

Vigilancia del uso de antibióticos en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell: susceptibilidad antimicrobiana; gasto y consumo de antibióticos

Dres. Gustavo Giachetto¹, Adriana Martínez², María Catalina Pérez³,
Gabriela Algorta⁴, Patricia Banchemo⁵, Gabriela Camacho⁶,
Luciana Nanni⁷, Ana María Ferrari⁸

Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CPHR),
Clínica Pediátrica "A", Laboratorio de Microbiología, Departamento de Farmacología y
Terapéutica, Departamento de Farmacia

Resumen

Introducción: La utilización de guías para el tratamiento antibiótico empírico constituye una estrategia fundamental para contener el aumento sostenido en la resistencia bacteriana y en los gastos en antibióticos. En 1998, en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR) se adecuaron las guías de antibioticoterapia empírica para las infecciones más frecuentes asistidas en salas generales y en emergencia, en base a la epidemiología local. Desde esa fecha se comenzó la vigilancia del uso de antibióticos.

Objetivos: Analizar los resultados de esta vigilancia sobre el gasto y el consumo de antibióticos y sobre la susceptibilidad antimicrobiana.

Metodología: Se determinó el gasto generado por los antibióticos recomendados en las guías de atención hospitalaria, en salas generales y en emergencia (penicilina, aminopenicilinas, cefalosporinas, macrólidos). Para estimar el consumo en pacientes hospitalizados se calculó la dosis diaria definida (DDD)/100 camas día para cada uno de los antibióticos. Se compararon los resultados de gasto y consumo 2001-2002. Se comparó la susceptibilidad antimicrobiana de los gérmenes más frecuentes del período 2001-2002 con la previa a la adecuación de las guías terapéuticas.

Resultados: Los antibióticos recomendados representaron en el año 2001, 57% del gasto en antibióticos (2.206.652,57 pesos) y en 2002, 54% (1.441.280 pesos). Los antibióticos más utilizados fueron las aminopenicilinas. El consumo de cefuroxime intravenoso disminuyó 60% (de 13.1 a 5.36 DDD/100 camas-día). El consumo de ceftriaxona intravenosa y de amoxicilina oral aumentó 38% y 16%, respectivamente. Para el resto de los antibióticos el consumo se mantuvo constante. Las tasas de susceptibilidad antimicrobiana de los gérmenes más

1. Prof. Adjunto Clínica Pediátrica, Prof. Adjunto Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina.
2. Asistente Clínica Pediátrica.
3. Prof. Agregada Clínica Pediátrica.
4. Prof. Agregada Bacteriología y Virología, Jefa de Laboratorio de Microbiología del Centro Hospitalario Pereira Rossell.
5. Prof. Adjunta Farmacología y Terapéutica.
6. Química Farmacéutica del Departamento de Farmacia del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

7. Dra. Química Farmacéutica, Jefa del Departamento de Farmacia del Centro Hospitalario Pereira Rossell.
8. Prof. Directora de Clínica Pediátrica "A". Facultad de Medicina. Centro Hospitalario Pereira Rossell.
Correspondencia: Dr. Gustavo Giachetto
Clínica Pediátrica "A", HP-CPHR, 3er piso, Br. Gral Artigas 1550. Montevideo, Uruguay. E- mail: ggachetto@hc.edu.uy
Recibido: 26/9/03.
Aceptado: 19/12/03.

frecuentes (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *Shigella* spp) a los antibióticos recomendados en las guías terapéuticas se mantuvieron por encima de 80%.

Conclusiones: *Estos son los primeros resultados de la vigilancia del uso de antibióticos en este hospital y demuestran la vigencia y la aceptación de las guías de antibioticoterapia empírica propuestas. Es difícil interpretar la disminución del gasto en antibióticos debido a la variación en el precio de estos medicamentos en este período.*

Palabras clave: *ANTIBIÓTICOS- administración y dosificación.
ANTIBIÓTICOS- economía.
RESISTENCIA MICROBIANA A LOS FÁRMACOS.*

Introducción

El Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR), con 300 camas de internación común y 20 camas de cuidados intensivos e intermedios, es un centro docente-asistencial dependiente de la Administración de los Servicios de Salud del Estado, del Ministerio de Salud Pública (ASSE/MSP), en el cual funcionan las cátedras de pediatría y especialidades pediátricas de la Facultad de Medicina. Es un centro de referencia nacional que concentra la atención de segundo y tercer nivel de los niños beneficiarios del MSP residentes en Montevideo (aproximadamente 160.244 niños) y alrededor de 442.800 niños del resto del país en el tercer nivel de complejidad.

