
Estudio de costes del proceso diagnóstico-terapéutico de la neumonía infantil adquirida en la comunidad en Atención Primaria

José Cristóbal Buñuel Álvarez*

Carmen Vila Pablos*

Elena Tresserras González**

Antoni Viñas Céspedes**

María Jesús Gelado Ferrero**

Carles Besalú Costa***

Sara Díez García***

María Luisa Rubio Montañés****

*Pediatra de Atención Primaria. ABS Girona- 4. **MIR de Medicina Familiar y Comunitaria.

ABS Girona- 4. Unitat Docent de Medicina Familiar i Comunitaria de Girona. ***Diplomado Universitario en

Enfermería. ABS Girona- 4. ****Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. ABS Girona- 3.

Resumen

Objetivo: Determinar el coste monetario/episodio de neumonía infantil adquirida en la comunidad controlado en atención primaria; compararlo con el coste derivado de la aplicación de una guía de diagnóstico y tratamiento basada en niveles de evidencia científica.

Diseño: estudio de costes.

Emplazamiento: atención primaria.

Pacientes: 57 episodios de neumonía resueltos en un centro de salud entre el 30 de agosto de 1996 y el 1 de septiembre de 1997.

Intervenciones: coste consultas/episodio, coste radiografía tórax/episodio, coste tratamiento antibiótico/episodio, coste tratamiento no antibiótico/episodio, coste bienes y servicios/episodio, coste inversiones realizadas en ABS/episodio, suma total costes/episodio; comparación con los costes derivados de la aplicación de la guía de referencia.

Resultados: coste consultas: 2.044,11 pts (DE: 676,34 pts.); coste tratamiento antibiótico: 2.969,30 pts (DE: 2017,91 pts); coste radiografía tórax: 5.818,19 pts. (DE: 2.873,43 pts); suma total costes/ episodio: 11.923,48 pts. (DE: 5.140,68 pts.). La aplicación de la guía de comparación hubiera supuesto las siguientes modificaciones: reducción de coste de radiografía/episodio del 62,8% ($p < 0,0001$); reducción del coste antibiótico/episodio del 37,3% ($p < 0,0001$); reducción del coste consultas episodio del 15,1% ($p < 0,0001$); sobre el coste total por episodio de NAC: coste total/episodio de 7.152,84 pts ($p < 0,0001$): ahorro total de un 40%.

Conclusiones: *las recomendaciones más actuales sobre el proceso diagnóstico-terapéutico de la neumonía infantil en atención primaria permiten una reducción significativa de los costes monetarios de dicho proceso.*

Palabras clave: *neumonía adquirida en la comunidad, análisis de costes, atención primaria*

Abstract

Objetivo: *to determine the cost effectiveness of community acquired infantile pneumonia in primary care in comparison with the cost derived of applying diagnosis and treatment guide based in scientific evidence.*

Design: *study of costs.*

Setting: *primary care.*

Patients *57 episodes of pneumonia treated in a primary care center between 30 august 1996 and 1 september 1997.*

Measurements: *evaluation of costs derived from consulting hours, chest X-radiograph, antibiotic treatment, services, investments done in the center, total cost/episode, in comparison with the costs derived of applying the diagnosis and treatment guide based in scientific evidence levels.*

Results: *fees: 2.44,11 pts (SD: 676,34 pts); antibiotic treatment cost: 2.969,30 pts (SD: 2.017,91 pts); chest X-ray cost: 5.818,19 pts (SD: 2.873,43 pts); total cost/episode: 11.923,48 pts (SD: 5.140,68 pts).*

If we had make use of reference guide, we could have found some changes: 62,8% ($p<0,0001$) reduction in X-ray cost/episode; 37,3% ($p<0,0001$) reduction in antibiotic cost/episode; total cost/episode of 7.152,84 pts ($p<0,0001$): 40% total saving.

