

BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO | N° 50 Mayo/Junio 2015

Síndrome respiratorio de Oriente Medio en la República de Corea. Premio SLIM para FUNCEI. Highlights de SHEA Conference 2015.

STAFF

Departamento de
Epidemiología

Dirección
DR. DANIEL STAMBOULIAN

Coordinación
DRA. LILIÁN TESTÓN

Edición
LIC. ANA PAULA CORDERO

Con el aval de FIDEC/FUNCEI

SUSCRIPCIÓN GRATUITA
epidemiologia@funcei.org.ar

MÁS INFORMACIÓN
Twitter: @EpidemiologiaFUNCEI
www.escalainicial.com.ar
Twitter @escalainicial

FUNCEI
French 3037- C1425AWK
C.A.B.A, Argentina.
Tel.: 4809-4242 info@funcei.org.ar
www.funcei.org.ar

FIDEC
2050 Coral Way Suite #407
Miami, Florida 33145
Tel: 305.854.0075
www.fidec-online.org

Premio Carlos Slim en Salud 2015 para FUNCEI

La Fundación Centro de Estudios Infecciológicos (FUNCEI) fue galardonada en la categoría Institución Excepcional.

“Es merecedora del Premio en Salud 2015 debido a su trabajo continuo e innovador al introducir y consolidar exitosamente en Argentina el concepto de la Infectología como especialidad transversal para luego incorporar en los centros de salud públicos y privados un servicio de Infectología y un comité de infección hospitalaria donde, además del infectólogo, se destaca el enfermero en control de infecciones, especialidad extendida en el país por FUNCEI”, destacó la Fundación Carlos Slim (FCS) al evaluar la postulación.

Del mismo modo, subrayó que los pilares para alcanzar estos resultados fueron la planificación estratégica para formar recursos humanos y el trabajo interdisciplinario.

A través de un programa de pasantías, se priorizó el entrenamiento de profesionales que luego regresaron a desarrollar la especialidad en sus regiones y extendieron así el modelo a todo el país.

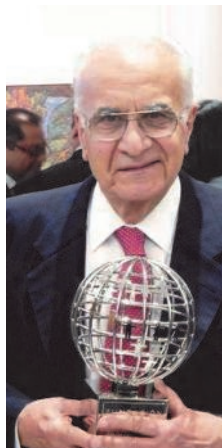


Entrega de Premios Slim en Salud 2015
De izq. a der.: Carlos Slim, Dr. Daniel Stamboulian,
Dra. Mercedes Juan Secretaria de Salud de México
y Ana Flisser Steinbruch

La FCS también enfatizó que FUNCEI convocó a destacados especialistas de disciplinas involucradas en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de cada

patología infecciosa para integrar sus grupos de trabajo, que, en muchos casos, se organizaron luego como sociedades científicas o instituciones especializadas, y concluyó: "Sus investigaciones y publicaciones confirman el éxito de esta estrategia".

La ceremonia de entrega se llevó a cabo el 18 de junio de 2015 en México D.F. En nombre de FUNCEI recibió el premio su fundador y presidente, el doctor Daniel Stamboulian, quien sintetizó en su agradecimiento: "Cuando a uno le otorgan un premio, lo que recibe es un estímulo para seguir trabajando; y les prometemos que lo vamos a hacer".



Los Premios Carlos Slim en Salud son únicos en la región y se otorgan de forma anual desde 2008 en dos categorías: Institución Excepcional y Trayectoria en Investigación. De esta manera, la Fundación Carlos Slim reconoce por su destacada labor y carrera profesional a organizaciones sin fines de lucro y a científicos que contribuyen a resolver los problemas de salud de América Latina y aportan alternativas innovadoras para concretar este fin.

En 2015, fue distinguida también Ana Flisser Steinbruch, doctora en Ciencias con Especialidad en Inmunología que trabaja en la Universidad Nacional Autónoma de México. Sus investigaciones sobre cisticercosis humana, una enfermedad parasitaria, han sido clave para el diagnóstico y el control de la patología.

Referencias

Premios Slim 2015

www.fundacioncarlosslim.org/premios2015

Semblanza FUNCEI

www.salud.carlosslim.org/premios-carlos-slim-de-la-salud/

semblanza-fundacion-centro-de-estudios-infectologicos-funcei

Sitio web de FUNCEI www.funcei.org.ar

MERS en la República de Corea

El Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés) es una enfermedad respiratoria grave provocada por un coronavirus. Los primeros reportes de la enfermedad datan de septiembre de 2012 y la transmisión es por contacto directo a través de otra persona enferma.

