

PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

LAURA JORGE¹, MARÍA CECILIA LAURICELLA², DIANA KLAJN³, ANA MARÍA MOLINA²,
SOFÍA DEL VALLE⁴, VIVIANA M. RODRIGUEZ²

¹Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos, Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires,

²Servicio de Infectología, Hospital General de Agudos Enrique Tornú, ³Secretaría del Comité de Docencia e Investigación, Hospital General de Agudos Enrique Tornú, ⁴División Farmacia, Hospital General de Agudos Enrique Tornú, Buenos Aires, Argentina

Resumen A pesar de la baja frecuencia de coinfecciones bacterianas asociadas al COVID-19, la tasa de uso de antibióticos (ATB) empíricos varía entre 70 y 90%. El objetivo primario del estudio fue evaluar el impacto de la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos en pacientes con COVID-19 (PROA-COVID). Se realizó un estudio prospectivo de serie de tiempo interrumpida. Se evaluó la prevalencia, adecuación y consumo de ATB en adultos internados con COVID previo a la implementación del PROA-COVID (P1, junio 2020) y en tres períodos posteriores (P2 en agosto 2020, P3 en octubre 2020 y P4 en junio 2021). Se incluyeron 301 pacientes. Las formas clínicas moderadas-graves fueron más frecuentes en los P2, 3 y 4 ($p < 0.001$). La implementación del programa mostró una disminución significativa del uso de ATB (61% vs. 41% vs. 31.1% vs. 8.1%, $p < 0.001$), de la indicación de tratamiento combinado con macrólidos (17.3% vs. 19.2% vs. 10.8% vs. 1.4%, $p = 0.03$) y aumento del uso adecuado (37.5% vs. 46.9% vs. 69.9% vs. 66.6%, $p = 0.039$). El consumo de ATB en DDT (días de tratamiento) totales/1000 días paciente fue: 347.9 vs. 272.8 vs. 134.3 vs. 43.6 ($p < 0.001$). No hubo diferencias significativas en el pase a unidades de cuidados críticos ni en la mortalidad. La implementación del PROA-COVID fue una estrategia efectiva para reducir el uso de antibióticos y optimizar sus indicaciones sin impacto en la morbimortalidad.

Palabras clave: programas de optimización del uso de los antimicrobianos, antibióticos, COVID-19, SARS-CoV-2

Abstract *Antimicrobial stewardship program during the COVID-19 pandemic*

In spite of the low frequency of COVID-19 associated bacterial coinfections, the rate of empiric antibiotic use varies between 70% and 90%. The primary objective of this study was to evaluate the impact of an antimicrobial stewardship program (ASP) on COVID-19 patients. The study design was an interrupted time series, assessing prevalence of antibiotic use, adequacy of treatment and antimicrobial consumption in adult patients hospitalized with COVID before the COVID-ASP implementation in June 2020, and on three subsequent periods (P2 in August 2020, P3 in October 2020 and P4 in June 2021). One hundred and one patients were included. Moderate and severe disease was more frequent in P2, P3, and P4 periods ($p < 0.001$). After the implementation we observed a significant reduction on ATM use (61% vs. 41% vs. 31.1% vs. 8.1%, $p < 0.001$), and macrolid combination therapy (17.3% vs. 19.2% vs. 10.8% vs. 1.4%, $p = 0.03$), and an increase of adequate use (37.5% vs. 46.9% vs. 69.9% vs. 66.6%, $p = 0.039$). Antimicrobial consumption by period in days of therapy (DOT)/1000 patient-day was 347.9 vs. 272.8 vs. 134.29 vs. 43.6 ($p < 0.001$). We did not find any difference in intensive care unit transfer or mortality. COVID-ASP implementation was an effective strategy to reduce antimicrobial consumption and optimize antibiotic indications without affecting morbidity or mortality.

Key words: antimicrobial stewardship program, antibiotics, COVID-19, SARS-CoV-2

PUNTOS CLAVE

- La evidencia disponible hasta el momento muestra que las coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 son muy poco frecuentes, sin embargo, diferentes estudios evidencian que hasta cerca del 83% de los pacientes reciben antibióticos.
- La implementación de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos dirigido a pacientes con COVID-19 fue una estrategia efectiva para reducir el uso de antibióticos y optimizar sus indicaciones, lo que destaca la importancia de estas estrategias aplicadas en forma rápida y oportuna.

