

ORIGINALES

Valoración de la reducción del uso de antibióticos para la otitis media aguda pediátrica

Sharon B. Meropol, MD, MSCE

OBJETIVO: En Estados Unidos la otitis media aguda (OMA) representa la mitad del uso de antibióticos pediátricos. Los niños menores de 2 años de edad tienen menos probabilidades de mejorar sin este tratamiento. El uso de las directrices de la American Academy of Pediatrics (AAP) para la OMA publicadas en 2004 comparado con una estrategia diagnóstica/terapéutica menos restrictiva predice una disminución de la administración de antibióticos; las directrices ruegan con insistencia que los padres sopesen los beneficios de una reducción del uso, de los acontecimientos farmacológicos adversos y resistencia futura comparado con los riesgos de costes y días adicionales de enfermedad. No se ha cuantificado el valor de la disminución de la resistencia a los antimicrobianos. El objetivo fue efectuar un análisis del coste-utilidad, estimando el valor de evitar las resistencias implementando las directrices de la AAP para niños menores de 2 años de edad. Los resultados se describieron con un denominador común de días de vida ajustados a la calidad (DVAC) y el valor de evitar las resistencias se estimó utilizando la perspectiva de los padres.

MÉTODOS: Para las probabilidades de los criterios de valoración se usaron los resultados del análisis de la decisión. Para describir los criterios de valoración en unidades de días de vida ajustados a la calidad (DVAC) se usaron los valores de utilidades publicados. El valor del beneficio de una resistencia mínima, donde los beneficios de las directrices de la AAP, como mínimo, compensarían su coste, se definió como costes incrementales de las directrices menos sus otros beneficios.

Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Center for Education and Research on Therapeutics y Department of Biostatistics and Epidemiology, University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos.

Conflictos de intereses: La Dra. Meropol ha trabajado como consultora para Wyeth Pharmaceuticals.

Esta investigación se presentó, en parte, en la Reunión Anual de las Pediatric Academic Societies, 8 de mayo de 2006, Toronto, Ontario, Canadá.

Correspondencia: Sharon B. Meropol, MD, MSCE, University of Pennsylvania School of Medicine, Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Room 108, Blockley Hall, 423 Guardian Dr, Filadelfia, PA 19104, Estados Unidos.

Correo electrónico: meropol@mail.med.upenn.edu

RESULTADOS: Para un niño de 2- < 6 meses de edad que se presentó a su pediatra de cabecera con una posible otitis media, los padres necesitarían valorar el beneficio de la resistencia en 0,77 DVAC por prescripción de antibiótico evitada para que los beneficios de las directrices de la AAP, como mínimo, compensaran sus costes. Para uno de 6- < 24 meses, los resultados fueron de 0,67 DVAC por prescripción evitada. Los resultados fueron sensibles al coste-utilidad en dólares; cuando la disposición a pagar osciló de 20.000 a 200.000 \$/AVAC, los resultados variaron desde un mínimo de 0,36 y 0,30 hasta 4,10 y 3,57 DVAC para los grupos de 2- < 6 y los de 6- < 24 meses, respectivamente. Los días de absentismo laboral de los padres fueron el estímulo de los costes.

CONCLUSIONES: Desde una perspectiva social, para evitar una tanda de antibióticos, un cambio desde 0,30 a 4 DVAC puede ser deseable; desde una perspectiva de los padres, esto no sería tan deseable. La demanda de antibióticos por parte de los padres es racional cuando está impulsada por el valor de su tiempo. Otras estrategias que tienen la posibilidad de reducir el uso de antibióticos, como la administración más amplia de vacuna antigripal y una mejora de las técnicas diagnósticas rápidas para virus, podrían ser más satisfactorias.

El uso de antibióticos influye en la resistencia bacteriana tanto a nivel individual como comunitario. El uso previo de antibióticos es un factor de riesgo para el estado de portador y la infección por *S. pneumoniae* resistente¹⁻⁶ y los microorganismos resistentes se asocian con un mayor riesgo de fracaso de tratamiento, complicaciones y muerte⁷⁻¹⁰. La resistencia está influida por la presión selectiva relacionada con el volumen de uso de antimicrobianos comunitarios¹¹⁻¹⁵; y es especialmente influyente el uso pediátrico de antibióticos. Como promedio, cada niño de Estados Unidos recibe 0,54-1,89 prescripciones anuales de aquéllos¹⁶⁻¹⁸ y los niños pequeños son un reservorio de infección por *S. pneumoniae* resistente^{1,4,19}. Entre individuos colonizados en ámbitos próximos, como guarderías, los síntomas de infecciones de las vías respiratorias superiores aumentan el riesgo de transmitir los microorganismos resistentes a otros y, por lo tanto, a sus familias^{1,20}.