Las manifestaciones clínicas incluyen neumonía, enfermedad respiratoria aguda grave, fiebre, tos, acortamiento de la respiración, dificultad respiratoria que puede asociarse a personas con crisis asmáticas o enfermedad obstructiva pulmonar.

PAÍSES AFECTADOS

- **Con casos confirmados por laboratorio en Península Arábiga:** Arabia Saudita, Emiratos Árabes Unidos, Irán, Jordania, Kuwait, Líbano, Omán, Qatar, y Yemen.
- **Con asociados a viajes:** Alemania, Argelia, Austria, China, Egipto, EEUU, Filipinas, Francia, Grecia, Holanda, Italia, Malasia, República de Corea, Tailandia, Túnez, Turquía, Reino Unido.

COREA: SITUACIÓN ACTUAL

La República de Corea reportó con fecha 20 de junio 172 casos confirmados de laboratorio de MERS y 27 muertes. El brote comenzó luego de la introducción del coronavirus en el país por un viajero y luego fue ampliamente diseminado por falta de medidas de control de infecciones en los hospitales debido al movimiento de pacientes infectados no diagnosticados dentro de dichos centros.

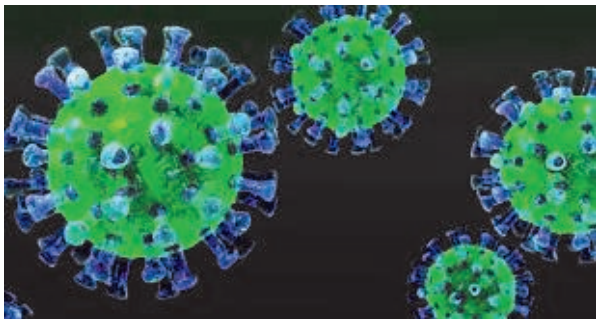
El número de casos aumenta cada día, el único modo para lograr que decline es implementar medidas para el control de pacientes infectados.

Existe preocupación ya que el virus MERS, conocido por su diseminación en Medio Oriente, en Corea presentó diferentes patrones de transmisión. El genoma completo de la presente epidemia fue secuenciado por científicos chinos y coreanos. Los

hallazgos analizados sugieren que es similar al de Oriente Medio.

La rápida diseminación del virus tuvo relación con un conjunto de factores, entre ellos, ciertas tradiciones culturales de la sociedad coreana. El sistema de salud de ese país permite que los pacientes consulten a varios especialistas en diferentes instituciones antes de decidir por cuál de ellos será atendido.

También es frecuente que familiares y amigos visiten a sus seres queridos cuando éstos se encuentran en emergencias o ingresan al hospital, y permanecen junto al paciente internado durante la noche, aumentando el riesgo de contacto cercano y exposición al virus dentro de los hospitales. Algo común en la Argentina, pero más raro en Estados Unidos y países de Europa.



Coronavirus

El caso índice de este virus es difícil diagnosticar, en especial cuando ocurre fuera de los países de la Península Arábiga. Además, los síntomas son similares a los de la influenza y pueden confundirse con facilidad.

Para agravar la situación, el primer infectado en Corea no reportó el antecedente de su viaje a dicha península cuando buscó tratamiento, esto generó que no se sospechara de esta infección, que fallaron los estudios realizados en el enfermo y que otros pacientes estuvieran expuestos al virus durante la semana que tomó arribar al diagnóstico.

GRUPOS DE RIESGO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que los grupos de riesgo para adquirir MERS en su forma severa son los pacientes con:

- Diabetes
- Enfermedad renal o pulmonar
- Inmunidad disminuida.

Las precauciones adicionales para estos grupos son las siguientes:

- Evitar el contacto con camellos
- No consumir leche cruda de camello ni carne sin cocinar.

RECOMENDACIONES

1) Acciones suplementarias para detener la diseminación viral

- Identificación completa e investigación de los contactos: cuarentena, aislamiento y monitoreo de todos los contactos y casos sospechosos. Medidas de control y prevención de infecciones.
- Designación de hospitales designados a realizar un triage seguro y evaluar los casos sospechosos de MERS.