La emergencia del SARS-CoV-2 y la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en diciembre de 2019 ha sido un gran desafío para el sistema de salud. Desde el inicio, las decisiones sobre la atención de estos pacientes fueron tomadas con limitada experiencia clínica y evidencia científica. Una de estas decisiones fue el uso de antibióticos (ATB) en pacientes con COVID-19, donde la racionalidad para el mismo inicialmente estuvo basada en la experiencia previa de coinfecciones en pacientes con influenza^{1,2}, en los que se ha descrito hasta un 30% de coinfecciones bacterianas.

La evidencia disponible hasta el momento muestra que las coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 son muy poco frecuentes. Según un metaanálisis reciente que incluye más de 30 000 pacientes, la prevalencia de infección bacteriana en COVID-19 es aproximadamente 8.6%³. Sin embargo, hasta el 82.8% de los pacientes recibieron antibióticos³. Las mayores tasas absolutas de prescripción se registraron en el este y sureste de Asia (excluida China) con 87.5% y las tasas más bajas en Europa con un 63.1%³.

En coincidencia con este incremento del consumo de ATB, comenzó a describirse un aumento de las infecciones intrahospitalarias y una mayor incidencia de microorganismos multirresistentes (OMR)⁴⁻⁶. El uso inadecuado de antibióticos tiene consecuencias en el corto y largo plazo que incluyen toxicidades, infecciones por *Clostridioides difficile* y la emergencia y propagación de la resistencia antimicrobiana (RAM)^{7,8}.

Todo esto remarca la importancia de la aplicación y adecuación de los Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA)⁹⁻¹¹ en estos tiempos tan desafiantes.

El objetivo del estudio fue evaluar el impacto de la implementación de un PROA, dirigido a pacientes con COVID-19, sobre la prevalencia, el consumo y adecuación de la indicación de los antimicrobianos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y analítico de serie de tiempo interrumpida, en un hospital público de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años que ingresaron a las salas generales del hospital como casos confirmados de COVID-19 mediante reacción de cadena de polimerasa (PCR) de hisopados nasofaríngeos u orofaríngeos en su primera internación, luego del diagnóstico de COVID-19. Se excluyeron los que ingresaron a las salas generales de internación del hospital como casos confirmados de COVID-19 que presentaron otro foco infeccioso, por lo cual requirieron tratamiento antibiótico, los pacientes derivados desde otros centros o desde las unidades de terapia intensiva luego de un período mayor a 48 horas desde el diagnóstico, y los que ingresaron al hospital con otros diagnósticos y que durante la internación adquirieron COVID-19.

Se incluyeron 4 períodos de estudio de un mes de duración cada uno, separados en un período 1 (P1) en junio del 2020, correspondiente al mes previo a la implementación del PROA-COVID y en tres períodos posteriores a su implementación: período 2 (P2) en agosto 2020, período 3 (P3) en octubre 2020 y período 4 (P4) en junio de 2021. Los P1 y P2 coincidieron con la primera ola de COVID-19 en nuestro país y el P4 con la segunda ola.

La intervención consistió en la implementación y el desarrollo del PROA-COVID. En una primera intervención se generó una norma específica en la que se definió la indicación adecuada de ATB en función de los sugerido en guías nacionales e internacionales de tratamiento COVID-19 disponibles en ese momento^{12,13}, donde se indicó que el uso de ATB estuviera restringido a determinados criterios: i) pacientes con COVID-19 grave y ii) pacientes con COVID-19 moderado que tuvieran sospecha de infección bacteriana (laboratorio con leucocitosis o radiografía o tomografía de tórax con infiltrados focales). En el caso de utilizar ATB, las opciones sugeridas fueron: amoxicilina-clavulánico, ampicilina-sulbactam, ceftriaxona y levofloxacina. Se sugirió el tratamiento combinado con macrólidos para los casos de neumonías graves. La duración del tratamiento recomendada fue de 5 a 7 días. Esta norma fue presentada en un ateneo y luego difundida a todos los médicos tratantes. Luego de la difusión inicial de la norma se realizaron recorridas diarias de médicos especialistas en infectología, con auditorías prospectivas para determinar la adherencia a la misma, evaluar en cada caso las indicaciones de ATB y sugerir la suspensión de los mismos en los enfermos que no presentaban criterios para su indicación. En mayo de 2021, basándose en actualizaciones de las recomendaciones¹⁴, se realizó una segunda intervención donde se restringió la indicación de ATB exclusivamente a pacientes con COVID-19 que tuvieran sospecha de infección bacteriana (laboratorio con leucocitosis o radiografía o tomografía de tórax con infiltrados focales) y se retiró la ceftriaxona de las opciones antibióticas sugeridas.

