

## ANALISIS DEL USO DE ANTIBIOTICOS EN UN HOSPITAL

Dres. S. Ruvinsky, R. Bologna, H. Paganini, M. T. Rosanova, G. Berberian, H. Lopardo, G. Mato

### RESUMEN

El uso inadecuado de antibióticos es un problema importante de la Salud Pública. Alrededor del 40% de los pacientes internados reciben antimicrobianos que con frecuencia resultan innecesarios. Esto trae aparejado la emergencia de bacterias resistentes, la necesidad de utilizar antimicrobianos de mayor costo, internaciones prolongadas, mayor morbimortalidad y aumento de los costos hospitalarios. El objetivo del presente estudio fue analizar las prácticas de prescripción de los antibióticos utilizados en pacientes internados. Se realizó un estudio prospectivo descriptivo observacional. Fueron incluidos pacientes internados que recibían antibióticos por vía parenteral, se excluyeron aquellos que recibían antimicrobianos como profilaxis quirúrgica, los recién nacidos y los pacientes quemados. De un total de 300 pacientes evaluados, se consideró como inapropiado el uso de antibióticos en el 29% (87 casos). Al realizar el análisis de regresión logística múltiple surgen como factores de riesgo asociados con el uso inadecuado de antibióticos: la fiebre sin foco clínico de infección en el paciente internado (OR:8; IC 95% 1,54- 12,44), la presencia de infección respiratoria aguda baja (OR: 3,67; IC 95% 1,84- 7,29) y a la ceftriaxona (OR: 1,95; IC 95% 1,08- 3,53). Los factores protectores independientes identificados fueron: la presencia de una enfermedad oncohematológica de base (OR: 0,33 ; IC 95% 0,15- 0,73). Conclusiones: Este estudio permitió conocer mejor las situaciones clínicas y los motivos que generan el uso inadecuado de antimicrobianos en el hospital.

**Palabras clave:** antimicrobianos, hospital, pediatría.

Medicina Infantil 2007; XIV: 7 - 12.

### INTRODUCCION

Los antibióticos son los medicamentos prescriptos con mayor frecuencia en el ámbito hospitalario. Se considera que aproximadamente un

Servicios de Epidemiología e Infectología, Microbiología y Farmacia. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.  
Recibido: 18/12/06 — Aceptado: 06/02/07.  
Correspondencia : Dra. S. Ruvinsky.  
Combate de los Pozos 1881. (1245) Buenos Aires.

### ABSTRACT

*The inadequate use of antibiotics is a widespread problem in Public Health. Nearly 40% of hospitalized patients receive antibiotics and often unnecessarily. This brings the emergence of resistant microorganisms, the need of expensive second line antimicrobial agents, prolonged hospitalizations, increased morbidity and mortality, and higher institutional costs. The aim of the present study was to analyze the practice of antimicrobial prescriptions in hospitalized children at Hospital de Pediatría Garrahan. A prospective, descriptive and observational study was carried out. All patients receiving parenteral antibiotics were included in the analysis. Children with antibiotics given as surgical prophylaxis, newborns, and burned patients were excluded. Of 300 assessed patients with parenteral antibiotics, 29% (87 cases) were judged "inadequate". In the multivariate analysis, significant risk factors associated to inadequate antibiotic prescriptions were: fever of unknown origin (OR:8; IC 95% 1.54- 12.44), low respiratory tract infection (OR: 3.67; IC 95% 1.84- 7.29) and the use of ceftriaxone (OR: 1.95; IC 95% 1.08- 3.53). An independent "protective" factor was the existence of an oncologic baseline disease (OR: 0.33 ; IC 95% 0.15- 0.173). Conclusions: This study allowed to better know the clinical conditions of hospitalized children and the general motivations that generate inappropriate use of parenteral antibiotics in hospitalized children at a single institution.*

**Key words:** antimicrobial, hospital, pediatrics.

Medicina Infantil 2007; XIV: 7 - 12.

tercio de los pacientes recibe tratamiento antibiótico que, según distintos estudios, resultan innecesarios en aproximadamente el 50% de los casos<sup>1,2</sup>. A su vez, el gasto en antibióticos representa entre el 30 y el 50% del presupuesto total de medicamentos de un hospital.