2) Acciones para informar al público

- La población deberá conocer el estado de evolución de la epidemia, recomendaciones, y riesgos.
- La información será provista en inglés y coreano y los medios de televisión local serán los adecuados para la transmisión de dicha información.

3) Acciones de preparación ante futuros brotes

Mejora en el equipamiento de las instituciones:

- Aislamientos
- Habitaciones con presión negativa
- Programas de control de infecciones.

Referencias:

www.cdc.gov/coronavirus/mers/

www.cdc.gov/coronavirus/mers/risk.html

HIGHLIGHTS CONFERENCIA SHEA 2015 SOCIETY FOR HEALTHCARE EPIDEMIOLOGY OF AMERICA

Cobertura especial Dra. Lilián Testón



Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Trasplante de material fecal en pacientes con infección por *Clostridium difficile* recurrente

Aunque el rol de la FMT en la infección por *Clostridium difficile* (CDI) aún no es bien conocida, según estudios que se mencionan a continuación parece ser una manera segura y eficiente de combatir una infección intestinal grave.

Una nueva revisión sistemática Cochrane¹ (entre 1980 y enero 2015) demuestra que **la FMT puede ser efectiva y segura para las infecciones recurrentes por CDI.**

El objetivo del estudio fue determinar la eficacia y los daños del FMT para la CDI. La publicación corresponde al 5 de mayo de 2015 en *Annals of Internal Medicine*.

El análisis observó los resultados de dos ensayos controlados aleatorizados, así como 33 informes de casos no controlados que involucraron a más de 500 pacientes que recibieron trasplantes fecales con CD. Los autores enfatizaron la importancia de los efectos de FMT: fue exitoso en el 85% de los casos de CDI recurrente y en el 55% de CDI refractaria, en comparación con 30% y 80% cuando se utiliza tratamiento médico.

En otro estudio los mismos autores compararon la vía nasogástrica y colonoscópica para la FMT en 20 pacientes. Los síntomas resolvieron completamente en el 70% de los casos con similar evolución y, como en el trabajo anterior, el 85% permaneció sin recurrencia de episodios.

Sin embargo, **los investigadores advierten que la información disponible no es aún suficiente evidencia para elaborar lineamientos** sobre cómo determinar quiénes son candidatos ideales para donar o cómo identificar métodos ideales de preparación fecal, entre otras cuestiones.

La CDI recurrente es difícil de tratar, aun con regímenes apropiados de antibióticos y probióticos. Pacientes con varias recurrencias se debilitan, se deprimen y tienen el sentimiento de no poder controlar la infección.

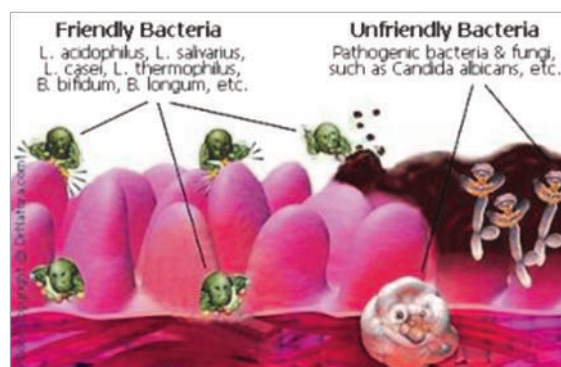
SEGURIDAD DEL FMT

Los análisis de seguridad confirman que se trata de un procedimiento seguro.

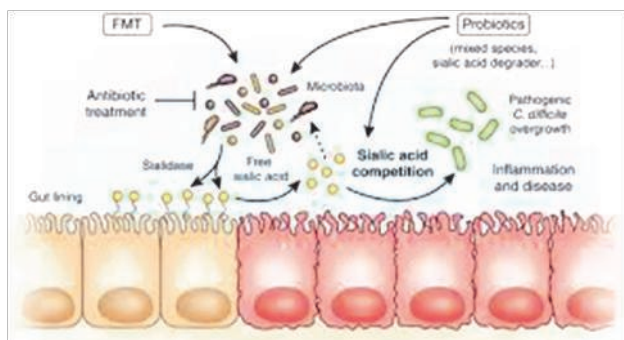
Los eventos adversos incluyeron: diarrea, sangrado, náuseas, dolor abdominal, fiebre transitoria, mareos. Dentro de los eventos adversos severos se describen: bacteriemia, colitis, sepsis, aspiración durante la colonoscopia.