Se evaluaron comorbilidades: diabetes, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, obesidad, e inmunosupresión activa, la duración de la internación, el requerimiento de pase a una unidad de cuidados críticos (UCC) y la mortalidad hospitalaria. Se clasificó la enfermedad como: a) leve: presencia de signos y síntomas de COVID-19 sin neumonía, b) moderada: presencia de neumonía con saturación de oxígeno (Sat.O₂) mayor o igual a 94% al aire ambiente y c) grave: frecuencia

respiratoria > 30 respiraciones/min; Sat.O₂ < 94%; cociente presión de oxígeno en sangre/fracción inspirada de oxígeno (PO₂/FIO₂) < 300 mmHg o infiltrados pulmonares > 50%¹⁵. Los hallazgos en la radiografía de tórax fueron definidos como: a) hallazgos consistentes con COVID-19 (infiltrados difusos bilaterales) y b) infiltrados focales. Se utilizaron como fuente de información las historias clínicas y los informes del servicio de imágenes.

También se evaluó el consumo de ATB medido en días de tratamiento (DDT) cada 1000 días paciente en cada período. Un día de tratamiento se contó como cualquier cantidad de antibiótico administrado en un día calendario y los días paciente fueron el número admitido en las salas de internación en el período evaluado. Solamente se incluyeron antibióticos en el cálculo del uso de antimicrobianos, con exclusión de antifúngicos y antivirales.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la prevalencia, el consumo y la adecuación de los antimicrobianos en los enfermos ingresados con COVID-19 antes y en los distintos períodos posteriores a la implementación del PROA-COVID. Los objetivos secundarios fueron describir las características de los pacientes, la gravedad de la presentación, la duración de la internación, la proporción de internaciones en UCC y la mortalidad global en los distintos períodos.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar la población de estudio. Para las variables continuas se utilizaron medidas de centralidad (media o mediana) y dispersión (desvío estándar o rango intercuartílico) adecuadas según la distribución de las variables. Para las variables categóricas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis estadístico bivariado se utilizó la prueba de chi-cuadrado, test exacto de Fisher, prueba T de Student o prueba de Mann Whitney, según correspondiera. Se elaboraron distintos modelos de regresión, con pase a UCC y mortalidad como variables de resultado y

período como variable regresora, ajustado por aquellas que mostraron diferencias en el análisis bivariado. Todas las pruebas se realizaron con un nivel de significación de 0.05 y en todos los casos se comprobaron los supuestos que sustentan los test. Se utilizó el software estadístico STATA 10.0. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Tornú. Resguardos éticos: la conducción de esta investigación se desarrolló acorde a los principios éticos de las normas regulatorias de la investigación en salud humana a nivel nacional e internacional, en concordancia con la Resolución del Ministerio de La Nación, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y todas sus enmiendas, y respetando las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. Asimismo, el estudio se ajustó a la ley 3301/09 del MSGCBA.

Resultados

Se incluyeron 301 pacientes con COVID-19 en los 4 períodos, 43.2% mujeres, edad media 54.2 (DE 18). Las características de los pacientes en cada período se describen en la Tabla 1.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en edad, sexo ni presencia de comorbilidades entre los períodos.

En cuanto a la presentación clínica de COVID-19 en el primer período predominaron las formas leves y moderadas, y las moderadas o graves en los períodos restantes ($p < 0.001$).

Luego de la implementación del PROA-COVID se evidenció una disminución significativa en la prevalencia de uso de ATB: 48 (64%) en el P1 vs. 32 (41%) en el P2 vs. 23 (31%) en el P3 y 6 (8.1%) en el P4 ($p < 0.001$)

TABLA 1.- Características generales de la población (n=301). Comparación entre los períodos

