



# ACTUALIZACIONES

## TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPIRICA EN PACIENTES CON COINFECCION BACTERIANA ASOCIADA A COVID 19

### EMPIRICAL ANTIMICROBIAL THERAPY IN PATIENTS WITH BACTERIAL CO-INFECTION ASSOCIATED WITH COVID 19

Dra. Guiselle Carol Cabrera Morales <sup>1</sup> Dr. Guillermo Urquiza Ayala <sup>2</sup>

#### RESUMEN

Las evidencias sobre coinfecciones bacterianas y fúngicas en pacientes con infección por coronavirus informan un porcentaje general elevado de las mismas, en cualquier momento durante la hospitalización. Al tratarse de pacientes que con frecuencia requieren hospitalización prolongada y asistencia respiratoria, los antibióticos innecesarios en el momento de la hospitalización pueden aumentar el riesgo individual de Neumonía adquirida en el Hospital posterior causada por bacterias resistentes y otros eventos adversos. Por lo tanto, el uso adecuado de antimicrobianos se asocia a mayor éxito en el manejo de estos pacientes, Se revisan en este artículo las evidencias disponibles acerca del tratamiento antimicrobiano adecuado en los pacientes con COVID 19, con coinfecciones bacterianas.

#### Palabras clave

Coinfección en COVID 19, resistencia bacteriana, Terapia empírica en COVID 19

#### SUMMARY

*Reviews of bacterial and fungal co-infections in patients with coronavirus infection report an overall high percentage of co-infections in COVID-19 patients at any time during hospitalization. As patients who often need prolonged hospitalization and respiratory support, unnecessary antibiotics at the time of hospitalization may increase the individual risk of subsequent hospital-acquired pneumonia caused by resistant bacteria and other adverse events. Therefore, the appropriate use of antimicrobials is associated with greater success in the management of these patients. This paper reviews the available evidence about the appropriate antimicrobial treatment in patients with COVID 19, with bacterial co-infections.*

#### Keywords

*COVID 19 coinfection, bacterial resistance, Empirical therapy in COVID 19*

#### INTRODUCCIÓN

En la actualidad, es fundamental el uso apropiado de los antibióticos existentes para garantizar la disponibilidad a largo plazo de un tratamiento eficaz para las infecciones bacterianas <sup>(1)</sup>. Si los

antibióticos se vuelven ineficaces, las enfermedades infecciosas establecidas y emergentes, que ya son una amenaza, pueden conducir a un aumento de la morbilidad y de la mortalidad prematura <sup>(2)</sup>. El mayor uso de antibióticos durante

1. Médico Internista CNS

2. Jefe de la Unidad de Medicina Interna, Hospital de Clínicas.

los últimos 50 años ha ejercido una presión selectiva sobre las bacterias susceptibles y puede haber favorecido la supervivencia de cepas resistentes<sup>(3)</sup>, algunas de las cuales son resistentes a más de un antibiótico. Si se puede reducir el uso excesivo de antibióticos, la expectativa es que las bacterias resistentes puedan ser reemplazadas por bacterias susceptibles porque las bacterias resistentes pueden ser menos “aptas” que las bacterias susceptibles<sup>(4,9)</sup>. La evaluación de la evidencia sobre el riesgo de infecciones bacterianas, mostro que la coinfección bacteriana al ingreso se informó en el 3.5% de los pacientes con COVID-19, mientras que las infecciones bacterianas secundarias durante la hospitalización ocurrieron hasta en el 15%<sup>(5)</sup>. Una revisión sistemática sobre coinfecciones bacterianas y fúngicas en coronavirus informó de manera similar un porcentaje general del 8% de coinfecciones en pacientes con COVID-19 en cualquier momento durante la hospitalización<sup>(6)</sup>. Es conocido que los pacientes con COVID-19 con frecuencia necesitan hospitalización prolongada y asistencia respiratoria, los antibióticos innecesarios en el momento de la hospitalización pueden aumentar el riesgo individual de neumonía adquirida en el hospital (HAP) posterior causada por bacterias resistentes y otros eventos adversos<sup>(7, 8)</sup>. El surgimiento de resistencia antimicrobiana anualmente causa aproximadamente 700.000 muertes en el mundo, cifra que podría aumentar a 10.000.000 en el año 2050 si no se revisan las acciones en el manejo de la terapia antimicrobiana<sup>(10)</sup>.