PROCEDIMIENTO

Comprende la extracción de heces de un donante saludable y la infusión de dichas heces, junto a las bacterias saludables que contienen, al ambiente microbiano del paciente enfermo.



Epitelio intestinal



Trasplante de materia fecal

INDICACIONES DE FMT

• Recaída o recurrencia de CDI

- 3 o más episodios de CDI leve a moderada y fallo en tratamiento con vancomicina por 6 a 8 semanas.
- Al menos 2 episodios de CDI que resulten en hospitalización y se asocien con marcada morbilidad.

• CDI moderada que no responde a terapéutica estándar (vancomicina o fidaxomicina) por al menos una semana.

• CDI severa o quizás fulminante con falta de respuesta a la terapéutica estándar luego de 48 horas.

DONANTES

Deben ser convivientes, parejas, teniendo en cuenta que ambos comparten los potenciales patógenos. La donación por parte de la pareja disminuye el riesgo de transferir agentes infecciosos.

Screening en Materia Fecal

- Parásitos
- Cultivo de MF y test de sensibilidad: *Salmonella*, *Shigella*, *E.coli* 0157:H7 *Yersinia enterocolitica* y *Campylobacter*.
- CD toxinas A y B
- *Atg Giardia* y *cryptosporidium* (en algunos centros).

Screening en suero

- HIV1 y HIV2
- Hepatitis A, B y C
- RPR, FTABs

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD EN EEUU ²

- En los últimos años la infección por CD está aumentando su incidencia, severidad y mortalidad.
- Las opciones de tratamiento se encuentran limitadas y parecen perder su eficacia.
- Hay 500 mil infecciones anuales.

- Ocurren 29 mil decesos dentro de los 30 días del diagnóstico inicial.
- La adquisición en la comunidad es mucho más frecuente que años atrás, correspondiendo al 50% de los casos. El 75% de los casos se adquieren fuera del hospital, y está presente al momento de la admisión nosocomial.
- La hospitalaria es la forma más frecuente de transmisión horizontal por: falta de higiene en el lavado de manos, medidas inadecuadas de control de infecciones, limpieza, etc.
- La mitad de los pacientes hospitalizados recibirá ATB en algún momento de su estadía hospitalaria.

SITUACIÓN EN ARGENTINA

“Infección por *C. difficile*: por suerte no es un problema tan grave como en EEUU, probablemente porque la cepa hipertoxigénica (BI/NAP1/027) no es la que predomina en nuestro país. En centros como el Austral donde tenemos una pesquisa muy estructurada de toxina/Ag para CD en pacientes con diarrea la incidencia es de 0,35 eventos c/1000 días-paciente”, explicó al ser consultado para este Boletín el Dr. Rodolfo Quiros, Jefe del Servicio de Infectología y Control de Infecciones del Hospital Austral.

EVOLUCIÓN

La adquisición de CDI implica:

- Aumento en la estadía hospitalaria con correspondiente aumento de costos, morbimortalidad.
- Prolongación de internación: de 2.8 a 5.5 días.
- El cálculo de costos atribuibles por episodio: 3.000 a 15.397 dólares.
- Mortalidad atribuible: 5 a 10% (14 mil a 20 mil muertes)

FACTORES DE RIESGO

- Uso de **cualquier familia de antimicrobianos, incluidas las fluoroquinolonas** que no lo eran en los últimos diez años. Entre 30% y 50% de los ATB que se prescriben en un hospital son innecesarios.
- Administración de **inhibidores de secreción de ácido gástrico**.
- El 80% de las muertes por CDI ocurre en **mayores de 65 años**.

EPIDEMIOLOGÍA³

El *Clostridium difficile* produce cuadros importantes de diarrea acuosa, puede sobrevivir por largo tiempo en superficies, materiales de dispositivos y equipamientos. La cepa predominante en EEUU es la B1 NAP1/027 que se asocia con mayor producción de toxina A y B, produce esporos en importante cantidad y la posibilidad de producir una tercera toxina, altamente resistente a las fluoroquinolonas. El porcentaje hiperendémico es el nivel de infección elevado comparado con similares instituciones de salud.

El principal problema para controlar la infección es que el germen desarrolla esporas resistentes a la mayoría de las prácticas de desinfección.