	P1 n = 75	P2 n = 78	P3 n = 74	P4 n = 74	p-valor
Sexo femenino, n (%)	37 (49.3)	36 (46.1)	28 (37.8)	29 (39.2)	0.427
Edad, promedio (DE)	50.9 (17,3)	55.1 (18.1)	58.4 (18.9)	52,4 (16.8)	0.056
Comorbilidades, n(%)					
Diabetes	14 (18.7)	15 (19.2)	17 (23)	9 (12.2)	0.329
Hipertensión arterial	18 (24)	20 (25.6)	24 (32.4)	16 (21.6)	0.476
EPOC	4 (5.3)	2 (2.6)	2 (2.7)	0 (0)	0.251
Asma	3 (4)	1 (1.3)	3 (4.1)	2 (2.7)	0.715
Obesidad	10 (13.3)	8 (10.3)	10 (13.5)	17 (23)	0.147
Enfermedad coronaria	0(0)	2 (2.6)	1 (1.4)	2 (2.7)	0.534
Inmunosupresión	3 (4)	2 (2.6)	4 (5.4)	1 (1.4)	0.307
Presentación al ingreso, n(%)					<0.001
Asintomática	4 (5.3)	3 (3.9)	0 (0)	0 (0)	
Leve	22 (29.3)	9 (11.5)	7 (9.5)	4 (5.4)	
Moderado	34 (45.3)	40 (51.3)	40 (54.1)	18 (24.3)	
Grave	15 (20)	26 (33.3)	27 (36.5)	52 (70.3)	

(Tabla 2). Se observó un aumento significativo del porcentaje de uso adecuado de antibióticos del P1 al P2, P3 y P4 (46.8% vs. 37.5% vs. 69.9% vs. 66.7%; $p = 0.034$). Las causas más frecuentes de tratamiento inadecuado fueron la indicación innecesaria y la duración prolongada en todos los períodos. La mediana de duración de tratamiento fue de 7 días, sin diferencias entre los períodos ($p = 0.635$).

Al ajustar por gravedad de la enfermedad no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de pase a UCC (OR 0.65, IC95% 0.24-1.96; $p = 0.417$) ni en la mortalidad (OR 0.73, IC95% 0.27-2.16, $p = 0.543$) entre los períodos (Tabla 3).

En los cuatro períodos se indicaron 109 tratamientos antibióticos (Tabla 4). Treinta y siete (34%) pacientes recibieron tratamiento combinado con macrólidos. El tratamiento combinado con macrólidos disminuyó significativamente en los P2, P3 y P4, (17.3% vs. 19.2% vs. 10.8% vs. 1.4%, $p = 0.003$).

Se evaluó el consumo de ATB en DDT en cada período (Fig.1). El consumo de ATB en DDT totales/1000 días paciente fue de: 347.9 vs. 272.8 vs. 134.29 vs. 43.6 ($p < 0.001$), observándose una disminución del consumo de betalactámicos + inhibidores de betalactamasas (BLI-BL), ceftriaxona y azitromicina.

TABLA 2.– Efecto del PROA-COVID en el uso de antibióticos y evolución ($n = 301$)

	P1 n = 75	P2 n = 78	P3 n = 74	P4 n = 74	p-valor
Uso de antibióticos, n(%)	48 (64)	32 (41)	23 (31.1)	6 (8.1)	< 0.001
Uso adecuado de antibióticos, n(%)	18 (37.5)	15(46.8)	16(69.9)	4 (66.7)	0.039
Tratamiento combinado con macrólidos, n(%)	13 (27.1)	15(46.9)	8 (10.8)	1 (1.4)	0.003
Uso de azitromicina, n(%)	12 (25)	1 (3.1)	1 (1.4)	0 (0)	< 0.001
Duración de tratamiento ATB, mediana (RIC)	7 (5-8)	7 (6-7)	7 (6-7)	7 (6-7)	0.635
Duración de la internación, mediana (RIC)	10 (7-12)	7 (6-11)	7 (7-10)	7 (6-10)	0.193
Pasa a UTI, n (%)	6 (8)	9 (11.7)	4 (5.4)	9 (12.2)	0.422
Mortalidad hospitalaria, n (%)	6 (8)	8 (10.7)	2 (2.7)	4 (5.4)	0.058

TABLA 3.– Asociación entre internación en UCC y mortalidad según período y gravedad de la enfermedad

Variable de resultado	OR	IC95%	p-valor
Mortalidad (n =301)	0.65	(0.24-1.96)	0.417
Pase a UCC ^b (n = 301)	0.73	(0.27-2.16)	0.543