La otitis media aguda (OMA) representa el 45-53% de antibióticos prescritos para niños de Estados Unidos;

y hasta un 62% en algunos ámbitos^{21,22}. Los niños menores de 2 años de edad tienen menos probabilidades que los más mayores de mejorar sin antibióticos^{23,24}. Publicadas recientemente, las directrices de la American Academy of Pediatrics (AAP) sobre OMA²³ estaban destinadas a reducir el uso de antibióticos a través de una mayor selectividad con respecto a los niños a los que se diagnostica la infección y a los que se prescriben antibióticos. Estas directrices podrían reducir el uso de antibióticos comunitarios y, en consecuencia, contribuir a retrasar el desarrollo de resistencia antimicrobiana. Las directrices insisten en que los médicos proporcionen instrucciones a los padres para sopesar las ventajas y desventajas de no administrar antibióticos para este proceso: "... El médico debe compartir con los padres [...] el grado de certidumbre diagnóstica y considerar sus preferencias. El potencial del tratamiento antibacteriano en la visita inicial para acortar los síntomas [...] puede compararse con la evitación de los efectos adversos frecuentes de los antimicrobianos [...], efectos adversos graves, pocos frecuentes, y los efectos adversos de la resistencia a antimicrobianos"²³. Esencialmente, se pide a los padres que ayuden a seleccionar la estrategia de elección para tratar la OMA, considerando todos los posibles desenlaces. El presente estudio revisa con más detenimiento este proceso de decisión. Los costes o riesgos potenciales de usar un menor número de antibióticos según las directrices de la AAP incluyen los días adicionales de enfermedad, hospitalizaciones para complicaciones supurativas, como la mastoiditis, y los costes en dólares. Los beneficios potenciales incluyen un menor número de efectos adversos farmacológicos leves habituales y más graves pero menos frecuentes (EFA) y una disminución de los estímulos para una resistencia adicional. Es más factible que los padres consideren la disminución de la probabilidad de una futura infección resistente en su propio hijo u otro miembro de la familia aunque unos padres altruistas también podrían tener en cuenta el beneficio conferido a la sociedad de reducir la resistencia a nivel comunitario. Para que los padres favorezcan la implementación de las directrices de la AAP, como mínimo, los beneficios de usar menos antibióticos, incluidos los valores combinados para el niño, familia y comunidad de reducir el estímulo de una resistencia adicional, deben compensar cualquier resultado adverso de implementarlas. El objetivo del presente estudio fue efectuar un análisis del coste-utilidad, describiendo los criterios de valoración de la OMA para lo

que se utilizó el denominador común de unidades de día de vida ajustado a la calidad (DVAC) y, acto seguido, se estimó el valor de evitar la resistencia antimicrobiana con dichas directrices, usando la perspectiva de los padres.

MÉTODOS

Probabilidades del acontecimiento

Las estimaciones de probabilidad del criterio de valoración de la OMA (tabla 1) se basaron en los resultados de nuestro análisis de decisión²⁵. Los criterios de valoración modelados incluyeron el uso de antibióticos, efectos farmacológicos adversos (EFA) de carácter leve, muertes por efectos farmacológicos adversos, días de enfermedad, hospitalizaciones por mastoiditis y costes en dólares. Por ejemplo, para un niño de 2- < 6 meses de edad que se presentó a su pediatra de cabecera con una posible OMA, estimamos que la implementación de las directrices de la AAP predecirían un uso de antibióticos un 12,7% menor entre los de 2- < 6 meses de edad comparado con una estrategia basal menos restrictiva con el uso de antibióticos. En consecuencia, estimamos un menor número de EFA asociados a los antibióticos y mayores riesgos de días de enfermedad, mastoiditis y costes en dólares.