Conclusions: *actually, recommendations on course diagnostic- therapeutic of infantile pneumonia in primary care allow a significative reduction in cost effectiveness treatment.*

Key Words: *community acquired pneumonia, cost analysis, primary care.*

Introducción

Son muy escasos los estudios que valoran el coste monetario del proceso diagnóstico-terapéutico de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en población infantil en el ámbito de la Atención Primaria (AP). La mayoría están realizados en países en vías de desarrollo o a nivel hospitalario^{1,2}. Existen algunas investigaciones que abordan este tema desde una perspectiva institucional, englobando población pediátrica y

adulto³. La incidencia de la NAC en nuestro medio, un 3,9%⁴, la convierte en una enfermedad de la suficiente magnitud como para profundizar en ella no sólo desde el punto de vista clínico sino también desde la perspectiva del coste monetario que genera.

El presente trabajo se ha planteado con los siguientes objetivos:

1. Determinar, en términos monetarios, el coste por episodio (coste/episodio) de NAC tratado, controlado y re-

suelto en nuestra Área Básica de Salud (ABS).

2. Comparar nuestro gasto con el coste teórico que se hubiera derivado de la aplicación de una guía de diagnóstico y tratamiento basada en niveles explícitos de evidencia científica propuesta por Javadji *et al*⁵.

Material y métodos

La muestra estuvo compuesta por los 57 episodios de NAC que fueron tratados, controlados y resueltos con éxito en nuestra ABS entre el 30 de agosto de 1996 y el 1 de septiembre de 1997 en los 1.604 niños de edad inferior a 15 años que tienen historia clínica abierta en nuestro centro. Los criterios de selección han sido previamente publicados⁴.

Se recogieron las siguientes variables: número (nº) y coste de consultas espontáneas/episodio, nº y coste de consultas cita previa/episodio, coste de radiografía de tórax (Rx)/episodio, coste del tratamiento antibiótico/episodio, coste del tratamiento no antibiótico/episodio, coste de bienes y servicios/episodio, coste de inversiones realizadas en ABS/episodio y suma total de costes/episodio.

Definición de consulta espontánea: requerida por el propio paciente por propia iniciativa previa petición de hora.

Definición de consulta mediante cita previa: requerida por el paciente a petición del pediatra de AP.

Definición de consulta urgente: requerida por el paciente sin petición de hora.

Los costes se calcularon de la siguiente manera:

Coste por consulta de cinco minutos: se calculó teniendo en cuenta el importe bruto de las nóminas del pediatra de ABS docente, del personal de enfermería de ABS y del personal administrativo (datos suministrados por la sección de nóminas del servicio de personal del Institut Català de la Salut (ICS) de Girona), cantidad a la que hubo que sumar el sueldo del personal que actuó como sustituto durante los periodos de vacaciones, días de docencia y de libre disposición. El importe anual se dividió entre doce mensualidades; posteriormente se dividió entre treinta para calcular el coste/día de trabajo, y finalmente entre 6 para conseguir el coste/hora. De este modo, el coste de un pediatra de ABS reformada y docente es de 2.431,8 pesetas (pts)/hora, el coste del personal de enfermería es de 1.775,9 pts/hora y el del personal administrativo es 1.009,9 pts/hora. Sumando estas cantidades y dividiendo para sesenta, se obtuvo el coste/minuto de consulta. Como la du-

ración media preestablecida de una consulta en nuestro centro es cinco minutos, el coste/consulta de cinco minutos fue de 434,1 pts.

Coste de Rx tórax: se obtuvo a partir del Nomenclator del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona de 1997: 2.160 pts/Rx.

Coste del tratamiento antibiótico y no antibiótico: se obtuvo del Vademecum de 1997⁶. A la hora de calcular el precio, se tuvo en cuenta el tipo de presentación de la medicación (sobres, suspensión, solución, comprimidos) y el número de envases prescritos a cada paciente.

Coste de bienes y servicios durante el periodo de estudio: se incluyen en este apartado todos aquellos gastos que

permiten que el centro de salud funcione: electricidad, calefacción, material fungible: 167,1 pts/consulta (datos suministrados directamente para nuestra ABS por parte del ICS).

Coste de inversiones realizadas en ABS durante el periodo de estudio (datos suministrados por el ICS para nuestra ABS): 7,9 pts/consulta.