Existe evidencia que sugiere la asociación causal entre la utilización inadecuada de antimicrobianos con la resistencia bacteriana y la pro-

longación en los días de internación<sup>3-5</sup>. La emergencia de cepas resistentes trae como consecuencia el incremento en la morbimortalidad, la disminución del número de antimicrobianos disponible para el tratamiento de las infecciones, la prolongación de la estadía hospitalaria y el aumento del gasto hospitalario<sup>6-8</sup>. Estas evidencias surgieron a partir de que las modificaciones en la utilización de antibióticos fueron acompañadas de cambios paralelos en la prevalencia de las resistencias. Durante brotes de infecciones nosocomiales, en los pacientes infectados con cepas resistentes se utilizaron más antibióticos que en los pertenecientes al grupo control. Por otro lado las áreas del hospital donde se utilizan más los antibióticos, tienen mayores tasas de resistencia. Una vez que aparece la emergencia de microorganismos multirresistentes, estos tienen un significativo impacto en la morbimortalidad como así también en el aumento de los costos hospitalarios.

Estudios realizados en Argentina muestran que la tasa de resistencia bacteriana en el ámbito hospitalario es elevada<sup>9</sup>. El problema es particularmente crítico en los hospitales donde se conjugan factores como es la presencia de huéspedes de riesgo (inmunocomprometidos, pacientes con procedimientos invasivos, con enfermedades graves), hacinamiento y elevado consumo de antimicrobianos.

La mayoría de los estudios publicados respecto a políticas hospitalarias para el uso de antimicrobianos pertenecen a población adulta. Es importante destacar que los antibióticos utilizados empíricamente para el tratamiento de infecciones moderadas o graves en pacientes adultos a veces difieren de los indicados en la población pediátrica. El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar las situaciones más frecuentemente asociadas con el uso inapropiado de los antimicrobianos.

## OBJETIVO GENERAL

Analizar las prácticas de prescripción de los antimicrobianos parenterales utilizados en los pacientes internados en las áreas de Emergencia, Cuidados Intermedios y Moderados y en las Unidades de Cuidados Intensivos para determinar las situaciones clínicas y tipos de antimicrobianos relacionadas con el uso inapropiado de antimicrobianos en pacientes internados.

## MATERIALES Y METODOS

**Diseño:** Estudio prospectivo descriptivo observacional

### Población

Niños internados por lo menos 48 hs. en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan en Área

de Cuidados Intensivos, Intermedios y de Emergencia, con edades comprendidas entre 0 y 16 años que recibían antibióticos por vía parenteral durante el período comprendido entre 1/04/2005 al 1/08/2005.

Se excluyeron aquellos pacientes que recibían antibióticos por vía parenteral como indicación de profilaxis quirúrgica, los derivados de otra Institución con antibióticoterapia previa, los recién nacidos y pacientes quemados.

Se consideró que el uso de un antibiótico era inadecuado cuando:

- el paciente no requería tratamiento antimicrobiano;
- el antibiótico era de mayor o menor espectro que el requerido;
- la dosis o el intervalo entre dosis eran inadecuados;
- la vía administrada era inadecuada (pacientes con ATB parenteral que podían recibir tratamiento oral).

## Tamaño de la muestra

Considerando un nivel de confianza del 95%, se estimó el tamaño muestral con un valor propuesto para el parámetro p (proporción de uso inadecuado de ATB) de 0,20 a 0,30 y calculando una pérdida probable menor del 20%. Se estimó como necesaria una muestra de 300 pacientes para la evaluación

## Análisis estadístico

Se realizó el análisis univariado y bivariado. Se utilizó para el análisis de las variables continuas t-test con variables con distribución normal y test de Wilcoxon para variables de distribución no normal; para las variables categóricas se utilizó chi-cuadrado o Test de Fisher, dependiendo del tamaño muestral. Finalmente se realizó un estudio de regresión logística para determinar las asociaciones independientes. Para el análisis se utilizó STATA 8.0.