### ¿CUÁL ES EL ENFOQUE ÓPTIMO PARA DIAGNOSTICAR O REFUTAR LA NEUMONÍA BACTERIANA EN PACIENTES CON PROBABILIDAD ALTA O PROBADA DE COVID-19?

Existen dos definiciones:

- **COINFECCIÓN:** criterios de neumonía bacteriana añadida en un paciente con covid-19 dentro

las 48-72 horas desde el ingreso al hospital.

- **INFECCIÓN SECUNDARIA:** Casos de neumonía bacteriana después de 48-72 del ingreso al hospital, por COVID -19

### CRITERIOS CLÍNICOS

**SUGERENTES** (No específicos):

- Tos con expectoración mucopurulenta o características sugerentes de otra etiología
- Estertores (soplo tubárico, egofonía)
- Aparición de fiebre a las 48 horas (en el contexto de infección secundaria)
- SDRA severo a las 48 horas (en el contexto de infección secundaria)
- Choque séptico (PAM menor a 65mmHg)

Ningún síntoma individual o agrupación de síntomas es adecuado para el diagnóstico sin imágenes de tórax. Por ejemplo, el valor predictivo positivo de la combinación de fiebre, taquicardia, estertores e hipoxia entre los pacientes con problemas respiratorios que acudieron a la atención primaria fue <60% cuando se utilizó la radiografía de tórax como estándar de referencia<sup>(11)</sup>.

### CRITERIOS LABORATORIALES

- Procalcitonina mayor a 0,25 ng/mL<sup>(12)</sup>
- Leucocitosis mayor a 15.000 x mm<sup>3</sup> con desvío a izquierda o leucopenia menor a 4000 x mm<sup>3</sup><sup>(13,14)</sup>
- El ensayo de antígeno de *S. pneumoniae* en orina tiene una sensibilidad > 70 por ciento y una especificidad de aproximadamente 98 por ciento.

### CRITERIOS IMAGENOLÓGICOS:

- Nueva consolidación o infiltrado en cualquier estudio de imagen<sup>(16)</sup>
- Derrame pleural para neumónico<sup>(15)</sup>
- Imagen sugerente de neumonía necrotizante<sup>(17)</sup>
- Absceso<sup>(18)</sup>

**PROBABILIDAD DIAGNOSTICA PARA INICIO DE ANTIBIOTICOS:**

**1 criterio clínico + 1 criterio laboratorial y/o imagenológico o estado de choque**

**¿COMO SELECCIONAR LA TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA?**

Sin sospecha de MRSA o Pseudomonas:

- Terapia combinada con ceftriaxona (1 a 2 g IV al día), cefotaxima (1 a 2 g IV cada 8 horas), o ampicilina-sulbactam (3 g IV cada 6 horas)
- Añadido a un macrólido: azitromicina (500 mg IV o por vía oral al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día).
- La doxiciclina (100 mg por vía oral o IV dos veces al día) se puede usar como alternativa a un macrólido.
- La monoterapia con levofloxacina [750 mg IV o por vía oral al día] o moxifloxacino [400 mg IV o por vía oral al día] es una alternativa para los pacientes que no pueden recibir un betalactámico más un macrólido o en los que se han identificado resistencias a ceftriaxona. <sup>(23)</sup>

Con sospecha de Pseudomonas (considerar pacientes con anomalías pulmonares estructurales):

- Piperacilina-tazobactam (4,5 g cada 6 horas)
- Imipenem (500 mg cada 6 horas)
- Meropenem (1 g cada 8 horas)
- Cefepime (2 g cada 8 horas) o Ceftazidima (2 g cada 8 horas; MÁS ciprofloxacina (400 mg cada 8 horas) o levofloxacina (750 mg al día) <sup>(23)</sup>

Con sospecha de MRSA

- Vancomicina (1g IV cada 12 horas)
- Linezolid (600 mg IV cada 12 horas).
- Clindamicina (600 mg IV o por vía oral tres veces al día) puede usarse como una alternativa a la vancomicina o linezolid si se sabe que el aislado es susceptible. <sup>(23)</sup>

Las pautas de la IDSA / ATS incluyen imipenem y meropenem como

opciones, pero estos agentes se deben reservar para pacientes con una alta probabilidad de infección por un bacilo gramnegativo productor de BLEE. <sup>(23)</sup>