En las tablas I y II se describen las recomendaciones de la guía que sirve como referencia a este estudio⁵. Dicha guía está basada en una revisión crítica de la literatura científica existente sobre el tema, y clasifica la fuerza de sus recomendaciones en tres niveles de evidencia según el diseño de los estudios valorados: ensayos clínicos aleatorios (ECA)

Tabla I. Indicaciones de pruebas diagnósticas en neumonía adquirida en la comunidad (Javadji et al)⁵.

Test diagnóstico	Grado de recomendación
Radiografía de tórax	++
Hemograma	+
Hemocultivo	NR
Gram y cultivo de esputo*	+
Detección de antígenos bacterianos	NR
Cultivo de faringe	NR
Serología <i>mycoplasma pneumoniae</i>	NR
Cultivo y detección de antígenos virales-serología de virus	NR
Tuberculina	NR

++: Fuertemente recomendado; +: Recomendado; NR: No recomendado (nivel III de evidencia).

*En pacientes de edad mayor de 6 años con tos productiva.

(nivel I), ensayos no aleatorios, estudios de cohortes y de casos y controles (nivel II), opinión de expertos, series de casos y estudios antes-después (nivel III).

Las características del protocolo diagnóstico-terapéutico de la NAC aplicado en nuestra ABS fueron las siguientes:

Diagnóstico: sintomatología clínica y/o exploración física compatible y presentar Rx confirmatoria informada por un radiólogo. Se comprobó la desaparición de la imagen neumónica con una nueva Rx transcurrido un mes de la primera.

Tratamiento: en niños menores de cinco años: amoxicilina más ácido clavulánico y cefaclor. En mayores de esta edad: eritromicina o claritromicina.

El cálculo del coste económico teórico derivado de la aplicación de las actividades propuestas por la guía de referencia se obtuvo asignando a dichas actividades los precios antes referidos.

Estadística: medidas de tendencia central (media aritmética) y dispersión (DE); prueba de la t de Student-Fisher para la comparación de medias.

Resultados

1. Nº y tipo de consulta en ABS por episodio de NAC: se exponen en la tabla III.

2. Costes monetarios por episodio de NAC: se exponen en la tabla IV.

La aplicación de los precios descritos al proceso diagnóstico-terapéutico propuesto en la guía de comparación hubiera supuesto las siguientes modificaciones:

- Sobre exploraciones diagnósticas: sólo se hubiera realizado una Rx. por episodio. Esto hubiera supuesto un coste de 2.160 pts. por episodio ($p < 0.0001$; una reducción de coste por episodio de un 62,8%).

Tabla II. Neumonía adquirida en la comunidad. Tratamiento empírico según grupos de edad (Javadji et al)⁶.

Grupo de edad	Tratamiento recomendado
1- 3 meses	Ingreso hospitalario
3 meses- 5 años	Amoxicilina 40 mg/kg y día en tres dosis o eritromicina 40 mg/kg y día en 4 dosis o claritromicina 15 mg/kg y día en 2 dosis durante 7- 10 días
5- 18 años	Eritromicina 40 mg/kg y día en 4 dosis o claritromicina 15 mg/kg y día en dos dosis durante 7 días

mg/ kg:miligramos por kilogramo

- Sobre el tratamiento antibiótico: la aplicación de la guía hubiera supuesto un coste de 1.861,53 pts./episodio (DE: 1.350,43) ($p < 0,0001$) Esto hubiera supuesto un ahorro teórico de un 37,3%.
- Sobre el coste total de las consultas: hubiera supuesto un coste de 1.736 pts./episodio ($p < 0,0001$): un ahorro del 15,1%.

- Sobre el coste total por episodio de NAC: las variaciones referidas con anterioridad hubieran supuesto un coste total/episodio de 7152.84 pts ($p < 0,0001$): un ahorro total de un 40%.

Discusión

El coste total por episodio de NAC controlada y resuelta en nuestra ABS

Tabla III. Número de consultas de pediatría por episodio de neumonía adquirida en la comunidad.