La estimación del beneficio de reducir la resistencia antimicrobiana no es tan clara. Con una disminución del uso de antibióticos, se destruiría un menor número de microorganismos y también disminuiría la presión de selección para una resistencia antimicrobiana futura. Estos factores contribuyen a determinar cómo se propagan los microorganismos resistentes a través de la comunidad^{12,13,20}. Estas relaciones son muy complejas, varían con el tiempo, y están influidas por numerosos factores no incluidos en el modelo, que comprenden la estacionalidad, densidad de la familia, vacuna conjugada antineumocócica, etc. Se desconoce el grado y momento de cualquier disminución predecible de la resistencia como consecuencia de una reducción en el uso de antibióticos. Las intervenciones previas a gran escala han revelado una eficacia variable de la influencia en la disminución de resistencia, y sugieren que se requieren, como mínimo, 5 años para observar una disminución sustancial de aquella¹². Los modelos matemáticos sugieren que el parámetro clave que determina la tasa de disminución de la resistencia es el "coste de salud" de la resistencia antimicrobiana, definida como la diferencia en la transmisibilidad entre un microorganismo sensible a un antibiótico y otro no sensible¹². En otras palabras, aunque no siempre, los patógenos con una mayor resistencia suelen ser menos "contagiosos" y la robustez relativa de estas diversas clonas contribuye a determinar su propagación a través de la comunidad.

En consecuencia, no es posible determinar directamente con precisión cómo los padres valoran, o deberían valorar este complejo beneficio para la resistencia. No obstante, considerando los criterios de valoración de la OMA utilizando un denominador común, puede estimarse cuál debería ser este valor mínimo para que, como mínimo, los beneficios de implementar las directrices de la AAP compensaran sus costes, que es lo

TABLA 1. Probabilidades de resultados de la otitis media aguda²⁵

Resultado	Diferencia predecible, directrices de la AAP comparado con estrategia basal	
	2- < 6 meses	6- < 24 meses
Beneficios		
Uso de antibióticos (por niño)	Disminución del 12,7%	Disminución del 15,6%
Efectos farmacológicos adversos leves (por niño)	Disminución del 1%	Disminución del 1%
Muertes por efectos farmacológicos adversos (por 100.000 niños)	Disminución del 8%	Disminución del 99%
Resistencia*	¿?	¿?
Costes		
Días enfermedad (por niño)	Aumento del 10,5%	Aumento del 11,3%
Hospitalizaciones por mastoiditis (por 100 niños)	Aumento del 1,4%	Aumento del 1,5%
Costes en dólares (por niño)	Aumento de 28,90 \$	Aumento del 31,01 \$

AAP: American Academy of Pediatrics.

Los valores fueron calculados por niño que se presentó al pediatra de cabecera con una posible otitis media.

*Valor estimado en el estudio.

que necesitaríamos para implementar satisfactoriamente dichas directrices. En otras palabras, el valor del beneficio de la resistencia debería ser igual a los costes menos los otros beneficios.

Valores de la utilidad

El concepto de año de vida ajustado a la calidad (AVAC) proporciona un denominador común para los criterios de valoración de diferentes enfermedades, cuantificando el valor tanto de la duración como de la calidad de vida. Aunque en ocasiones se consideran subjetivos, cuando se utilizan cuidadosamente, los AVAC no necesariamente lo son más que muchas otras presunciones usadas en el diseño de la investigación, y, como mínimo, son un punto de partida para que estos valores sean explícitos. Los resultados de este estudio se consideran más fácilmente en días que en años y los criterios de valoración de la OMA se describieron utilizando el denominador común de DVAC (tabla 2). Bennett et al publicaron los valores de utilidad para los padres de los criterios de valoración de la bacteriemia pediátrica utilizando técnicas estándar de apuestas²⁶. Se usaron para definir el valor de falta de utilidad de un día de enfermedad, un EFA de carácter leve y una hospitalización por mastoiditis. Los resultados identificados para padres de niños febriles y afebriles fueron similares por lo que se usaron resultados combinados de utilidad. Para la falta de utilidad de día de enfermedad y EFA leves, se usó el valor de Bennett de infección local, estimando su duración a 2 días. Para el análisis del caso base de la falta de utilidad de la mastoiditis se usó la suma de los valores de Bennett para hospitalización y meningitis con restablecimiento completo. Para definir el valor de la falta de utilidad de una muerte por acontecimiento farmacológico adverso en cada grupo de edad se usaron tablas de vida²⁷ y la calidad de vida relacionada con la salud²⁸ con un descuento del 3% al año. Para los costes en dólares, el análisis del caso base utilizó un umbral de la disposición a pagar de 100.000 dólares por año de vida ajustado a la calidad²⁹. Las utilidades se experimentan durante el año de la enfermedad aguda y no se descuentan, con la excepción de la muerte por EFA según lo descrito previamente. Para los análisis de sensibilidad, se usó el valor de utilidad de Bennett de hospitalización por meningitis para la falta de utilidad mínima de la mastoiditis²⁶. Para los días de enfermedad, los valores de la falta de utilidad de los EFA y los costes en dólares variaron desde un mínimo del 50% hasta el 200% de los valores usados para el análisis del caso base.

