



CONSIDERACIONES PARA EL USO RESPONSABLE DE ANTIBIÓTICOS EN COVID-19

COMISIÓN DE USO
ADECUADO DE RECURSOS

13 de octubre 2020



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA



Autores:

Di Líbero, Eugenia; Ezcurra, Cecilia; Mozún Tamborenea, Fernando; Rodríguez, Claudia; Clara, Liliana y la Comisión de Uso Adecuado de Recursos de la Sociedad Argentina de Infectología.

INTRODUCCION

La infección por SARS-CoV-2 nos enfrenta con múltiples desafíos. Uno de ellos es indudablemente el discernimiento del uso adecuado de los recursos, entre los cuales los antibióticos (ATB) son tal vez uno de los más valiosos. La inadecuada prescripción de ATB podría asociarse a un aumento en las tasas de resistencia antimicrobiana, por lo que se debe extremar la prudencia y la responsabilidad en su uso.

La comisión de Uso Adecuado de Recursos de la Sociedad Argentina de Infectología se propone difundir pautas a fin de optimizar el uso de ATB en el contexto de la pandemia de COVID-19.

CARACTERÍSTICAS DE LA NEUMONÍA POR SARS-CoV2

Dada la situación epidemiológica actual, creemos que la distinción entre una infección respiratoria baja por SARS-CoV2 u otras etiologías puede ser estimada con considerable certeza sumando la presentación clínica, estudios basales de laboratorio e imágenes complementarias con radiografía de tórax frente y perfil y/o TAC simple de tórax. Es destacable que ante todo paciente ambulatorio cursando una probable infección por SARS-CoV2 se debe categorizar al mismo con un score de severidad para NAC, sumado a la oximetría de pulso.

Laboratorio en COVID 19:

- Solicitar mínimamente hemograma.
 - Característicamente no se observa leucocitosis.
 - Frecuentemente con tendencia a la leucopenia e inclusive linfopenia, y plaquetopenia.



- Sumar: urea, creatinina, EAB arterial, hepatograma, glucemia, ionograma, coagulograma, LDH y VSG.
- Confirmar el estatus serológico de VIH.
- Otros parámetros (según disponibilidad): PCR, Dímero D, ferritina, troponina, CPK, IL6
- Los parámetros inflamatorios suelen estar elevados vinculándose a la severidad de la enfermedad.

Imágenes en COVID 19:

- Solicitar siempre el par radiológico pues una de las características de las lesiones vinculadas a SARS-CoV2 es su localización periférica/subpleural y por tanto sin la vista lateral, este hallazgo puede ser pasado por alto.
- Las localizaciones en segmento posteriores y basales son un hallazgo frecuente.
- Ante la "disociación clínico-radiológica": solicitar TAC de tórax sin contraste. Suele evidenciar lesiones que no son detectadas clínicamente o mediante radiografías de tórax y tampoco es infrecuente detectar mayor compromiso que el evidenciado por RX.

Se han elaborado scores de clasificación radiológica para aproximar a la etiología SARS-CoV2 en este contexto (datos mayormente obtenidos de pacientes hospitalizados y con marcada severidad clínica) por lo que solo destacamos los extremos más ostensibles que sugieren o desestiman esta etiología.

Hallazgos radiológicos sugestivos de COVID-19:

- Radio-opacidad focal de mayor o menor intensidad.
- Aumento difuso de la opacidad, no bien delimitado
- Patrón intersticial focal o difuso (imágenes laminares, engrosamiento peribronquial)
- Patrón mixto (alvéolo-intersticial)
- En TAC el patrón en vidrios esmerilado y en empedrado son muy frecuentes.

(Nota: las lesiones pueden ser únicas o múltiples, uni o bilaterales y el compromiso de los distintos campos pulmonares, en suma, se correlacionan con mayor gravedad del cuadro.)



Hallazgos NO sugestivos de COVID-19:

- Consolidación focal única con/sin broncograma aéreo.
(Nota: se puede observar consolidación en COVID-19 durante su evolución, mayormente en cuadros graves.)
- Presencia de adenopatías mediastinales.
- Presencia de derrame pleural (periférico o en cisuras)
- Nódulos con márgenes bien definidos y de mayor densidad que las lesiones anteriormente mencionadas para COVID-19 (menos definidos).

Queremos destacar que la presentación clínica y la epidemiología sumada a las características del huésped son cruciales para definir la causa del cuadro y el tratamiento consecuente.

EVIDENCIAS DE CO-INFECCIÓN BACTERIANA

Aproximadamente un 70-80% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 reciben antimicrobianos¹.