Por otro lado, y considerando los factores de riesgo de gram negativos MDR y MRSA como se detalla a continuación, se pueden cambiar las asociaciones antibióticas, considerando que el paciente debe recibir dos agentes con actividad contra *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos y un agente con actividad contra MRSA:

**ESCENARIO CLINICO 1:**

PACIENTE CON MDR PSEUDOMONAS + MRSA (TRATAMIENTO TRIASOCIADO):

UNO de los siguientes:

- Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV cada seis horas
- Cefepime 2 g IV cada ocho horas
- Ceftazidima 2 g IV cada ocho horas
- Imipenem 500 mg IV cada seis horas
- Meropenem 1 g IV cada ocho horas
- Aztreonam 2 g IV cada ocho horas: usamos aztreonam con poca frecuencia ya que las tasas de resistencia entre los bacilos gramnegativos suelen ser más altas que las de las otras opciones de betalactámicos

MÁS uno de los siguientes:

Un aminoglucósido: la dosificación una vez al día solo es apropiada para pacientes con función renal normal; y la dosis debe ajustarse según sea necesario

- Amikacina 15 a 20 mg / kg IV al día
- Gentamicina 5 a 7 mg / kg IV al día
- Tobramicina 5 a 7 mg / kg IV al día

Debido a que los aminoglucósidos tienen poca penetración pulmonar,

mayor riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad y tasas de respuesta clínica más bajas en comparación con otras clases de antibióticos, los aminoglucósidos no se recomiendan como monoterapia para infecciones por gramnegativos. Si se usan como parte de una terapia combinada y en función de los cultivos

Se prefiere una fluoroquinolona antipseudomonas:

- Ciprofloxacina (400 mg IV cada ocho horas)
- Levofloxacina (750 mg IV al día) si es probable que haya *Legionella*.
- Aztreonam 2 g IV cada ocho horas: aunque generalmente se evita el uso de dos betalactámicos, en ausencia de otras opciones, es aceptable.

#### MÁS uno de los siguientes:

- Linezolid 600 mg IV cada 12 horas
- Vancomicina 1g IV cada 12 horas

La combinación de vancomicina y piperacilina-tazobactam se ha asociado con insuficiencia renal aguda, por lo que se debe modificar dicha asociación en función de los otros antibióticos sugeridos(25).

#### ESCENARIO CLINICO 2:

MDR solamente: (TRATAMIENTO BIASOCIADO) UNO de los siguientes:

- Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV cada seis horas
- Cefepime 2 g IV cada ocho horas
- Ceftazidima 2 g IV cada ocho horas
- Imipenem 500 mg IV cada seis horas
- Meropenem 1 g IV cada ocho horas
- Aztreonam 2 g IV cada ocho horas

#### MÁS uno de los siguientes:

- Amikacina 15 a 20 mg / kg IV al día
- Gentamicina 5 a 7 mg / kg IV al día
- Tobramicina 5 a 7 mg / kg IV al día
- ciprofloxacina (400 mg IV cada ocho horas)

- levofloxacina (750 mg IV al día) si es probable que haya *Legionella*.

- Aztreonam 2 g IV cada ocho horas

Tratamiento ajustado bajo los mismos conceptos mencionados antes.

#### ESCENARIO CLINICO 3:

Solo factores de riesgo de MRSA (TRATAMIENTO BIASOCIADO):

UNO de los siguientes:

- Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV cada seis horas
- Cefepime 2 g IV cada ocho horas
- Ceftazidima 2 g IV cada ocho horas
- Levofloxacina 750 mg IV al día.
- Ciprofloxacina 400 mg IV cada ocho horas.
- Aztreonam 2 g IV cada ocho horas

#### MÁS uno de los siguientes:

- Linezolid 600 mg IV cada 12 horas
- Vancomicina 1g IV cada 12 horas

#### BACILOS GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS:

Estas bacterias son generalmente encontradas en neumonía asociada al ventilador; el tratamiento óptimo de la infección por microorganismos productores de carbapenemasas es incierto y las opciones son limitadas. El manejo de pacientes con infecciones debidas a microorganismos productores de carbapenemasas debe realizarse únicamente con antibiograma.

El nuevo agente ceftazidima-avibactam es activo contra muchas cepas productoras de carbapenemasas. Frecuentemente se administran regímenes de combinación, que a menudo incluyen una polimixina ( colistina o polimixina B); uno de estos agentes debe administrarse por vía intravenosa junto con colistina inhalada.