A continuación, la probabilidad incremental de cada variable entre estrategias se multiplicó por el valor de la falta de utilidad para cada tipo de variable de la OMA. En la tabla 3, se expresa cada criterio de valoración de la OMA desde el punto de vista de un denominador común de DVAC y se pondera por su probabilidad incremental de incidencia entre estrategias. Por ejemplo, para un niño de 2- < 6 meses de edad que se presentara a un pediatra de cabecera con una posible OMA, el uso de las directrices de la AAP comparado con la estrategia basal predice un aumento de los días de enfermedad valorado en 0,0003068 de DVAC entre estrategias.

TABLA 2. Falta de utilidades de los criterios de valoración de la otitis media aguda

Criterio de valoración	DVAC	Bibliografía
Días de enfermedad	0,003	26
Efecto farmacológico adverso leve	0,003	26
Hospitalización por mastoiditis	0,03	26
Efecto farmacológico adverso grave		27,28
2- < 6 meses	10,052	
6- < 24 meses	10,037	
Costes en dólares ^a	0,1004	25
Resistencia ^b	¿?	

DVAC: valor de falta de utilidad, días de vida ajustados a la calidad.

^aEl análisis del caso base usó un umbral de disposición a pagar de 100.000 dólares por año de vida ajustado a la calidad.

^bValor estimado en el estudio.

TABLA 3. Criterios de valoración incrementales de la otitis media aguda, directrices de la AAP comparadas con la estrategia basal

Criterio	DVAC	
	2- < 6 meses	6- < 24 meses
Beneficios		
Efectos farmacológicos adversos leves	0,0000310	0,0000427
Muerte por efectos farmacológicos adversos	0,0076995	0,0093646
Resistencia*	¿?	¿?
Costes		
Días de enfermedad	0,0003068	0,0003342
Hospitalización mastoiditis	0,0000043	0,0000047
Costes en dólares	0,1055572	0,1132640

AAP: American Academy of Pediatrics; DVAC: días de vida ajustados a la calidad. Los valores fueron calculados por niño que se presentó al pediatra de cabecera con una posible otitis media.

*Valor estimado en el estudio.

RESULTADOS

Sustrayendo los otros beneficios de los costes totales, para el grupo de 2- < 6 meses de edad, la diferencia resultante es de 0,09814 DVAC. Esto implica que, para un niño de 2- < 6 meses de edad que se presentara a un pediatra de cabecera con una posible OMA, los padres necesitarían valorar una probabilidad del 12,7% de reducción del uso de antibióticos (tabla 1), como mínimo, a casi 0,1 DVAC para que los beneficios de las directrices de la AAP compensaran sus costes, comparado con la estrategia basal; y esto llega hasta 0,77 DVAC por prescripción de antibiótico evitada.

Los resultados para el grupo de 6- < 24 meses de edad son muy similares, con una diferencia de 0,10420 DVAC implicando que, para un niño de 6- < 24 meses de edad que se presentara al pediatra de cabecera con una posible otitis media, los padres necesitarían valorar una probabilidad del 15,6% de reducción del uso de antibióticos (tabla 1), como mínimo, a 0,1 DVAC para que los beneficios de las directrices compensaran sus costes, comparado con la estrategia basal, o 0,67 DVAC por prescripción de antibiótico evitada.