## RESULTADOS

### 1. Características de los pacientes

Del total de 300 pacientes evaluados como se observa en la Tabla 1 la mediana de edad fue de 36 meses (P25: 11m- P75:108 m), el 53% eran niños con una mediana de peso de 14 kg (P25: 9 Kg- P75: 30 Kg). Doscientos dieciocho presentaban alguna enfermedad de base (73%), correspondiendo 93 (43%) a enfermedades oncohematológicas, 24 (11%) a cardiopatías congénitas, 21 (9%) a enfermedades neurológicas, 13 (6%) a niños con uropatías y en 67 (22%) a otras (inmunodeficiencias primarias, secundarias, enfermedades hepáticas, FQP, enfermedades reumatólogicas y metabólicas). Tenían antecedentes

de antibióticos parenterales previos 161 pacientes (54%), procedimientos invasivos previos 117 (39%) y tratamiento inmunosupresor 85 (28%). Al ingreso presentaban algún foco clínico de infección 233 pacientes (76%), mientras que 50 (17%) tuvieron fiebre sin foco y 17 (7%) no presentaban signos clínicos de localización de infección ni fiebre. Se evaluaron 233 niños que presentaban foco clínico de infección inicial. En este grupo los sitios de infección más frecuentes fueron: infección respiratoria en 81 (35%), infección de piel y partes blandas en 33 (14%), presencia de bacteriemia o sepsis 33 (14%), infección abdominal 21 (9%), infección de sitio quirúrgico 14 (6%) y en 51 (22%) a otros (infección osteoarticular, de sistema nervioso central, urinaria).

**TABLA 1: CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION EVALUADA.**

VARIABLES	N= 300 N (%)
Mediana de edad meses (P25- P75)	36 (11-108)
Sexo masculino	158 (53)
Mediana de peso en kg (P25- P75)	14 kg (9- 30)
Presencia de enfermedad de base	218(73)
*Oncohematológica	93 (43)
*Cardiopatías	24 (11)
* Neurológica	21 (9)
*Urológica	13 (6)
Tratamiento antibiótico parenteral previo	161(54)
Procedimiento invasivo	117(39)
Tratamiento inmunosupresor	85(28)
Presencia de infección al ingreso	283(94)
Fiebre sin foco clínico inicial	50 (17)
Foco clínico inicial al ingreso	233(78)
<b>Tipo de localización</b>	
* Respiratoria	81 (35)
* Piel y partes blandas	33 (14)
* Bacteriemia o sepsis	33 (14)
* Abdominal	21 (9)
* Sitio quirúrgico	14 (6)
Procedimiento diagnóstico	273 (91)
Documentación Microbiológica	137 (46)
<b>Tipo de cultivo</b>	
- Sangre	53 (38)
- Material purulento	25 (18)
- Orina	14 (10)
- Líquido cefalorraquídeo	12 (8)
- SNF (viroológico de secreciones nasofaríngeas)	17(12)

## 2. Procedimientos diagnósticos

En 273 casos (91%) se realizó algún tipo de procedimiento diagnóstico, correspondiendo en 48 (18%) a procedimientos de tipo invasivos. Se obtuvo documentación microbiológica en 137 (46%) de los casos.

## 3. Análisis del uso de antibióticos

Como se observa en la Tabla 2 y 3 al analizar las características de la adecuación del uso de ATB, se consideró inadecuado en 87(29%) casos de un total de 300 pacientes.