Para la higiene del entorno del paciente se recomiendan las pastillas de cloro y la lavandina útiles por su capacidad esporicida.

ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE CD

- **Restricción en la utilización de ATB.**
- **Desinfección y métodos de barrera:**
 - a) Evitar utilización de termómetros electrónicos.
 - b) Utilización de equipamiento propio para cada paciente infectado.
 - c) Uso de precauciones de barrera :guantes y camisolines.
 - d) Habitaciones privadas. Especialmente aislamiento de pacientes con incontinencia fecal.
 - e) Higiene meticulosa de manos: preferentemente con agua y jabón que con alcohol.
- **Descontaminación de las habitaciones de los pacientes** con CDI con hipoclorito de sodio diluido 1:10 con agua lavandina de uso familiar.

CUIDADO DE PACIENTES COLONIZADOS

1. Realizar test para CD solamente en pacientes con diarrea **nunca en heces bien formadas.**
2. No indicar antimicrobianos a pacientes con sospecha de CD.
3. No tratar o descolonizar portadores asintomáticos. La terapia antibiótica no es efectiva para la descolonización
4. La mayoría de los pacientes clínicamente curados con tratamiento específico pueden seguir cultivando CD en MF por varias semanas, lo que no indica falla de tratamiento

CONCLUSIONES

- CD provoca diarrea, generalmente en pacientes bajo tratamiento antimicrobianos.
- Los ancianos y las personas con enfermedades de base tienen más probabilidades de contraer la infección.
- Las esporas del CD pueden vivir fuera del cuerpo humano por mucho tiempo y encontrarse en objetos del ambiente: ropa de cama, rieles de la cama, accesorios del baño y equipo médico.
- El tratamiento de la enfermedad se base en la administración de antibióticos. En casos muy graves, la cirugía (colectomía de la parte infectada del intestino) o el trasplante de material fecal.
- Para evitar la diseminación hospitalaria del germen, las medidas de prevención son: la higiene de manos, la adecuada limpieza de la habitación y del entorno del paciente.

Bibliografía

1. CID 15 February 2014.
2. Dying from C diff: Who is most vulnerable? CDC expert commentary. Nimalie Stone. Md.
3. Strategies to prevent CDI in Acute Care Hospitals: 2014 Update Infection control and hospital epidemiology June 2014, vol. 35, Nº 6.
 - Drekonja, Dimitri et al. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2015;162(9):630-638. doi:10.7326/M14-2693 En: <http://annals.org/article.aspx?articleid=2288521>

Los convivientes contribuyen con el aumento de la colonización por SAMR

Según una nueva investigación, el 20% de los pacientes con infecciones de piel y partes blandas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) persisten colonizados. Una de las posibles causas de persistencia es la colonización de las personas en el hogar del paciente. El SAMR de la comunidad es el mayor problema.

En el congreso SHEA 2015 se presentó un trabajo que involucró 243 pacientes que acudieron a una ER o a una sala con infecciones por SAMR entre enero 2010 y diciembre 2012. Los pacientes y sus

contactos fueron cultivados en la nariz, axila y antebrazo cada 2 semanas durante 6 meses para evaluar el análisis de la colonización por SAMR.

Dos muestras consecutivas con cultivos negativos fueron definidas como libres de colonización. De los 243 casos el 20% persistió colonizada durante los dos años que duró el estudio.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON COLONIZACIÓN PERSISTENTE

- Edad mayor que aquellos que lograban negatividad al final de los controles
- Utilización de mupirocina dentro de los 14 días del diagnóstico de SAMR. La mupirocina se asocia con un alto riesgo de colonización persistente. Es más un marcador de alto riesgo individual, quienes probablemente toman la droga por haber tenido infecciones pasadas pertenecen a grupos de alto riesgo.
- Mayor posibilidad de tener un contacto hogareño colonizado.
- Prescripción de clindamicina (en menor medida).

Estos resultados pueden dar una idea de quiénes tienen mayor riesgo de persistir colonizados con SAMR.

Se recomienda a los convivientes el baño con lavandina (1 litro de lavandina en 10 litros de agua) y mupirocina para terminar con la colonización. Otros trabajos indican baños con Clorexidina al 2%.¹

También se recomienda la descolonización de los miembros convivientes. **Existe cierta concordancia que demuestra que el alto número de contactos positivos colonizados por SAMR es directamente proporcional a la alta posibilidad de transmisión horizontal.**

Referencias:

- SHEA Spring 2015 Conference: Abstract 7130. Presented May 16, 2015. Silvia Muñoz Price, Cluzet.
- 1. Infection control today. January 2015. Preoperative CHG Bathing: The evidence and the issues.