Los resultados fueron más sensibles al coste-utilidad en dólares. Cuando la disposición a pagar varió desde 20.000 a 200.000 \$ por año de vida ajustado a la calidad, el resultado fluctuó desde 0,36 a 4,10 DVAC para los del grupo de 2- < 6 meses de edad y desde 0,30 a 3,57 DVAC para el grupo 6- < 24 meses de edad. Los resultados no fueron tan sensibles a la variación de otros valores a través de un amplio intervalo. En la tabla 4 se

TABLA 4. Análisis de sensibilidad. Valor del beneficio para la resistencia por prescripción de antibiótico evitada

	DVAC por prescripción de antibiótico evitada	
	2- < 6 meses	6- < 24 meses
Análisis del caso base	0,77	0,67
Término variado del criterio de valoración		
Disposición a pagar	0,36 a 4,10	0,30 a 3,57
Muertes por efectos farmacológicos adversos	0,71 a 0,80	0,61 a 0,70
Días de enfermedad	0,77	0,67
Efectos farmacológicos adversos leves	0,77	0,67
Hospitalización por mastoiditis	0,77	0,67

DVAC: días de vida ajustados a la calidad.

muestran los resultados del análisis de sensibilidad de una vía hasta dos puntos decimales, estimados como el límite de la significación clínica. Excepto para la muerte por EFA, la variación de los términos de los resultados a través de los extremos de sus intervalos esencialmente no produjo diferencias en los valores estimados del beneficio de evitar la resistencia. Para la muerte por EFA, un resultado poco frecuente pero devastador, los resultados variaron desde 0,71 a 0,81 y desde 0,61 a 0,70 en el grupo de 2- < 6 meses y 6- < 24 meses de edad, respectivamente.

DISCUSIÓN

Las directrices de la AAP asumen que los padres, con la ayuda del pediatra, valorarán las ventajas y desventajas complejas con cada decisión tomada del tratamiento de la otitis media. El presente estudio estimó que los padres han de valorar el beneficio de reducir la resistencia antimicrobiana que es consecuencia de una menor prescripción de antibióticos utilizando dichas directrices, al menos, a alrededor de 0,3 a 4 DVAC, lo que depende del grupo de edad, para que, como mínimo, los beneficios de las directrices compensen sus riesgos. Estos resultados fueron robustos para el análisis de sensibilidad a través de una amplia variación. Puesto que el coste en dólares fue el término dominante en el modelo, y dependió en buena parte de los días de absentismo laboral de los padres²⁵, estos resultados dependen en su mayor parte de cómo se valora el tiempo de los padres. Éste tiene un valor, incluso para los que no trabajan³⁰, y el análisis de la sensibilidad incluyó una amplia variación de cómo podríamos valorarlo. Es más probable que los padres esperen antibióticos si consideran que se les presiona para que reanuden su actividad laboral o para que su hijo regrese a la guardería y los médicos tienen más probabilidades de prescribirlos si perciben que los padres los esperan^{31,32}.

El presente estudio adolece de diversas limitaciones. Las utilidades de Bennett usadas en esta investigación no se han validado en otras poblaciones. Sin embargo, la técnica estándar de apuestas usada incorpora un elemento de riesgo y se considera el patrón oro para la evaluación de las preferencias³⁰. Además, el valor otorgado por Prosser et al al año de vida ajustado a la calidad para la OMA simple, desarrollado utilizando el método del tiempo-balance de ventajas y desventajas³³, se encuentra dentro de los límites de los valores usados para el análisis de sensibilidad del presente estudio, una prueba de que los valores usados en él son razonables. Los valores de utilidad de Bennett habrían incluido hasta tal punto la percepción de los padres del valor de su tiempo de absentismo laboral que el valor de dicho tiempo podría haberse sobreestimado en, como mínimo, el análisis del caso base, aunque las descripciones de los contextos proporcionadas a los padres del estudio de Bennett no mencionaban el tiempo de absentismo laboral. No se conocían las percepciones actuales de los padres en relación con los riesgos y los costes del tratamiento de la otitis media y no se incluyeron en el presente estudio; es probable que varíen en función de las características de los padres entrevistados. En este estudio asumimos que los resultados del caso base del análisis de decisión se aplican a todos los niños y que todos los padres conocen