El gasto total en medicamentos en el CHPR representa aproximadamente 13% del presupuesto anual del hospital, ocupando el segundo lugar luego del destinado a recursos humanos. Los antibióticos son uno de los grupos de fármacos más utilizados, constituyendo aproximadamente 30% del gasto total en medicamentos*.

En la práctica clínica es frecuente observar diversas formas de uso inapropiado de estos medicamentos: prescripción en infecciones no bacterianas, administración de dosis insuficientes y durante períodos inadecuados, falta de adhesión de los pacientes al tratamiento, abandono de la medicación una vez desaparecidos los síntomas⁽¹⁻⁴⁾. La venta libre (sin receta) y la automedicación agravan aun más este problema.

Estudios de utilización de antibióticos realizados en el HP-CHPR permitieron identificar problemas en el tratamiento de niños hospitalizados con disentería, en la quimioprofilaxis en cirugía y en el uso de los estudios microbiológicos⁽⁵⁾.

El uso inapropiado de antibióticos determina aumento de la resistencia bacteriana y de los gastos en salud.

A nivel mundial se han comunicado experiencias de aplicación de políticas de restricción del uso de antibióticos en hospitales de niños y adultos. Estas políticas de

restricción, que se han asociado con reducción temporal de la resistencia antimicrobiana, suelen ser resistidas por el personal de salud⁽⁶⁻⁸⁾.

Con el objetivo de mejorar el uso de antibióticos en el hospital, disminuir el desarrollo de resistencia antimicrobiana y reducir los gastos, se creó un grupo de trabajo multidisciplinario integrado por pediatras, farmacólogos, microbiólogos y químicos farmacéuticos que desarrolló la siguiente estrategia:

- Elaboración de guías para la antibioticoterapia empírica de las infecciones más frecuentes en salas generales y en el departamento de emergencia. Estas guías fueron elaboradas en 1998 teniendo en cuenta los microorganismos más comúnmente aislados y la susceptibilidad antimicrobiana. Estas recomendaciones fueron aprobadas por los médicos responsables de la asistencia y actualizadas en el año 2000, tabla 1⁽⁹⁾.
- Creación de un comité de terapéutica.
- Observación del uso de antibióticos.
- Vigilancia permanente de la susceptibilidad antimicrobiana.

La evaluación de los resultados de esta estrategia permitirá planificar acciones futuras.

Objetivo

Analizar los resultados de la estrategia de vigilancia del uso de antibióticos sobre la susceptibilidad antimicrobiana y sobre el gasto y el consumo de antibióticos en el HP-CHPR.

Metodología

Gasto en antibióticos. La información se obtuvo de la base de datos informatizada de la farmacia del hospital. El gasto se expresó a precio de costo en pesos uruguayos constantes, ajustados por el índice de precios al consumo (IPC) promedio anual 2001. Se determinó el gasto total en medicamentos, el gasto total en antibióticos y el gasto en los antibióticos recomendados en las guías de atención

* División Estadística del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Tabla 1. Antibióticos recomendados en las guías terapéuticas

<i>Infección</i>	<i>Antibiótico</i>
Neumonía	Ampicilina, penicilina o macrólidos, o ambos (según edad y hallazgos clínico-radiológicos)
Otitis media aguda	Amoxicilina, ampicilina
Faringitis estreptocócica	Penicilina, amoxicilina
Celulitis orbitaria o periorbitaria a punto de partida dentario en otras localizaciones	Cefuroxime Penicilina Cefradina
Erisipela	Penicilina
Disentería pacientes internados pacientes ambulatorios	Ceftriaxona Azitromicina
Osteomielitis	Cefradina, cefuroxime
Meningoencefalitis con púrpura sin púrpura	Ceftriaxona Ceftriaxona + vancomicina
Pielonefritis	Cefuroxime
Cistitis	Nitrofurantoína
Fiebre sin foco (1 a 36 meses)	Ceftriaxona

hospitalaria en salas generales y en emergencia.

Consumo. Para estimar el consumo en pacientes hospitalizados se calculó la dosis diaria definida (DDD)/100 camas día⁽¹⁰⁾ para cada uno de los antibióticos recomendados.