Tipo de consulta	Media	DE
Espontánea	1,43	0,75
Cita previa	3,23	1,63
Urgente	0,16	0,37
Total consultas	4,82	1,56

DE: desviación estándar

Tabla IV. Desglose del coste monetario por episodio de neumonía adquirida en la comunidad.

Coste monetario (pesetas)	Media	DE	%
Coste consultas	2044,11	676,34	17,1
Tratamiento antibiótico	2969,30	2017,91	25,0
Tratamiento no antibiótico	248,33	534,77	2,1
Radiografía de tórax	5818,19	2873,43	48,8
Bienes y servicios	805,17	253,42	6,7
Inversiones	38,38	12,08	0,3
Suma total de Costes/episodio	11923,48	5140,68	100,0

DE: desviación estándar; %: porcentaje

fue de 11.923,48 pts. (tabla IV). La DE es muy amplia, como consecuencia principalmente de la gran variación en el número de Rx practicadas y de la diferencia de precios de los diferentes tratamientos antibióticos administrados.

El 48,8% del gasto total por episodio de NAC corresponde a pruebas radiológicas. A continuación, las partidas que más gastos generan son el tratamiento antibiótico con un 25% y las consultas con un 17,1%.

Se escogió la guía de diagnóstico y tratamiento de Javadji *et al*⁵ por ser la primera guía sobre NAC infantil que aplica metodología de medicina basada en la evidencia como base para sus recomendaciones: constitución de un panel de expertos que, tras realizar una búsqueda bibliográfica extensa y efectuar una valoración crítica de la misma, basan sus recomendaciones según la fuerza del diseño de los diferentes estudios, combinando estos resultados con su experiencia clínica personal. Basándose en los criterios de dicha guía⁵, sería posible disminuir los costes antes mencionados: no está recomendada la Rx de control en todos aquellos casos de neumonía leve-moderada, con buena respuesta al tratamiento antibiótico oral, en niños sin enfermedad de base subyacente. La Rx de control sólo está indica-

da en casos donde existe derrame pleural, infiltrados redondeados, absceso pulmonar o bien cuando el curso clínico es tórpido⁵. Con posterioridad, otros autores han ido incluso más allá: un reciente ensayo clínico aleatorizado⁷ ha demostrado que la realización de una radiografía de tórax no reduce el tiempo de recuperación ni el uso de recursos sanitarios en niños mayores de dos meses y menores de cinco años con infección extrahospitalaria aguda de vías respiratorias bajas.

En AP no están indicadas otro tipo de pruebas complementarias como hemocultivos, detección de antígenos bacterianos, cultivos de cavidades o pruebas serológicas para *Mycoplasma* y *virus*⁵. Existen trabajos que confirman la escasa relación coste-efectividad de estos procedimientos⁸. Además, la mayor parte dan resultados tardíos, por lo que no contribuyen a modificar el tratamiento empírico inicial de la NAC⁹.

En cuanto al tratamiento antibiótico, en nuestra serie se utilizaron principalmente cefalosporinas de segunda generación y la asociación amoxicilina-ácido clavulánico en niños menores de cinco años. La guía de referencia propone el empleo inicial de antimicrobianos más económicos en este grupo etario: amoxicilina o macrólidos (eritromicina o cla-

ritromicina)⁵. Entre los dos y cinco años los agentes infecciosos que con más frecuencia originan NAC son los virus y, tras ellos, la bacteria más frecuente es el *neumococo*⁵. Este germen ha desarrollado en los últimos años diversos grados de resistencia ante penicilina y cefalosporinas¹⁰. En algunos países las tasas más altas de cepas resistentes se han detectado en niños de edad igual o inferior a tres años¹¹. La resistencia no está mediada por producción de beta-lactamasas sino por la modificación de las proteínas fijadoras de penicilina¹² y suele ser de tipo leve-moderada (concentración inhibitoria mínima: 0,1-1 microgramos/mililitro). Estas cepas actualmente están raramente asociadas a fracasos terapéuticos secundarios al uso de penicilina y derivados¹³. En países donde existen tasas muy elevadas de neumococos resistentes se sigue proponiendo como tratamiento antibiótico de primera elección la penicilina y la amoxicilina para el tratamiento de las infecciones neumocócicas excepto la meningitis^{14,15}. En nuestra opinión, es necesario un replanteamiento general de la política del uso de antibióticos en AP. El uso abusivo de antibióticos de amplio espectro, de precio elevado, para tratar infecciones adquiridas en la comunidad está permitiendo la selección de cepas bac-