Antibiotic Stewardship (Descalación de antibióticos)

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno mundial generado por su uso indiscriminado que pone en peligro la capacidad para tratar enfermedades infecciosas, incrementando riesgos para la salud y los costos sanitarios.

En mayo de 2014 la OMS daba a conocer el primer informe global sobre la resistencia a los antibióticos realizado en 114 países. **El problema de la resistencia está presente en todas las regiones y con consecuencias son devastadoras.** Otro dato importante es que en ciertos países dos antibióticos ya no funcionan en más de la mitad de las personas tratadas (uno de ellos son los carbapenémicos).

Las bacterias que presentan la mayor resistencia son: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, gonococos y estafilococos.

En la Argentina, el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI) detectó un 70% de resistencia a la meticilina en el caso de los estafilococos. Los niveles de resistencia de la ciprofloxacina para el tratamiento de las *Neisserias* cambiaron del 2% al 35% y en algunos países aún más alta en diez años.¹

Los ministerios argentinos de Agricultura, Ganadería y Pesca² en junio de 2015 firmaron una resolución conjunta mediante la cual pondrán en marcha una Estrategia Nacional para el Control de la Resistencia Antimicrobiana para garantizar un uso responsable de los mismos sin comprometer la salud de las personas.

Además indican que hay que alertar a la población sobre el uso correcto de antibióticos y que la cría de animales tiene que hacerse de una forma responsable y no medicarlos innecesariamente para evitar así la resistencia antimicrobiana.

En la firma de esta resolución estuvieron presentes representantes de la organización Panamericana de la Salud (OPS), la Sociedad Argentina de Infectología (SADI), la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) y la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), entre otros.

Hasta la fecha únicamente Estados Unidos y Canadá se encuentran trabajando en este tema.

Relacionado con este peligroso aumento de la resistencia antibiótica, tanto en la comunidad como en el hospital, **surge el concepto de descalación de antimicrobianos como una forma de racionalizar la utilización de estas drogas para evitar la resistencia.**

La definición de esta estrategia se refiere a la reducción del espectro de los antibióticos usados a través de: la discontinuación de los que tienen similar actividad o el cambio del agente por uno de menor espectro.

Generalmente las políticas antimicrobianas consisten en un uso inicial de antibióticos de amplio espectro ante un paciente grave, seguido por una reevaluación de tratamiento al momento del resultado de los cultivos, cuyo objetivo es disminuir el amplio espectro antibiótico utilizado, como así también la cantidad de drogas (por lo menos 2 o 3 en el inicio empírico).

La adecuada antibioterapia empírica inicial (AEI) es crucial para la evolución del paciente, cuando la misma es acertada disminuye la mortalidad en un 12%.³

COMO REALIZAR LA DESCALACIÓN⁴

1. Toma de cultivos previo a la iniciación de los antibióticos empíricos.
2. La terapéutica empírica deberá incluir todos los patógenos capaces de producir la infección utilizando antibióticos de amplio espectro.
3. Una vez que el cultivo bacteriológico identificó el germen deberá adaptarse el régimen antibiótico seleccionado.