**TABLA 2 : MOTIVOS DE USO INADECUADO DE LOS ANTIBIOTICOS.**

VARIABLES	N= 87 N (%)
- Ausencia de infección	14 (16)
- ATB mayor espectro	29 (33)
- ATB inadecuado para la localización	13 (15)
- ATB menor espectro	8 (9)
- Dosis inadecuada	2 (2)
- No había indicación de ATB	16 (18)
- Vía administración (administración parenteral cuando podría recibir vía oral)	5 (6)

Al evaluar los motivos por los cuales el ATB fue inadecuado se observó que 30 (34%) eran niños que no requerían antibióticos por presentar infecciones virales o por no presentar infecciones, 29 (33%) eran pacientes que recibían tratamiento antibiótico de mayor espectro al requerido, 13 (15%) eran pacientes con tratamiento antibiótico inadecuado para la localización de infección, 8 (9%) eran pacientes con tratamiento antibiótico de menor espectro al requerido, en 5 (6%) eran pacientes con administración parenteral que podrían haber recibido tratamiento oral y en 2 (2%) recibieron dosis inadecuadas.

Como se observa en la Tabla 3, al analizar el tipo de indicación se consideró como inadecuado la selección del antibiótico en 80 (92%) niños, la vía de administración en 5 (6%); la dosis en 2 (2%) y en ningún caso se detectó inadecuación en la indicación del intervalo interdosis ni en el tiempo de infusión.

**TABLA 3: TIPO DE INDICACION INADECUADA.**

VARIABLES	N= 87 N (%)
Selección del ATB	80 (92)
Dosis	2 (2)
Vía de administración	5 (6)
Intervalo	0
Tiempo de infusión	0

En la Tabla 4 se observa el tipo de antibiótico prescrito en forma inadecuada según frecuencia. En este período el más utilizado fue ceftriaxona 45 (52%) seguido por ampicilina-sul-

bactam 11 (12%), vancomicina 10 (12%) y ceftazidima 6 (7%)

**TABLA 4: DISTRIBUCION DE USO INADECUADO SEGUN TIPO DE ANTIBIOTICO. N (%).**

-Ceftriaxona	45 (52)
- Ampicilina- sulbactam	11 (13)
-Vancomicina	10 (12)
-Ceftazidima	6 (7)
- Clindamicina	3 (4)
- Carbapenem	2 (3)
- Amicacina	2 (3)
- Claritromicina	2 (3)
- Ornidazol	2 (3)

Como puede observarse en la Tabla 5 las variables que en el análisis bivariado resultaron estadísticamente significativas en relación a la adecuación en el uso de ATB fueron presencia de:

**TABLA 5: ANALISIS BIVARIADO ANALIZANDO CADA VARIABLE RESPECTO A LA ADECUACION DEL USO DE ANTIBIOTICOS (N=300).**

Variable	OR	IC 95%	P
Edad	0.99	0.99-1	0.21
Sexo	1.15	0.70-2	0.58
ATB parenteral previo	1.06	0.60-1.87	0.82
Enfermedad de base	1.07	0.60-1.88	0.82
Enfermedad oncológica	0.44	0.24-0.80	0.007
Enfermedad cardiológica	3.23	1.39-7.51	0.007
Sitio de Internación	0.70	0.301-.66	0.42
Procedimiento diagnóstico	1.14	1.474-2.74	0.77
Procedimiento invasivo previo	0.82	0.48-1.38	0.445
Tratamiento			
Inmunosupresor	0.62	0.34-1.11	0.11
Fiebre posoperatorio	18	2.24-153	0.007
Documentacion microbiológica	0.48	0.29-0.82	0.007
Adquisición de infección intrahospitalaria	0.97	0.57-1.65	0.90
Sitio de infección	0.21	0.003-0.17	0.000
Foco infeccioso clínico inicial	0.20	0.11-0.36	0.000
Neumonía	1.54	0.78- 3	0.19
Infección respiratoria aguda baja (IRAB)	2.50	1.38-4.54	0.003
Ceftriaxona	2.26	1.36-3.76	0.002
Ampicilina- sulbactam	2	0.84-4.34	0.12
Ceftazidima	0.71	0.40-1.30	0.27
Vancomicina	0.63	0.34-1.16	0.14