terianas multirresistentes¹⁶. Existen meta-análisis recientemente publicados confirmando que diversos antibióticos de espectro reducido, más económicos, son tan eficaces como otros de espectro más amplio en el tratamiento de procesos comunes como la otitis media aguda¹⁷ y la sinusitis aguda no complicada¹⁸, enfermedades ambas en las que el *neumococo* es la causa bacteriana más frecuente. Un reciente trabajo sobre las variaciones en el uso de fármacos antimicrobianos en NAC en adultos entre cinco diferentes centros sanitarios norteamericanos demostró que, en pacientes tratados inicialmente de forma ambulatoria, las tasas de curación no difirieron en aquellos centros que prescribieron antibióticos de bajo coste respecto a los que indicaron fármacos más caros. Además, el porcentaje de enfermos que precisaron ingreso fue inferior en los centros que utilizaron antimicrobianos más baratos¹⁹.

En cuanto a otras bacterias, la progresiva vacunación sistemática contra el *Haemophilus influenzae* tipo b en la mayor parte de comunidades autónomas traerá como consecuencia la desaparición de este germen como causa de NAC. El 30% de colonias de *Haemophilus influenzae* no tipificable produce beta-lactamasa²⁰. Sin embargo esta bac-

teria, a diferencia del *Haemophilus Influenzae* tipo b, no suele producir infecciones sistémicas. En países desarrollados es uno de los agentes causales de otitis media, sinusitis y síndrome otitis-conjuntivitis pudiendo causar neumonía en países en vías de desarrollo²⁰. La *Moraxella catarrhalis*, patógeno que suele producir infecciones del tracto respiratorio superior, es una causa excepcional de NAC en niños sin enfermedades crónicas subyacentes²¹. Puede causar neumonía en pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades cardiopulmonares crónicas²².

La guía de referencia también propone el uso de macrólidos en este grupo de edad. Esta propuesta tiene como justificación el incremento de la incidencia de neumonía por *Mycoplasma* en niños menores de cinco años en diversos países^{23, 24, 25}. En nuestro medio existen dos trabajos que también constatan un aumento de dicha incidencia^{26, 27}. Es necesaria la realización de estudios más extensos, de emplazamiento comunitario, que informen sobre la prevalencia actual de NAC por *Mycoplasma* a esta edad antes de proponer el uso de macrólidos como antibióticos de primera elección en nuestro medio.

A la vista de la situación microbiológica expuesta, la elección de amoxicilina

como antibiótico de primera elección en niños menores de cinco años afectados de NAC leve-moderada y que no padezcan una enfermedad crónica subyacente parece presentar la mejor relación coste-beneficio. Además, el tratamiento de esta patología en AP permite un estrecho control del paciente. Esto permite efectuar cambios en el tratamiento si no se obtiene una mejoría clínica en 48-72 horas.

La puesta en práctica de las modificaciones propuestas por Javadji *et al*⁸ aplicadas a nuestra serie hubiera supuesto un considerable ahorro monetario. El coste/episodio de NAC se hubiera reducido a 7.152 pts. ($p < 0,0001$) obteniéndose un ahorro de hasta el 40%. Los mayores porcentajes de ahorro se hubieran obtenido de la reducción del nº de Rx (un 62,8%) y de las modificaciones en el tratamiento antibiótico (un 37,3%). Una limitación de la guía es que las recomendaciones que realiza sobre el tratamiento de la NAC en AP siguen sustentándose mayoritariamente en consensos obtenidos por expertos (nivel III de recomendación) y no sobre resultados de ECAs (nivel I de recomendación) Esto es debido a la inexistencia de ECAs sobre terapéutica extrahospitalaria de la NAC en población infantil. La mayoría de ensayos existentes están

efectuados en hospitales, lo que produce un sesgo de selección en cuanto a la etiología de la NAC: los casos que requieran ingreso posiblemente están causados por gérmenes más virulentos que, a su vez, precisarán ser tratados con antibióticos de espectro más amplio y más caros. Sería muy recomendable la realización de ECAs sobre tratamiento de la NAC infantil en Atención Primaria; de esta manera se diseñarían nuevas guías de tratamiento basadas en niveles de evidencia superiores a los actuales.

