mayormente a pacientes graves. El que hayan sido obtenidos de muestras de sangre hace más confiable el resultado. Aunque históricamente fue considerado un germen de baja virulencia (y patogenicidad) ha sido reconocido cada vez más como causa de infecciones nosocomiales especialmente en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos.<sup>(19)</sup> En Estados Unidos, fue involucrado en el 6,9 % de todas las neumonías nosocomiales; 2,4 % de las sepsis generalizadas; 2,1 % de las infecciones del sitio quirúrgico y en el 1,6 % de las infecciones urinarias en el año 2003. Es un germen multirresistente, incluso a los agentes antibacterianos de última generación (empleados solos o en combinación) y se asocia a un incremento de la mortalidad, la estadía hospitalaria y los costos. En el caso del *Staphylococcus aureus*, no se obtuvo crecimiento en ninguno de los hemocultivos de lo que se desprende que en estos casos tal vez pudo haber una colonización que no provocó una diseminación sanguínea del mismo. El *Staphylococcus aureus* sigue siendo un grave problema de salud, especialmente el meticilino – resistente. Entre un 9 y un 24 % de todos los pacientes ingresados en las UCIs son colonizados por este agente y se considera que es el responsable del 20 % de todas las infecciones generalizadas, del 31–47 % de las NAVM y del 11,8–18,3 % de todas las neumonías nosocomiales. La infección por este organismo es un predictor independiente de la mortalidad.<sup>(20)</sup> Estos 2 agentes fueron aislados con mayor frecuencia tal y como se comporta en otras series.<sup>(7-10)</sup>

La tasa de infecciones nosocomiales en el quinquenio fue ligeramente mayor que los reportes internacionales y el reporte de infecciones nosocomiales fue mayor en los meses cálidos y húmedos. La localización más frecuente de las infecciones fue la respiratoria, prevaleciendo la neumonía asociada a la ventilación mecánica con una tasa x 1000 días de ventilación ligeramente más elevada de lo aceptado internacionalmente. Los gérmenes aislados más frecuentemente fueron los gramnegativos (fundamentalmente *Acinetobacter baumannii*) y *Staphylococcus aureus*.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lawrence R. Contemporary issues with bacterial infections in the intensive care unit. Surg Clin N Am. 2000;80(3):895-909.
2. Rodríguez Pérez AU, Sánchez Santos L. Algunas consideraciones éticas en el diagnóstico microbiológico. Rev Cub Higiene y Epidemiol[revista en Internet]. 2004[citada:5 de junio de 2010];42(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-30032004000300007&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-30032004000300007&script=sci_arttext&lng=pt).
3. Garner JS, Jarvis WR, Emori TJ, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control. 1988;16:128-40.
4. Pingleton SK, Fagon JY, Kenneth V, Leeper KV. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: criteria for evaluating diagnostic techniques. Chest. 1992;102:553S-6S.
5. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. Lancet. 2003;361(9374):2068-77.
6. Eriksen HM, Iversen BG, Aavitsland P. Prevalence of nosocomial infections in hospitals in Norway, 2002 and 2003. J Hosp Infect. 2005;60(1):40-5.

7. Ding JC, Sun Q, Li K, Zheng M, Xiao H, Ni W. Restrospective analysis of nosocomial infections in the intensive care unit of a tertiary hospital in China during 2003 and 2007. *BMC Infect Dis.* 2009;9:115.
8. Aly NY, Al-Mousa H, Al-Assar E. Nosocomial infections in a medical-surgical intensive care unit. *Med Princ Pract.* 2008;17(5):373-7.
9. Gastmeier P. Nosocomial infections. Evidence based infections control measures. *Internist(Berl).* 2010;51(2):129-35.
10. Hechavarría JC, Suárez R, Armignac G, del Pozo C. Infección nosocomial en la unidad de cuidados intensivos. *MEDISAN.* 2001;5(3):12-7.
11. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Review Microbiology.* 2007;5:939-51.
12. Díaz E, Uldemolins M, Lisboa T. Management of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin N Am.* 2009;23:521-33.
13. Agrafiotis M, Siempos I, Falgas ME. Frequency, prevention, outcome and treatment of ventilator-associated tracheobronchitis: systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2010;104(3):325-36.
14. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Insausti J, Bermejo B, Cerdá E. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2003. *Med Intensiva.* 2006;27:13-23.
15. Jaime-Labarca M. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Rev Chil Infectol.* 2001;18(2):12-21.
16. Jiménez-Guerra SD. Factores de riesgo para el desarrollo de neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Rev Cubana Med Inten Emerg*[revista en Internet]. 2006[citada: 12 de enero de 2010];5(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol5\\_3\\_06/mie02306.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol5_3_06/mie02306.htm).
17. López de Castro García O, Rodríguez Gómez R, Castellano Becerril F, Álvarez Plasencia A. Neumonías asociadas al ventilador. Estudio de un año. Hospital clínico quirúrgico provincial. Sancti Spiritus. *Gaceta Med Espirituana*[revista en Internet]. 2007;9(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.9.%282%29\\_08/p8.html](http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.9.%282%29_08/p8.html).
18. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance and treatment options. *Clin Infect Dis.* 2008;46(8):1254-63.
19. Murray CK, Hospenthal DR. *Acinetobacter* infection in the ICU. *Crit Care Clin.* 2008;24(2):237-48.
20. Talbot GH, Bradley J, Edwards J, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG, et al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;42(5):657-68.

## ANEXOS

Pruebas de Mann-Kendall para el análisis temporal de tendencia de las diferentes tasas.

Análisis para las tasas de infecciones nosocomiales anuales (tabla 1).

<i>Statistic</i>	<i>ASE</i>	<i>p-value</i>
<i>-3</i>	<i>2,769</i>	<i>0.25</i>

Análisis del Gráfico 1. Tasa (media/DE) de infecciones nosocomiales por meses entre el 2005 - 2009 según meses.

<i>Statistic</i>	<i>ASE</i>	<i>p-value</i>
<i>9</i>	<i>14,549</i>	<i>0.28</i>

Análisis del GRAFICO 3. Comportamiento evolutivo de la tasa de VM por 1000 días

<i>Statistic</i>	<i>ASE</i>	<i>p-value</i>
<i>-2</i>	<i>4,082</i>	<i>0.358</i>