(24)

## **DURACION DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO:**

En los pacientes que están mejorando clínicamente y que no tienen un patógeno identificado, se puede suspender el tratamiento empírico si no hay desarrollo bacteriano en el cultivo a partir de una muestra de esputo de alta calidad dentro de 48 a 72 horas<sup>22</sup>. Los pacientes que no han mejorado dentro de las 72 horas posteriores al inicio de los antibióticos empíricos deben ser evaluados para detectar complicaciones, otros sitios de infección y diagnósticos alternativos.<sup>(22)</sup>

Si el diagnóstico de neumonía parece seguro, no hay evidencia de una complicación piógena que requiera drenaje (p. Ej., Empiema, absceso pulmonar) y el paciente tiene factores de riesgo de patógenos resistentes a los medicamentos (p. Ej., Hospitalización prolongada, exposición reciente a múltiples antibióticos), deben obtenerse cultivos pulmonares de diagnóstico adicionales y el régimen empírico puede ampliarse para incluir organismos resistentes adicionales.

En general la terapia antibiótica debe tener una duración de 7 días; con las siguientes excepciones: pacientes con enfermedad grave, bacteriemia, infección metastásica, respuesta lenta al tratamiento, inmunodepresión y complicaciones piógenas como empiema o absceso pulmonar. En estos pacientes, el control laboratorial negativo o en disminución de la procalcitonina puede orientar el tiempo de la administración.<sup>(2)</sup>

## **TRANSICIÓN A ANTIBIÓTICOS ORALES:**

Considerar: si están hemodinámicamente estables, mejoran clínicamente y pueden tolerar los medicamentos orales. Si se ha identificado un patógeno, la elección del antibiótico para la terapia oral debe basarse en el patrón de susceptibilidad del organismo. Si no se ha identificado un patógeno, el antibiótico oral seleccionado debe ser el mismo o pertenecer a la misma clase de fármaco

que el agente intravenoso y debe tener una buena penetración pulmonar.

## **TOMA DE DECISIONES PARA DEFINIR EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO:**

Para ambos casos, si los pacientes han recibido antibióticos recientemente, la terapia empírica generalmente debe ser con un fármaco de una clase diferente, ya que el tratamiento anterior puede haber seleccionado patógenos resistentes a la clase inicial.

Reevaluar el estado de un paciente 48 a 72 horas después del inicio de la terapia con la consideración de suspender los antibióticos o reducir el régimen (disminución de la terapia) basándose en los resultados de cultivo apropiados puede reducir la presión selectiva para la resistencia a los antimicrobianos

La procalcitonina tiene un buen valor discriminatorio para distinguir entre infecciones virales y bacterianas, y puede ser guía de inicio, o suspensión de terapia antibiótica. En tal sentido, si la procalcitonina está disminuyendo, pero aún  $\geq 0,25$  ng / ml, generalmente continuamos la terapia con antibióticos, en el contrario y en correlación clínica se la suspende incluso al 5to día de tratamiento antibiótico.

## **MENSAJES IMPORTANTES:**

- El antecedente de terapia antibiótica previa hospitalización no es criterio diagnóstico de infección bacteriana con mala respuesta al tratamiento.
- El cultivo de esputo con germen identificado es mandatorio de la terapia antimicrobiana en base al antibiograma.
- La tinción y cultivo de gram en esputo puede ser orientativo en la decisión de terapia antimicrobiana empírica y se la debe solicitar en el servicio de emergencias.
- Evidentemente la terapia empírica cambia cuando se tiene asociada otra infección identificada o sospechada.
- Se debe incluir en el expediente

clínico la sospecha diagnóstica que justifique el uso del antibiótico seleccionado, en función del cumplimiento de las normas del manejo del mismo.

- No confundir los factores de riesgo asociados a MDR y MRSA con el curso natural de la enfermedad por COVID 19 sin tener un respaldo diagnóstico de infección bacteriana añadida.