También es necesario profundizar en la investigación de técnicas de diagnóstico etiológico rápido que desde el inicio del cuadro clínico den una orientación clara de qué pacientes se beneficiarán de tratamiento antibiótico y cuáles no, disminuyendo así la sobreprescripción de antimicrobianos, la creación de nuevas cepas resistentes y los costes. Estos estudios darían lugar a la creación de guías de práctica clínica basadas en unos niveles de evidencia científica superiores a los actuales.

Se deben realizar algunas consideraciones relacionadas con el tratamiento de la NAC según éste tenga lugar en AP o en el medio hospitalario. Un informe del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido sobre NAC, que engloba tanto

población pediátrica como adulta, refiere que el 32% de las NAC requiere ingreso, acaparando el 96% del coste monetario anual³. Un reciente informe norteamericano utilizando cifras de Medicare en pacientes de todas las edades comunicaba unos costes anuales de 384 millones de dólares en pacientes tratados ambulatoriamente y de 7.552 millones en pacientes ingresados²⁸. No disponemos de cifras similares en nuestro país. Sin embargo, se ha constatado que la probabilidad de que un niño con NAC sea ingresado es mayor si fue inicialmente visitado en el servicio de urgencias del hospital de referencia en vez de en su centro de Atención Primaria⁵. La excesiva facilidad de acceso a los servicios de urgencia hospitalarios puede tener como consecuencia en ocasiones que enfermos con NAC sean ingresados cuando podrían ser tratados con eficacia en sus centros de AP. Esta situación produce un aumento de los costes del proceso diagnóstico-terapéutico de la NAC^{3,28}. Sería necesaria la realización de estudios en nuestro medio que aborden el problema de los costes de la NAC desde una perspectiva institucional (ministerio de sanidad, consejerías de salud autonómicas...) con el fin de determinar el alcance real de este problema en nuestro país.

Conclusiones

- La utilización de una guía sobre el proceso diagnóstico-terapéutico de la NAC, basada en niveles de evidencia científica, puede disminuir el coste económico de dicho proceso hasta en un 40% en AP.
- La reducción de costes es especialmente importante en los apartados de radiología (62,8%) y tratamiento antibiótico (37,3%).
- Es necesaria la realización de ECAs sobre tratamiento antibiótico de la NAC infantil a nivel de AP con el fin de incrementar la fuerza de las recomendaciones actualmente existentes sobre terapéutica.
- El Ministerio de Sanidad y/o las Consejerías de Salud autonómicas deberían realizar estudios comunitarios sobre la NAC haciendo hincapié en los costes de dicho proceso, según sea controlado a nivel de AP u hospital, y en el nº de ingresos que genera.

Bibliografía

1. Urdaneta E. *Neumonía en los niños de América Latina: morbilidad, causas predisponentes, mortalidad y costes*. An Esp Pediatr 1992; 36 (Suppl 48): 204-208.

2. Kravitz J, Sanders D. *Pediatric pneumonia in Zimbabwe: management and pharmaceutical costs of inpatient care*. J Trop Pediatr 1994; 40: 17-23.

3. Guest J F, Morris A. *Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK*. Eur Resp J 1997; 10: 1530-1534.

4. Buñuel JC, Vila C, Tresserras E, Viñas A, Gelado MJ, Rubio ML *et al*. *Estudio descriptivo de la neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica. Una perspectiva desde atención primaria*. Aten Primaria (en prensa).

5. Javadji T, Law B, Lebel M H, Kennedy W A, Gold R, Wang EEL. *A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia*. Can Med Assoc J 1997; 156 (Suppl); 703-711.