perfectamente estos resultados. Los análisis de sensibilidad de ambos estudios reflejan hasta qué punto estos resultados son sensibles a los cambios en las estimaciones de riesgo usadas para el análisis. Hay muchas estrategias no modeladas, incluidas las estrategias intermedias que usan sólo una parte de las directrices de la AAP. El uso de diferentes estrategias predeciría diferentes resultados. En particular, por ejemplo, la mejora de la especificidad diagnóstica de la OMA mediante una mejora de la evaluación de la supuración del oído medio o usando mejores técnicas de diagnóstico rápido para virus, permitiría evitar los antibióticos a los niños seleccionados con menos riesgo de consecuencias adversas posteriores. También es difícil conceptuar qué significa el término DVAC para un niño con una enfermedad autolimitada. Sin embargo, en un contexto clínico, valoramos sistemáticamente estas ventajas y desventajas de manera más informal. Así mismo, los padres no tendrían problemas con esto ya que tienen más probabilidades de considerar estos resultados desde un punto de vista de los costes en dólares que representan, tal como los días de absentismo laboral; valorados en 100.000 \$ por año de vida ajustado a la calidad, 0,7 a 0,8 DVAC serían equivalentes a 192-219 dólares. Los criterios de valoración incluidos no representan todo el contexto clínico y, con las presunciones efectuadas, sin duda, no están destinados a proporcionar una respuesta definitiva por lo que respecta a cómo los padres valoran o deberían valorar este beneficio de evitar la resistencia. Sin embargo, este modelo simple ayuda a hacer explícitos los beneficios y los riesgos, proporciona un denominador común de los resultados y los considera en el contexto del balance de ventajas y desventajas implicadas.

En resumen, con independencia de que reciban antibióticos muchos niños con OMA evolucionan bien. Se ha sugerido que, para que un niño obtenga beneficios, deben tratarse con antibióticos 7-20 niños²³, y el presente estudio sugiere un intercambio de alrededor de 0,3 a 4 DVAC (o 7-96 h) para evitar una tanda de antibióticos. Aunque, desde una perspectiva de la sociedad, éste podría ser un intercambio deseable, desde una perspectiva de los padres no lo sería tanto, lo que podría ser un obstáculo para implementar satisfactoriamente las directrices de la AAP para la OMA. Dentro de este contexto el deseo de los padres de que se administren antibióticos puede considerarse razonable si está impulsado por el valor de su tiempo. Estas conclusiones son similares a las de un informe reciente de la Robert Wood Johnson que decía lo siguiente: "Los obstáculos para abordar el problema de la resistencia antimicrobiana incluyen el conflicto entre el interés de los que toman la decisión individual y el interés de la sociedad en conjunto... En estos momentos son más viables las soluciones de demanda lateral que no entrañan un riesgo para los pacientes"³⁴. En esta línea, otras estrategias que tienen la posibilidad de reducir el uso de antibióticos podrían ser más satisfactorias, tal como una utilización más amplia de la vacuna antigripal y una mejora de las técnicas diagnósticas rápidas para virus³⁵⁻³⁷.

AGRADECIMIENTOS

El presente proyecto estuvo financiado en parte por una Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Centers for Education and Research on Therapeutics Cooperative Agree-

ment (beca #HS10399), una Ruth L. Kirchstein National Research Service Award (F32-AI-073015-01A1) y una beca educativa sin limitaciones de Amgen.

La autora desea expresar su agradecimiento a David A. Asch, MD, MBA, Henry A. Glick, PhD, Brian Strom, MD, MPH, y Sankey V. Williams, MD, por sus valiosas sugerencias.