- Fiebre sin foco clínico de infección en el paciente internado con un OR 27 (IC 95: 6.22-121) como factor de riesgo de recibir un tratamiento antibiótico inadecuado.
  - Fiebre en el paciente posquirúrgico con un OR 18 (IC 95: 2.24-153) como factor de riesgo para recibir un tratamiento ATB inadecuado.
  - Presencia de cardiopatía con un OR 3.23 (IC95 1.39-7.51), siendo un factor de riesgo para recibir un tratamiento antibiótico inadecuado.
  - IRAB (Infección respiratoria aguda baja) OR 2.50 (IC95 1.38-4.54), como factor de riesgo de recibir un tratamiento antibiótico inadecuado.
  - Foco de infección clínica inicial presente al ingreso OR 0.20 (0.11-0.36) como factor protector de recibir un tratamiento antibiótico inadecuado.
  - Presencia de enfermedad oncohematológica con un OR 0.44 (IC95% 0.24-0.80), como factor protector del uso inadecuado de ATB.
  - La documentación microbiológica que permite el aislamiento y la posible sensibilidad antimicrobiana del agente causal OR 0.48 (IC95 0.29-0.82), como factor protector para recibir un tratamiento antibiótico inadecuado.
  - De todos los antibióticos analizados se encontró asociación estadísticamente significativa entre ceftriaxona y el uso inadecuado de antibióticos con un OR 2.26 (IC95 1.36-3.76).
- Del análisis de regresión múltiple surgieron como variables predictoras del uso inadecuado de ATB (Tabla 6).

**TABLA 6: REGRESION LOGISTICA MULTIPLE VARIABLES FINALES INCLUIDAS EN EL MODELO. N= 300.**

Variables	ODDS RATIO	P	IC 95%
Fiebre sin foco clínico	8.08	0.014	1.54 - 12.44
IRAB *	3.67	0.000	1.84 - 7.29
Ceftriaxona	1.95	0.027	1.08 - 3.53
Infección inicial	0.14	0.000	0.05 - 0.34
Enf oncohematológica	0.33	0.006	0.15 - 0.73

\* Infección respiratoria aguda baja  
 LR chi2 = 78.46 area under ROC curve = 0.7956  
 goodness-of-fit test Prob > chi2 = 0.0863

**Factores de Riesgo**

La aparición de fiebre sin foco clínico de infección en el paciente internado, la presencia de IRAB, la ceftriaxona como el antibiótico asociado en forma estadísticamente significativa con el uso inadecuado de ATB.

**Factores Protectores**

La presencia de un foco clínico de infección

inicial al ingreso y la presencia de una enfermedad oncohematológica de base.

## DISCUSION

El uso inapropiado de antibióticos constituye un problema frecuente y de difícil manejo tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario que condiciona la selección de microorganismos resistentes<sup>1,2</sup>. La resistencia bacteriana es uno de los problemas más importantes que afronta actualmente la atención sanitaria en el mundo.

El conocimiento de las características de la población y del uso de antimicrobianos evaluados en estudios epidemiológicos logra sin duda facilitar en forma más eficiente las intervenciones necesarias para contener la resistencia antimicrobiana.

La implementación de estos programas tiene un impacto en el uso de antimicrobianos focalizado en la seguridad, en la disminución del error médico, lo cual mejora la calidad y el cuidado de la salud de los pacientes internados<sup>10-17</sup>.

En nuestro estudio, al analizar las características generales de la población, se observó que el 73% tenía enfermedad de base, antecedentes de antibioticoterapia parenteral previa en la mitad de los casos, alrededor de un tercio antecedentes de tratamiento inmunosupresor y procedimientos invasivos previos, lo cual traduce la complejidad de la población atendida.