6. Vademecum Internacional. *Especialidades farmacéuticas y biológicas. Productos y artículos de parafarmacia. Métodos de diagnóstico*, 38ª ed. Madrid: Medicom S.A., 1997.

7. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. *Randomised controlled trial*

of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. Lancet 1998; 351: 404-408.

8. Karolyi A, Krompecher E. *Rational means of the determination of costs and etiological diagnosis of community-acquired Pneumonia*. Orv Hetil 1992; 31: 1367-1369.

9. Millán A, Escorihuela R, Gadea I, Gómez P, Leal A, Soriano F. *Utilidad de los diagnósticos etiológicos en pacientes pediátricos hospitalizados por neumonía*. An Esp Pediatr 1997; 47: 493-498.

10. Cofley TJ, Daniels M, Mc Dougal LK, Dowson CG, Tenover F, Spratt BG. *Genetic analysis of clinical isolates of Streptococcus pneumoniae with high-level resistance to expanded-spectrum cephalosporins*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1306-1313.

11. Trupl J, Hupkova H, Appelbaum PC, Jacobs MR. *The incidence of penicillin-resistant pneumococci in the Slovak Republic*. Pneumococcus Study Group. Chemotherapy 1997; 43: 316-322.

12. Klugman KP. *Pneumococcal resistance to antibiotics*. Clin Microbiol Rev 1990; 3: 171-196.

13. Sánchez C, Armengol R, Mir I, Lite J, Garau J. *Penicillin-resistant pneumo-*

cocci and the empirical use of penicillins in the treatment of community-acquired acute pneumonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992; 10: 334-339.

14. Grimwood K, Collignon PJ, Currie BJ, Ferson MJ, Gilbert GL, Hogg GG *et al.* *Antibiotic management of pneumococcal infections in era of increased resistance.* *J Pediatr Child Health* 1997; 33: 287-295.

15. Campbell G D, Silverman R. *Drug resistant Streptococcus pneumoniae.* *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1188-1195.

16. Goosens H, Sprenger MJW. *Community acquired infections and bacterial resistance.* *BMJ* 1998; 317: 654-657.

17. Kozyrskyj A L, Hildes- Ripstein G E, Longstaffe S E A, Wincott J L, Sitar D S, Klassen T P *et al.* *Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics. A meta-analysis.* *JAMA* 1998; 279: 1736-1742.

18. De Ferranti S D, Ioannidis J P A, Lau J, Anninger W V, Barza M. *Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis.* *BMJ* 1998; 317; 632-637.

19. Gilbert K, Gleason PP, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, Obrosky DS. *Variations in antimicrobial use and cost in more than 2.000 patients with commu-*

nity-acquired pneumonia. *Am J Med* 1998; 104: 17-27.

20. Klein JO. *Role of nontypeable Haemophilus influenzae in pediatric respiratory tract infections.* *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16 (Suppl 2): 5-8.

21. Claesson BA, Leinonen M. *Moraxella catarrhalis: an uncommon cause of community-acquired pneumonia in Swedish children.* *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 399-402.

22. Kasian GF, Shafran S, Shyleyko E M. *Bramhamella catarrhalis bronchopulmonary isolates in PICU patients.* *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 128-132.

23. Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, Cassell GH, Craft JC. *Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs erythromycin ethylsuccinate.* *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 471-477.

24. Hammerschlag MR. *Atypical pneumonias in children.* *Adv Pediatr Infect Dis* 1995; 10: 1-39.

25. Gendrel D, Raymond J, Moulin F, Iniguez JL, Ravilly S, Habib F *et al.* *Etiology and response to antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in French children.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 388-391.

26. Labay M, Valero T, Martín- Calama J, De Miguel C, Valle F. *Neumonía por Mycoplasma pneumoniae en niños menores de 4 años.* An Esp Pediatr 1997; 47: 445-446.

27. Domínguez A, Minguell S, Torres J, Serrano A, Vidal J, Salleras L. *Community outbreak of acute respira-*

tory infection by Mycoplasma pneumoniae. Eur J Epidemiol 1996; 12: 131-134.

28. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. *The cost of treating community-acquired pneumonia.* Clin Ther 1998; 20: 820-837.