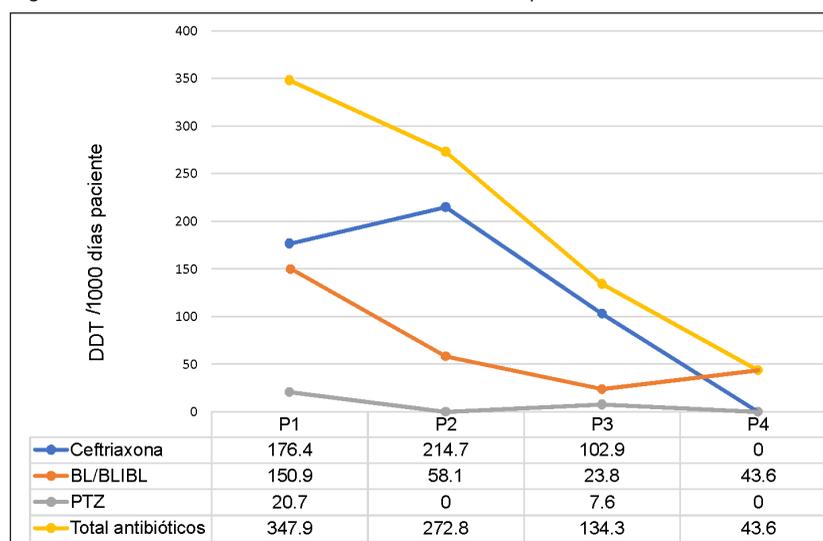
^bUnidades de cuidados críticos

TABLA 4.– Tratamientos antibióticos en todos los períodos ($n = 109$)

ATB	n (%)
Ceftriaxona	63 (57.8)
Betalactámico + IBL ^a	39 (35.8)
Levofloxacina	4 (3.7)
Piperacilina/tazobactam	3 (2.8)

^aInhibidor de beta lactamasas

Fig. 1.– Consumo de antibióticos en DDT/1000 días paciente



P1: período pre intervención (junio 2020), P2, P3 y P4: períodos post intervención del PROA-COVID (agosto 2020, octubre 2020 y junio 2021 respectivamente)

Discusión

La pandemia de COVID-19 representa un gran desafío para el sistema de salud y genera un nuevo escenario para los PROA, entre los cuales se encuentran la reasignación de recursos en la planificación de la pandemia, las dificultades generadas por el aislamiento social en las recorridas de sala, en la realización de auditorías prospectivas, actividades educativas y reuniones de los comités.

En nuestro trabajo, la prevalencia de uso de ATB previa a la implementación del PROA fue del 64%, muy cercana a las comunicadas³. Luego de la intervención, se observó una disminución del consumo global de ATB significativa y sostenida en el tiempo a pesar de la mayor gravedad de los pacientes en los períodos posteriores a la implementación del programa, llegando a una tasa de prescripción del 8.1%. Al ajustar por la gravedad de la presentación no se observaron cambios en la mortalidad ni en el porcentaje de pase a UCC luego de la implementación del programa, lo cual refuerza la utilidad de la aplicación del PROA, sin que esto impacte en forma desfavorable en el pronóstico de los pacientes.

En la actualidad, los datos sobre el rol de los PROA en la pandemia de COVID-19 son escasos. Una experiencia publicada recientemente¹⁶ muestra una reducción en la prevalencia del uso de ATB en pacientes internados con COVID-19 del 74.5% a 42% ($p < 0.001$) luego de la implementación de una guía de manejo para estos pacientes. Otro estudio describe una reducción significativa de la prevalencia de uso de ATB luego de que el PROA implementó alertas en registros electrónicos para facilitar la identificación de pacientes con COVID-19, que forma-

rían parte de las auditorías prospectivas¹⁷. Un estudio de intervención realizado en nuestro país, presentado en el ECCVID 2020 (ESCMID *Conference on Coronavirus Disease*), consistente en aplicar un PROA dirigido a disminuir el uso de ceftriaxona en pacientes con COVID-19, demostró una disminución significativa en su consumo luego de su implementación¹⁸.

Existen innumerables estudios que demuestran el impacto de los PROA previo a la pandemia. Un metaanálisis publicado en 2016¹⁹ que evaluó 145 estudios, demostró una reducción del riesgo relativo en la mortalidad al prescribir antimicrobianos empíricos dirigidos por guías de recomendaciones, sin mostrar aumento de la mortalidad con el pasaje endovenoso a vía oral, el desescalamiento o la restricción de determinados antimicrobianos. Otro estudio realizado en Argentina mostró que la implementación progresiva en todo el hospital de un PROA logró reducir significativamente el consumo de ATB y generó un ahorro de USD 913 236 en 3 años, además de disminuir la incidencia de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* del 19% al 0% ($p = 0.02$); *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de 47% a 30% ($p = 0.04$); *Proteus mirabilis* del 40% al 27% ($p = 0.05$); *Enterobacter cloacae* del 50% al 10% ($p = 0.03$)²⁰.