En cuanto a los sitios de infección, la localización respiratoria, de piel y partes blandas y los cuadros compatibles con bacteriemia o sepsis fueron los más frecuentes. Es de remarcar que los pacientes con infecciones respiratorias agudas bajas de etiología viral sin complicaciones bacterianas sobregregadas constituyen un grupo importante de pacientes que reciben antibióticos en forma inadecuada. A su vez, dentro de los pacientes con neumonías bacterianas encontramos que la mayoría recibía antibióticos de mayor espectro (Ej: ceftriaxona) cuando podía utilizarse ampicilina que es la droga de elección pero, además, en muchas ocasiones podría hacerse el pasaje a la vía oral con amoxicilina evitando la vía parenteral que implica necesidad de internación y mayor riesgo de infección hospitalaria<sup>18,19</sup>.

La fiebre sin foco clínico de infección se presentó en alrededor de un 20% de los pacientes internados, lo cual es semejante a lo que se describe en otros estudios<sup>20</sup>. Esta situación, en niños con o sin enfermedad de base, en cardiopatas o pacientes posquirúrgicos lleva a la solicitud de un gran número de estudios complementarios y, en ocasiones, a la utilización de antimicrobianos en forma inapropiada. Una probable explicación de esta conducta es que el proceso de aten-

ción de estas interurrencias no se encuentra reflejado en forma clara y definida en los textos médicos ni en las guías de atención, lo cual genera angustia y ansiedad en el médico tratante<sup>21</sup>. Un principio considerado fundamental en el manejo de la fiebre sin foco clínico de infección, es aquel que establece que la terapia antimicrobiana debe demorarse hasta aclarar la causa de la fiebre en los niños que presentan estabilidad clínica y ausencia de sepsis. En pacientes con inmunosupresión grave, como el caso de niños con neutropenia febril, los principios de diagnóstico y tratamiento son diferentes<sup>22</sup>.

Al evaluar la documentación microbiológica, en el 46% se pudo establecer la presencia del microorganismo involucrado. Es de remarcar que aquellos pacientes con documentación microbiológica de la infección como así también aquellos que presentaron foco clínico de infección valorable al momento de la internación tuvieron una probabilidad menor de recibir antibióticos en forma inadecuada.

Es interesante destacar cómo la documentación microbiológica y la presencia de foco clínico inicial brindan un marco de seguridad para indicar en forma adecuada el tratamiento antimicrobiano al ingreso del paciente. Esto sin duda tiene implicancias en el médico tratante de poder conocer al microorganismo causal como así también en ocasiones su patrón de sensibilidad, lo que permite una mayor orientación y adecuación en el uso de antimicrobianos.

Otra de las variables independientes relacionadas con menor probabilidad de recibir un tratamiento antibiótico inapropiado fue la presencia de enfermedad oncológica, ello podría relacionarse con la existencia de pautas de manejo de estas situaciones bien definidas y claras, ampliamente difundidas en el hospital, lo que brinda un marco teórico adecuado para el médico clínico respecto a la indicación antibiótica empírica y definitiva en este grupo de pacientes.

Al evaluar los distintos esquemas antibióticos utilizados aparece la ceftriaxona como el más utilizado en forma inapropiada. Los motivos probables pueden ser en parte a su característica de amplio espectro de acción y la farmacocinética que permite que sea administrado en una dosis diaria, lo cual da una mayor sensación de seguridad al equipo de salud.

La decisión del médico sobre la indicación de antimicrobianos está influenciada por diferentes factores, con niveles de complejidad distintos: falta de entrenamiento en el uso de terapia antimicrobiana, deficiencia o ausencia de programas de educación continua, ausencia de controles de calidad sobre quienes prescriben, poco conocimiento sobre costos hospitalarios. A

su vez, existe una brecha entre la mejor evidencia disponible y la práctica clínica.

En conclusión, este estudio permitió conocer mejor las características de los pacientes internados en el hospital con tratamiento antibiótico parenteral, las condiciones clínicas y las dificultades y los motivos que generan el uso inadecuado de antimicrobianos en el hospital.

El desarrollo de un programa para el uso de antimicrobianos en forma conjunta con el control de infección hospitalaria deben contemplar un permanente y exhaustivo análisis del proceso de atención. Se deben considerar y jerarquizar los problemas que pueden diferir de una institución a otra en base a las características poblacionales y asistenciales.