BIBLIOGRAFÍA

- Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. Clin Microbiol Rev. 1990;3(2):171-96.
- Kwan-Gett TS, Davis RL, Shay DK, Black S, Shinefield H, Koepsell T. Is household antibiotic use a risk factor for antibiotic-resistant pneumococcal infection? Epidemiol Infect. 2002;129(3):499-505.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2000;31(2):347-82.
- Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. Ann Intern Med. 2001;134(6):521-9.
- Hennessey TW, Petersen KM, Bruden D, et al. Changes in antibiotic-prescribing practices and carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a controlled intervention trial in rural Alaska. Clin Infect Dis. 2002;34(12):1543-50.
- Nasrin D, Collignon PJ, Roberts L, Wilson EJ, Pilotto LS, Douglas RM. Effect of β -lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. BMJ. 2002;324(7328):28-30.
- Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. Am J Public Health. 2000;90(2):223-9.
- Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. Clin Infect Dis. 2000;31(4):1008-11.
- Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis. 2000;30(3):520-8.
- Metlay JP. Update on community-acquired pneumonia: impact of antibiotic resistance on clinical outcomes. Curr Opin Infect Dis. 2002;15(2):163-7.
- Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis. 2002;8(3):278-82.
- Lipsitch M. The rise and fall of antimicrobial resistance. Trends Microbiol. 2001;9(9):438-44.
- Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. Emerg Infect Dis. 2002;8(4):347-54.
- Garcia-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Dal-Ré R. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2002;40(1):159-64.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet. 2005;365(9459):579-87.
- US Census Bureau, Population Division. Annual Estimates of the Population by Sex and Five-Year Age Groups for the United States: April 1, 2000, to July 1, 2004. Washington, DC: US Census Bureau; 2005. Publication NC-EST 2004-01.
- Centers for Disease Control and Prevention. Comparison of 2000 visit rates to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments using 1990-based population estimates and 2000-based population estimates. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2003.
- Finkelstein JA, Stille C, Nordin J, et al. Reduction in antibiotic use among US children, 1996-2000. Pediatrics. 2003;112(3):620-7.
- Finch RG, Metlay JP, Davey PG, Baker LJ. Educational interventions to improve antibiotic use in the community: report from the International Forum on Antibiotic Resistance (IFAR) colloquium, 2002. Lancet Infect Dis. 2004;4(1):44-53.
- Huang SS, Finkelstein JA, Lipsitch M. Modeling community and individual-level effects of child-care center attendance on pneumococcal carriage. Clin Infect Dis. 2005;40(9):1215-22.
- Finkelstein JA, Davis RL, Dowell SF, et al. Reducing antibiotic use in children: a randomized trial in 12 practices. Pediatrics. 2001;108(1):1-7.
- Halasa NB, Griffin MR, Zhu Y, Edwards KM. Differences in antibiotic prescribing patterns for children younger than five years in the three major outpatient settings. J Pediatr. 2004;144(2):200-5.
- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics. 2004;113(5):1451-65.
- Hotomi M, Yamanaka N, Samukawa T, et al. Treatment and outcome of severe and non-severe acute otitis media. Eur J Pediatr. 2005;164(1):3-8.
- Meropol S, Glick HA, Asch DA. Age-inconsistency in the American Academy of Pediatrics guidelines for acute otitis media. Pediatrics. En prensa.
- Bennett JE, Sumner W II, Downs SM, Jaffe DM. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154(1):43-8.
- Arias E. United States life tables, 2002. Natl Vital Stat Rep. 2004;53(6):1-38.
- Erickson P, Wilson R, Shannon I. Years of healthy life. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1995.
- Chapman RH, Berger M, Weinstein MC, Weeks JC, Goldie S, Neumann PJ. When does quality-adjusting life-years matter in cost-effectiveness analysis? Health Econ. 2004;13(5):429-36.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3.^a ed. Nueva York, NY: Oxford University Press; 2005.
- Mangione-Smith R, Elliott MN, Stivers T, McDonald L, Heritage J, McGlynn EA. Racial/ethnic variation in parent expectations for antibiotics: implications for public health campaigns. Pediatrics. 2004;113(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/113/5/e385
- Barden LS, Dowell SF, Schwartz B, Lackey C. Current attitudes regarding use of antimicrobial agents: results from physicians' and parents' focus group discussions. Clin Pediatr (Phila). 1998;37(11):665-71.
- Prosser LA, Ray GT, O'Brien M, Kleinman K, Santoli J, Lieu TA. Preferences and willingness to pay for health states prevented by pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2004;113(2):283-90.
- Laxminarayan R, Malani A, Howard D, Smith DL. Extending the Cure: Policy Responses to the Growing Threat of Antibiotic Resistance. Washington, DC: Robert Wood Johnson Foundation; 2007.
- Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160(7):713-8.
- Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2007;119(4):707-15.
- Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, et al. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. Pediatrics. 2007;119(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/119/1/e6