Susceptibilidad antimicrobiana. Se analizó la susceptibilidad antimicrobiana de los gérmenes más frecuentemente aislados de sangre, líquido pleural, orina, líquido articular, hueso, heces, piel y partes blandas y oído. La susceptibilidad antimicrobiana fue determinada en todos los aislamientos excepto en el caso de *Streptococcus pyogenes*. Para el estudio de susceptibilidad se utilizó la técnica de disco-difusión⁽¹¹⁾. En el caso de *Streptococcus pneumoniae* se determinó la CIM por E-test. Se consideró susceptible a penicilina una CIM $\leq 0,1$ mg/ml, susceptibilidad intermedia CIM = 1 mg/ml y resistente CIM ≥ 2 mg/ml⁽¹²⁾.

Análisis de datos. Se comparó la susceptibilidad antimicrobiana en el período 2001-2002 con la previa a la adecuación de las guías terapéuticas. Se compararon los resultados de gasto y consumo de antibióticos en el año 2001 con los del año 2002. Para el procesamiento estadístico de los datos se utilizó el software Epi-Info 6.0 (CDC, Atlanta). Para la comparación de proporciones se utilizó el test de χ^2 .

Resultados

Gasto en antibióticos. El gasto total en medicamentos en el HP-CHPR fue 9.776.289 pesos en el año 2001 y 7.279.887 pesos en 2002. Los antibióticos representaron 39% del

gasto total en medicamentos en 2001 y 36% en 2002 ($p < 0,05$). En la tabla 2 se muestra el gasto en antibióticos en ambos períodos. Los antibióticos recomendados en las guías terapéuticas constituyeron 57% del gasto total en antibióticos en 2001 y 54% en 2002 ($p < 0,05$).

Consumo de antibióticos. El consumo de antibióticos en pacientes hospitalizados se muestra en la tabla 3. Los antibióticos más utilizados fueron las aminopenicilinas. El consumo de ampicilina intravenosa y cefradina vía oral se mantuvo prácticamente constante. Con relación al cefuroxime se observó disminución del consumo intravenoso y aumento del consumo por vía oral en similar proporción. Se registró un aumento sustancial en el consumo oral de azitromicina, eritromicina y amoxicilina e incrementos menos marcados en el consumo intravenoso de ceftriaxona, cefradina y penicilina.

Susceptibilidad antimicrobiana. Se observó una disminución significativa de la susceptibilidad antimicrobiana de *E. coli* a la ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol y de *S. aureus* a la oxacilina. La susceptibilidad antimicrobiana de *S. pneumoniae* a las cefalosporinas de tercera generación y de *Shigella spp.* a la ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol aumentó significativamente (tablas 4, 5, 6 y 7).

Discusión

El grupo multidisciplinario creado con el objetivo de promover el uso racional de antibióticos implementó su estrategia de trabajo basándose en las recomendaciones del "Programa de control de la resistencia antimicrobiana" de la Organización Panamericana de la Salud/Organización

Tabla 2. Gasto en antibióticos 2001-2002. Precios constantes en pesos uruguayos, promedio anual 2001

	2001		2002		p
	\$U	%	\$U	%	
<i>Todos los ATB</i>					
Salas generales	2.038.888	53	1.441.427	54	< 0,05
Emergencia	925.445	24	485.420	18	< 0,05
CTI	873.818	23	717.379	27	< 0,05
Total	3.838.151		2.644.226		
<i>ATB recomendados</i>					
Salas generales	1.403.947	64	1.036.202	72	< 0,05
Emergencia	802.705	36	405.078	28	< 0,05
Total	2.206.652		1.441.280		
<i>ATB Recomendados / todos</i>	2001		2002		p
	%		%		
Salas generales	69		72		< 0,05
Emergencia	87		83		< 0,05
Total	57		54		< 0,05

ATB: antibióticos, \$U: pesos uruguayos

Tabla 3. Consumo de antibióticos en pacientes hospitalizados en salas generales 2001-2002

<i>ATB vía ora</i>	<i>DDD/100 camas-día</i>		<i>Diferencia porcentual (2002/2001)</i>
	2001	2002	
Amoxicilina	21,32	29,48	+38
Cefradina	2,00	1,91	-4,5
Cefuroxime	2,50	3,96	+58
Eritromicina	0,66	0,93	+41
Claritromicina	5,96	4,67	-22
Azitromicina	0,02	0,31	+1450
<i>ATB intravenoso</i>	2001	2002	<i>Diferencia porcentual (2002/2001)</i>
Penicilina	6,24	6,84	+ 9,6
Ampicilina	10,61	10,87	+ 2
Cefradina	1,50	1,73	+15
Cefuroxime	13,10	5,36	-59
Ceftriaxona	4,75	5,53	+16