Descalación en infecciones causadas por bacterias gram positivas

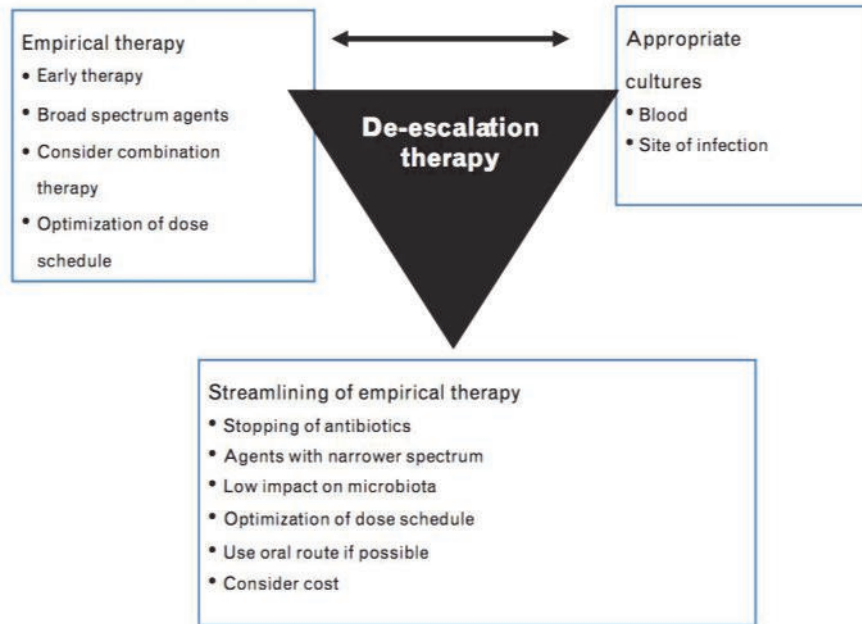
- Los antibióticos que actúan directamente contra las bacterias gram positivas (SAMR, por ejemplo) deben suspenderse si no se aíslan en el cultivo.
- La mortalidad a los 30 días de la bacteriemia por SAMR es significativamente baja con un betalactámico con actividad contra este agente (Cefazolina) que con una cefalosporina de 3era. generación o piperacilina tazobactam.⁵

Descalación en infecciones causadas por bacterias gram negativas

- En el caso de la utilización de dos antimicrobianos en la AEI orientados hacia bacilos gram negativos, la rotación hacia la monoterapia es segura cuando los resultados del antibiograma están disponibles.
- Se contraindica la monoterapia en infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC).
- Los carbapenémicos deben cambiarse a drogas de menor espectro e impacto en el desarrollo de la resistencia. Estas drogas deben reservarse para los GNB (Bacilos gram negativos) productores de ESBL.
- La utilización de piperacilina tazobactam es una opción frecuentemente utilizada. Estudios recientes reportan que la susceptibilidad de la *Pseudomonas aeruginosa* al imipenem mejoró luego de la introducción del ertapenem en las instituciones.⁶

Descalación en infecciones con cultivos negativos

- Es controvertida en pacientes gravemente enfermos con cultivos negativos. Existen estudios donde fue realizada en el 75% de los pacientes⁷. En otros casos, razonablemente, no se utilizó esta estrategia.
- Algunos autores recomiendan la suspensión de la vancomicina en el caso de cultivos negativos en pacientes con neumonía y no colonizados por SAMR.



CONCLUSIONES

- La AEI debe ser reevaluada con el resultado de los cultivos.
- La evidencia sugiere que la descalación es una estrategia bien tolerada y segura que se asocia con mejor evolución del paciente.
- Es necesario en forma urgente un Consenso de Descalación.
- La principal causa de no realizar esta estrategia es el temor a que el paciente empeore si se disminuye el espectro antibiótico en un paciente severamente enfermo.

Fuentes:

1. Diario La Nación, 9 de mayo 2014. Alerta global por la pérdida de eficacia de los antibióticos. En: <http://www.lanacion.com.ar/1688876-alerta-global-por-la-perdida-de-eficacia-de-los-antibioticos>
2. Ministerio de Salud de la Nación de Argentina. Información Pública y Comunicación. "Salud y Agricultura ponen en marcha estrategia para garantizar uso responsable de antimicrobianos". 22 de junio de 2015. En: <http://www.msal.gov.ar/prensa/index.php/articulos/lista-de-slide-de-destacados/2737-salud-y-agricultura-ponen-en-marcha-estrategia-para-garantizar-uso-responsable-de-antimicrobianos>
3. Luppi Mario. El concepto de terapia de "descalación" *Medwave* 2003 Jul 3 (6): e1721.
4. Garnacho-Montero, Escoreca-Ortega. Antibiotic de-escalation in the ICU: how is it best done? *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:193-198.
5. Paul Zemer-Wassercug Talker O, et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicilin sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1581-1586.
6. Goldstein EJ, Citron, et al. Introduction of ertapenem into a hospital formulary: effect on antimicrobial usage and improved in vitro susceptibility of *Pseudomonas ae*. *Antimicrobial Agents Chemother* 2009;53:5122.
7. Schlueter M, James C et al. Practice patterns for antibiotic de-escalation in culture negative healthcare - associated pneumonia. *Infection* 2010;38:357-362.