A partir de este estudio surge como parte del Programa para el uso adecuado de antimicrobianos en el hospital la necesidad de generar, difundir e implementar una Guía de Práctica Clínica orientada en base a los problemas detectados, continuar en forma permanente con la intervención basada principalmente en la vigilancia, la realización de talleres y la permanente actualización y difusión de los resultados obtenidos, detectando en los períodos sucesivos oportunidades de mejora logrando de esta forma la mejor adecuación del uso de ATB y como consecuencia la mejora en la calidad de atención hospitalaria.

### Reconocimiento

El presente trabajo de investigación fue realizado en el marco de la Beca Ramón Carrillo-Arturo Oñativia 2005 del Ministerio de Salud de la Nación.

### REFERENCIAS

1. Owens R, Pharm D., Gilles L. et al Antimicrobial Stewardship Programs as a Means to Optimize Antimicrobial Use. *Pharmacotherapy* 24(7): 896-908, 2004.
2. Gross P, Barrett T., Patchen E. et al. Quality standard for the treatment of Bacteremia. *Clin Infect Dis* 1994; 18:428-30.
3. Ruttimann S, Keck B, Hartmeier C et al. Long-term cost savings from a comprehensive intervention program in a hospital. *Clin Infect Dis* 2004; 38:348-56.
4. Ramsay C, Brown E, Hartman G. et al Room for improvement a systematic review of the quality of evaluation prescribing. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:764-71.

5. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, et al Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risk associated with different antipseudomonal agent. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1379-82.
6. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH, et al Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 802-7.
7. Friedrich L, White R, Bosso J. et al Impact of use of multiple antimicrobials on changes in susceptibility of gram negative aerobes. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1017-24.
8. Sturenburg E, Dietrich M, et al Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy and infection control. *Journal of Infection* 2003 ;47: 273-295.
9. Bustos J, Vesco E, Tosello C et al Alarming baseline rates of nosocomial infection and surgical prophylaxis errors in a small teaching hospital from Argentina. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:264-5.
10. Lee J, Carlson J, Chamberlain M et al A team approach to hospital formulary replacement. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22:239-42.
11. Knox K, Holmes A, Regulation of antimicrobial prescribing practices- a strategy for controlling nosocomial antimicrobial resistance. *Int J. Infect Dis* 2002, 6 (suppl 1): S8-13.
12. Gross R, Morgan A., Kinky D. et al Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 33:289-95.
13. De Santis G, Harvey K., Howard D et al Improving the quality of antibiotic prescription patterns in general practice : the role of educational intervention. *Med J Aust* 1994; 160:502-5.
14. Gums J, Yancey R, Hamilton C. et al A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1369-77.
15. Bantar C, Sartori B., Vesco E. et al A Hospitalwide Intervention Program to optimize the Quality of antibiotic use: Impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 180-6.
16. John J., Fishman N. Programmatic role of the infectious disease physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997; 24:471-85.
17. Timothy H. Dellit, Robert C. Owens, John E. McGowan et al Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:159-77.
18. Barlow G., Nathwani G., Davey P. The effect of implementing the British Thoracic Society community-acquired pneumonia guidelines on antibiotic prescribing and costs in a UK teaching hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006 May;12(5):498-500.
19. Kuman P., MacKean M.C. Evidence based paediatrics: review of BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in children. *J Infect.* 2004 Feb;48(2):134-8.
20. Rizoli S, Marshall J. Saturday night fever: finding and controlling the source of sepsis in critical illness. *The Lancet Infectious Disease* 2002; 2: 137-144.
21. Ruvinsky S., Paganini H. Enfoque diagnóstico y terapéutico del niño internado con fiebre en Infectología Pediátrica Paganini H. 2007 1° Edición Capítulo 25 pag.240-258.
22. Paganini H. Tratamiento de la sepsis en pediatría. Que debemos hacer. *Arch Arg Pediatr* 2003; 101(5): 406-409.