DDD: dosis diaria definida, ATB: antibióticos

Mundial de la Salud (OPS/OMS)⁽¹³⁾. Estas recomendaciones incluyen:

- crear comités terapéuticos que supervisen el uso de antibióticos,
- formular y actualizar periódicamente las guías de tratamiento y profilaxis antibiótica,
- observar el uso de antibióticos (cantidad y modalidad de uso),
- realizar una vigilancia permanente de la susceptibilidad antimicrobiana.

Simultáneamente, la informatización del Departamento de Farmacia del hospital permitió cuantificar el consumo de antibióticos en DDD en pacientes hospitalizados. En el futuro se podrán realizar comparaciones de consumo que contribuyan a mejorar la política de uso de medi-

Tabla 4. Evolución de la susceptibilidad antimicrobiana. <i>S. aureus</i>				
	<i>S. aureus</i>			
	Oxacilina*		Vancomicina	
	1995-1997	2001-2002	1995-1997	2001-2002
N° cepas susceptibles / N° cepas testadas (%)	199/201 (99)	536/692 (85)		627/627(100)
	Gentamicina		Eritromicina	
	1995-1997	2001-2002	1995-1997	2001-2002
N° cepas susceptibles / N° cepas testadas (%)		578/597 (97)	139/201 (69)	402/623 (64)
* p<0,05				

Tabla 5. Evolución de la susceptibilidad antimicrobiana. <i>S. pneumoniae</i> de enfermedad invasiva				
	<i>S. pneumoniae</i>			
	Penicilina		Cefalosporinas 3ª generación‡	
	1997-1998*	2001-2002†	1997-1998	2001-2002
N° cepas susceptibles / N° cepas testadas (%)	30/51 (59)	99/152 (65)	26/51 (51)	118/152 (75)
* susceptibilidad intermedia 5/51 (9,8%), resistencia 4/51 (7,8%), sin datos 10/51 (19,6%)				
† susceptibilidad intermedia 40/152 (26,3%), resistencia 13/152 (8,5%).				
‡ p< 0,05				

Tabla 6. Evolución de la susceptibilidad antimicrobiana. <i>Shigella spp.</i>				
	<i>Shigella spp.</i>			
	Ampicilina*		Cloranfenicol	
	1996-1999	2001-2002	1996-1999	2001-2002
N° cepas susceptibles / N° cepas testadas (%)	13/138 (9,6)	11/49 (22)	50/138 (36)	14/50 (28)
	TMP-SMX*		Cefotaxime	
	1996-1999	2001-2002	1996-1999	2001-2002
N° cepas susceptibles / N° cepas testadas (%)	39/138 (28)	29/48 (60)	134/138 (97)	42/42 (100)
* p<0,05, TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol				

camentos en el hospital.

Para evaluar la estrategia de vigilancia del uso de antibióticos se utilizaron tres indicadores indirectos: la susceptibilidad antimicrobiana, el consumo y el gasto.

En el período estudiado se observó disminución significativa del gasto en antibióticos. Esta disminución fue mayor en el departamento de emergencia. El gasto en for-

ma aislada no es un indicador muy específico para medir el uso de antibióticos dada la variabilidad de sus precios a lo largo del tiempo. Las variaciones observadas en el gasto en antibióticos pueden reflejar, al menos en parte, las modificaciones en el precio de los medicamentos ocurridas en el país en el año 2002 por la crisis económica. Como consecuencia de esta situación deficitaria, si bien ocurrió

Tabla 7. Susceptibilidad antimicrobiana de *E. coli*

	<i>E. coli</i>			
	Ampicilina*		TMP-SMX*	
	1995-1997	2001-2002	1995-1997	2001-2002
N° cepas susceptibles / N° cepas testadas (%)	146/380 (38)	190/657 (29)	267/380 (70)	369 /602 (61)
	Gentamicina		Cefuroxime	
	1995-1997	2001-2002	1995-1997	2001-2002
N° cepas susceptibles / N° cepas testadas (%)		598/614 (97)	373/380 (98)	631/649 (97)
	Nitrofurantoína		Ácido nalidixico	
	1995-1997	2001-2002	1995-1997	2001-2002
N° cepas susceptibles / N° cepas testadas (%)	364/380 (96)	603/619 (97)	368/380 (97)	589/615 (96)
* p<0,05, TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol				

desabastecimiento de algunos medicamentos en el hospital, la disponibilidad de antibióticos no se vio afectada en este período.