Como limitaciones de nuestro estudio debemos mencionar, en primer lugar, que los datos proceden de una única institución, lo que limita la validez externa de nuestros hallazgos. En segundo lugar, no podemos asegurar que los resultados obtenidos se deban exclusivamente a la implementación del PROA-COVID, y que no hayan sido influidos por otros factores, como la experiencia ganada por los equipos médicos luego de varios meses de evaluar

pacientes internados con COVID-19, y el conocimiento creciente sobre la baja prevalencia de coinfecciones bacterianas en los mismos. En tercer lugar, nuestro estudio no tuvo como objetivo evaluar la prevalencia de infecciones bacterianas secundarias ni de organismos multirresistentes, lo cual requiere un mayor seguimiento en el tiempo y podría ser objeto de otro estudio en el futuro cercano. Debido a que el seguimiento se realizó hasta el alta hospitalaria tampoco pudimos evaluar la evolución a largo plazo.

Como conclusión, la implementación del PROA-COVID fue una estrategia efectiva para reducir el uso de antibióticos y optimizar sus indicaciones, lo que destaca la importancia de estas estrategias aplicadas en forma rápida y oportuna. Mientras la pandemia de COVID-19 continúe es importante dirigir los esfuerzos a la optimización del uso de antimicrobianos para prevenir su empleo innecesario y el desarrollo de resistencia antimicrobiana.

Agradecimientos: Al Servicio de Clínica Médica y Servicio de Neumonología del Hospital General de Agudos Enrique Tornú por su colaboración en la recolección de datos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Joseph C, Togawa Y, Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Resp Viruses* 2013; 7:105–13.
- Zahariadis G, Gooley TA, Ryall P, et al. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: Variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays. *Can Respir J* 2006; 13: 17-22.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 520-31.
- Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, et al. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med* 2020; 9: 2744.
- Rossato L, Negrão FJ, Simionatto S. Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance? *Am J Infect Control* 2020; 48: 1129-30.
- Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care* 2020; 26: 433-41.
- Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75:1681-4.
- Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 808-10.
- Asociación Panamericana de Infectología. Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. 2016. En: https://www.apiinfectologia.org/sdm_downloads/manual-proa/; consultado septiembre 2021.
- OPS-OMS. Programas de Optimización de Antimicrobianos. En: <https://www.paho.org/es/noticias/17-11-2021-es-fundamental-implementacion-programas-optimizacion-antimicrobianos-proa>; consultado septiembre 2021.
- Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. En: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-programas-optimizacion-uso-antimicrobianos-proa--S0213005X11003259>; consultado septiembre 2021.
- COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. NICE guideline. En: <https://www.nice.org.uk/>; consultado septiembre 2020.
- Clinical management of COVID-19. En: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19/>; consultado septiembre 2020
- Banco de Recursos de Comunicación del Ministerio de Salud de la Nación | Uso de antibióticos en pacientes con diagnóstico de SARS-COV2. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/uso-de-antibioticos-en-pacientes-con-diagnostico-de-sars-cov2/>; consultado diciembre 2021.
- Management of COVID-19 | Coronavirus Disease COVID-19. En: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/>; consultado septiembre 2020
- Pettit NN, Nguyen CT, Lew AK, et al. Reducing the use of empiric antibiotic therapy in COVID-19 on hospital admission. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 516.
- Pierce J, Stevens MP. COVID-19 and antimicrobial stewardship: lessons learned, best practices, and future implications. *Int J Infect Dis* 2021; 113: 103-8.
- Favier P, Moncalero SA, Abusamra L, et al. Implementation of an antibiotic stewardship program targeting ceftriaxone use in COVID-19 patients: A fast response in the middle of the pandemic. ESCMID Conference on Coronavirus Disease. September 23-25, 2020 [abstract 314]. En: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/?q=Implementation+of+an+antibiotic+stewardship+program+targeting+ceftriaxone+use+in+COVID-19+patients%3A+a+fast+response+in+the+middle+of+the+pandemic.&iid=2173&L=0&x=0&y=0; consultado abril 2021.
- Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 847-56.
- 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.