## CONCLUSIONES

Conocemos que el uso indiscriminado de antibióticos trae consecuencias de resistencias futuras, incrementando las cepas microbianas MDR, XDR y PDR que colonizan otros tejidos y que pueden convertirse en un problema comunitario

en contrariedad a los que anteriormente era solo intrahospitalario; Por otro lado, aumenta el riesgo de neumonías intrahospitalarias considerando la larga estancia de hospitalización y predispone al aumento de la morbimortalidad por *Clostridium difficile*; volviendo el problema epidemiológicamente preocupante, y así mismo teniendo el concepto erróneo que el curso natural de la infección por COVID es principalmente bacteriano, cuando la evidencia muestra exactamente lo contrario. La conclusión final nos sugiere que los hospitales deben contar con regularidad con antibiogramas locales, idealmente específicos para sus diferentes unidades y adecuar el tratamiento a la epidemiología local.

## REFERENCIAS

1. Albrich, W.C., Monnett, D.L., & Harbarth, S., Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerging Infectious Diseases*, 2004. 10(3): p. 514–517.
2. Alos, J.I., Serrano, M.G., Gomez-Garcés, J.L., & Perianes, J., Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clinical Microbiology and Infection*, 2005. 11(3): p. 199–203.
3. Arason, V.A., Gunnlaugsson, A., Sigurdsson, J.A., Erlendsdottir, H., Gudmundsson, S., & Kristinsson, K.G., Clonal spread of resistant pneumococci despite diminished antimicrobial use. *Microbial Drug Resistance*, 2002. 8(3): p. 187–192.
4. Arason, V.A., Sigurdsson, J.A., Erlendsdottir, H., Gudmundsson, S., & Kristinsson, K.G., The role of antimicrobial use in the epidemiology of resistant pneumococci: A 10-year follow up. *Microbial Drug Resistance*, 2006. 12(3): p. 169–176.
5. Elske Sieswerda, Mark G.J. de Boer et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 e an evidence based guideline. *Clinical Microbiology and Infection* 27 (2021) 61e66.
6. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis : Off Publ Inf Dis Soci Am* 2020.
7. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin Infect Dis : Off Publ Inf Dis Soci Am* 2016;63:e61e111.
8. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis : Off Publ Inf Dis Soci Am* 2011;53:42e8.
9. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:13.
10. COVID 19: Uso y abuso de antibióticos-MEDSCAPE-05.10.2020
11. Moore M, Stuart B, Little P et al. Predictors of pneumonia in lower respiratory tract infections: prospective cohort study of 3C cough complications. *Eur Respir J* 2017; fifty.
12. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Administration (PCT): International Expert Consensus on Optimized Clinical Use. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57: 1308.
13. Chalmers JD, Taylor JK, Mandal P et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society minor criteria for admission to the intensive care unit in patients with community-acquired pneumonia without major criteria or contraindications for the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 503.

14. *Salih W, Schembri S, Chalmers JD. Simplification of IDSA / ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. Eur Respir J 2014; 43: 842.*
15. *Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. Am J Med 1980; 69:507.*
16. *Ort S, Ryan JL, Barden G, D'Esopo N. Pneumococcal pneumonia in hospitalized patients. Clinical and radiological presentations. JAMA 1983; 249:214.*
17. *Pande A, Nasir S, Rueda AM, et al. The incidence of necrotizing changes in adults with pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2012; 54:10.*
18. *Yangco BG, Deresinski SC. Necrotizing or cavitating pneumonia due to Streptococcus Pneumoniae: report of four cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1980; 59:449.*
19. *Alhazzani, W., Evans, L., Alshamsi, F., y cols., 2021. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU. Critical Care Medicine, Publish Ahead of Print.*
20. *Jorwal, D., 2020. Mortality among COVID-19 Patients- A Retrospective Study. Journal of Medical Science And clinical Research, 08(12).*
21. *Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Manejo de adultos con neumonía adquirida en el hospital y asociada al respirador: guías de práctica clínica de 2016 de la Infectious Diseases Society of America y la American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016; 63: e61.*
22. *De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al. Desescalada de antimicrobianos en el paciente crítico y evaluación de la curación clínica: el estudio DIANA. Intensive Care Med 2020; 46: 1404.*
23. *Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Manejo de adultos con neumonía adquirida en el hospital y asociada al respirador: guías de práctica clínica de 2016 de la Infectious Diseases Society of America y la American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016; 63: e61.*
24. *Michael Klompas, MD, MPH; Thomas M File, Jr, MD; Sheila Bond, MD (2020). treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults. En S. Lee (Ed.), UpToDate. Recuperado el 06.02.21 de [uptodate.com/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults](https://uptodate.com/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults)*