El consumo de antibióticos es un indicador de la prescripción y puede modificarse por variaciones en la frecuencia de la enfermedad prevalente y en los hábitos de prescripción. En el período estudiado se observó un aumento en el consumo de azitromicina, posiblemente relacionado con la difusión de su indicación para el tratamiento de la diarrea disenteriforme. La disminución en el consumo de cefuroxime por vía intravenosa coincidió con un aumento en igual proporción en el consumo de este antibiótico por vía oral. Llama la atención el aumento del consumo de cefradina y ceftriaxona intravenosas. Para poder interpretar correctamente el significado de estas variaciones es necesario complementar esta información con los hábitos de prescripción.

La variación de la susceptibilidad antimicrobiana es uno de los indicadores más sensibles del uso racional de los antibióticos. Es posible que el cumplimiento adecuado de las pautas de diagnóstico y tratamiento expliquen el aumento observado en la susceptibilidad antimicrobiana de *Shigella spp* a la ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol y de *S. pneumoniae* a cefalosporinas de tercera generación.

Se observó una disminución significativa en la susceptibilidad de *S. aureus* a la oxacilina. El surgimiento de cepas meticilino - resistentes sensibles a otros grupos de antibióticos plantea un nuevo problema terapéutico. Es necesario profundizar en su estudio (caracterización genética de las cepas) y en el análisis de las características clínicas y evolutivas de los pacientes infectados para de-

finir si es necesario o no realizar modificaciones en las recomendaciones de antibioticoterapia empírica para las infecciones causadas por este germen. No se dispone por el momento de una explicación para este fenómeno. Deberían planificarse estudios que permitan avanzar en este sentido.

La promoción y vigilancia del uso racional de los medicamentos constituye un componente esencial de la política farmacéutica de una institución. El uso inapropiado de los medicamentos es un problema complejo en el que intervienen múltiples factores interrelacionados: creencias culturales y sociales, conocimientos y actitudes, infraestructura e intereses económicos. Su abordaje requiere el desarrollo de una combinación de estrategias⁽¹⁴⁾.

Estos son los primeros resultados de la aplicación de estrategias interdisciplinarias para vigilar el uso racional de los antibióticos en el HP-CHPR y aportan información imprescindible para continuar desarrollándolas.

Por el momento las recomendaciones sobre la terapia empírica mantienen su vigencia. Es necesario mantener la monitorización de su cumplimiento y la vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana para profundizar en la investigación de sus variaciones.

Summary

Background. Guidelines for empirical antibiotic treatment are a primary strategy to prevent the sustainable increased in bacterial resistance and costs. Since 1998, when a guideline for empirical antibiotic treatment for the most frequent infections in general ward and emergency units was adapted in the Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario

Pereira Rossell- HP-CHPR), this study began.

Objective. To analyze antibiotic overuse and costs, and antimicrobial susceptibility.

Method. Recommended antibiotics (by Hospital Guidelines: penicillin, aminopenicillin, cefalosporine, macrolides) costs were calculated for both general wards and emergency units. Consumption per in-hospital-patient was calculated on basis of defined daily dose (DDD)/100 day-beds for each antibiotic. Cost/consumption antibiotic for the period 2001-2002 were compared, antimicrobial susceptibility of the most frequent germs during 2001-2002 was compared to adapted therapeutic guidelines.

Results. Recommended antibiotic cost was in 2001 57% of antibiotic cost (2.206.652.57 pesos), in 2002 54% (1.441.280 pesos). Aminopenicillin was the antibiotic most frequently used. Intravenous cefuroxime consumption decreased 60% (from 13.1 to 5.36 DDD/100 day-beds). Intravenous ceftriaxone and oral amoxicillin increased 38% and 16% respectively. Consumption of other antibiotics remained constant. Antimicrobial susceptibility rates of most frequent germs (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *Shigella* spp) to recommended antibiotics remained over 80%.

Conclusions. These are the first results of vigilance antibiotic use in HP-CHPR; they show the actuality and acceptance of the empirical antibiotic therapy guidelines proposed. Decrease in antibiotic cost is complex since cost variance during the same period.

Résumé

Introduction: L'emploi de guides pour le traitement antibiotique empirique constitue une stratégie fondamentale pour freiner l'augmentation soutenue de la résistance bactérienne et des dépenses en antibiotiques. En 1998, à l'Hôpital Pereira Rossell (HP-CHPR), on a adapté les guides de thérapie antibiotique empirique pour les infections les plus fréquentes assistées dans les salles générales et d'urgence. Depuis, on a commencé la surveillance de l'emploi d'antibiotiques.

Buts: Analyser les résultats de cette surveillance.

Méthodologie: On détermine les frais générés par les antibiotiques recommandés dans les guides d'assistance hospitalière (pénicilline, aminopénicillines, céphalosporines, macrolides). Pour estimer la consommation des patients hospitalisés on calcule la dose quotidienne définie (DDD)/lits jours pour chaque antibiotique. On compare la susceptibilité antimicrobienne des germes les plus fréquents dans la période 2001-2002 après adaptation des guides thérapeutiques.

Résultats: Les antibiotiques recommandés représentent en 2001, 57% des dépenses en antibiotiques (2.206.652,57 pesos) et 54% en 2002 (1.441.280 pesos). Les antibiotiques

les plus utilisés ont été les aminopénicillines. La consommation de céfuroxime intra-veineux a diminué 60% (de 13.1 à 5.36 DDD/ lits-jour). La consommation de ceftriaxone intraveineuse et d'amoxicilline orale a augmenté de 38% et 16%. Pour le reste des antibiotiques, la consommation s'est maintenue constante. Les taux de susceptibilité antimicrobienne des germes les plus fréquents (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *Shigella* spp) aux antibiotiques recommandés dans les guides thérapeutiques se sont maintenus au-dessus de 80%.

Conclusions: Ce sont les premiers résultats du contrôle de l'emploi d'antibiotiques dans cet hôpital et ils montrent l'acceptation des guides thérapeutiques des antibiotiques. Il est difficile d'interpréter la diminution des frais en antibiotiques vue la variation des prix de ces médicaments pendant la période étudiée.

Bibliografía

1. Nyquist CA, Gonzales R, Steiner MA, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections and bronchitis. *JAMA* 1998; 279(11): 875-7.
2. Schwartz B, Mainous A, Marcy S. With do physicians prescribe antibiotics for children with upper respiratory tract infections? *JAMA* 1998; 279 (11): 881-2.
3. Wang EE, Einarson TR, Kellner JD, Conly JM. Antibiotic prescribing for Canadian preschool children: evidence of overprescribing for viral respiratory infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29(1): 155-60.
4. Mölstad S, Cars O. Major change in the use of antibiotics following a national programme: Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance (STRAMA). *Scand J Infect Dis* 1999; 31(2): 191-5.
5. Giachetto G, Álvarez C, Arnaud H, Bruno P, Da Silva E, De Salterain H, et al. Uso de antibióticos en servicios de internación pediátrica. *Rev Med Uruguay* 2001; 17(1): 55-61.
6. Bamberger DM, Dahl SL. Impact of voluntary vs. enforced compliance of third-generation cephalosporin use in teaching hospital. *Arch Intern Med* 1992; 152(3): 554-7.
7. White AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997; 25(2): 230-9.
8. Sáez-Llorens X, Castrejón de Wong MM, Castaño E, De Suman O, De Morós D, De Atencio I. Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(3): 200-6.
9. Universidad de la República. Facultad de Medicina. Departamento de Emergencia Pediátrica. Clínicas Pediátricas A, B, C. Pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención. In: Atención Pediátrica. 5 ed. Montevideo: Oficina del Libro AEM, 2000: 99-101; 109-115; 131-138; 157-162; 201-205; 231-240.
10. Capella D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2 ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993: 67-93.

11. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved Standard M2A7. Wayne, PA: NCCLS; 2000.
12. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests (M 100-S8). Villanova, Pa: NCCLS, 1998. vol. 18.
13. **World Health Organization.** Containing Antimicrobial resistance: review of the Literature and Report of a WHO Workshop on the Development of a Global Strategy for the Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO, 1999: 1-54.
14. **Laing RO, Hogerzeil HV, Ross-Degnan D.** Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. Health Policy Plan 2001; 16(1):13-20.