Rawson y col² recolectaron los reportes de coinfecciones bacterianas y fúngicas en pacientes diagnosticados de infecciones por distintos coronavirus (SARS-1, MERS, SARS-CoV2), incluyeron literatura inglesa, china e italiana.

De los 18 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, 9/18 (50%) fueron de COVID-19, 5/18 (28%) de SARS-1, 3/18 (17%) de otros, 1/18 (6%) de MERS. Entre los reportes en COVID-19, 72% recibieron ATB, pero hubo 62/806 (8%) casos de coinfección, totalizando las diferentes muestras microbiológicas obtenidas. La mayoría fallaron en reportar lugar del inicio de la infección (comunidad versus asociado al cuidado de la salud), foco infeccioso, muestras obtenidas, exposición previa y severidad del cuadro. El hecho de que sólo incluyeran estudios con coinfección reportada puede relacionarse con cierto grado de sobreestimación en las cifras de coinfección.

Por su parte, Townsend y col³, en un estudio observacional retrospectivo llevado adelante en una institución donde se contaba con la asistencia del equipo de *Antimicrobial Stewardship* (AMS) dos veces por semana, se propusieron evaluar la frecuencia de antibioticoterapia empírica en



pacientes COVID-19, evaluar la frecuencia y metodología de muestreo microbiológico, evaluar la frecuencia de coinfección respiratoria bacteriana y evaluar los factores asociados con la terapia antimicrobiana en ausencia de un equipo proactivo de AMS, ya que había sido reasignado a otras tareas concernientes a la pandemia. Se registraron la severidad, las características clínicas, ATB prescripto, cultivos realizados, vía de administración, duración del tratamiento. Se incluyeron 117 pacientes: a 95/117 (81%) se le prescribieron ATB dentro de las 24 h del diagnóstico de COVID-19; 84 de ellos (72%) fueron tratados por sospecha infección respiratoria baja (IRB); 79 de ellos (el 94%) fueron cultivados y se obtuvo cultivo positivo jerarquizable sólo en 7 pacientes, resultando una frecuencia global de coinfección en IRB del 6% (7/117). Respecto de las muestras tomadas, al 88% se le realizó hemocultivos (HC), se tomó muestra de esputo en el 40% y de orina para test de antígeno urinario en el 32%. La terapia secuencial pudo observarse sólo en el 34% de los casos, y la duración de la terapia por vía IV fue de 5 días, con una duración media de tratamiento de 7 días en total. Los ATB utilizados eran en su gran mayoría, de amplio espectro.

Por último, Hughes y col⁴, en otro estudio observacional retrospectivo que incluyó todos los pacientes con PCR para SARS-CoV2 positiva, controlado con grupo positivo para influenza contemporáneo; observaron que, sobre un total de 836 pacientes incluidos, el 3.2% tuvieron aislamiento bacteriano confirmado tempranamente (0-5^º día desde la admisión), que a lo largo de la internación creció a 6.1% (51/ 836). Lo interesante es que categorizaron esos aislamientos como significativos respecto de su responsabilidad en la generación del cuadro. De este modo, sobre 643 pacientes, se catalogaron como "verdaderos" a 21 patógenos clínicos aislados en HC (3,2%), y sólo 2 identificados como agentes relacionados a infección respiratoria. Respecto de las muestras respiratorias, 39/112 (34.8%) fueron positivas, también con pocos agentes causales "verdaderos" identificados. No hubo diferencias significativas con la cohorte influenza. De los antígenos urinarios tomados, ninguno fue positivo.

No se identificaron ensayos clínicos que evaluaran la eficacia del tratamiento ATB como intervención terapéutica sobre la evolución de la COVID-19, excepto ensayos sin resultado positivo y un protocolo⁷ para la combinación Azitromicina+Hidroxiclороquina^{5,6}



RECOMENDACIONES⁸

1. Promover la toma de muestras respiratorias solo en pacientes con sospecha de infección bacteriana o coinfección.
2. Utilizar medidas estrictas de bioseguridad y buena técnica de toma de muestra microbiológica (no aspirado cuantitativo) para la toma de muestra.
3. Se desaconseja el uso de oseltamivir en forma rutinaria debido a que no hay reportes de circulación comunitaria de influenza.
4. No utilizar ATB en pacientes que presentan características clínicas, de laboratorio y radiológicas compatibles con COVID 19.
5. Suspender ATB o tomar conducta expectante respecto de su inicio cuando se tenga confirmación de la etiología de COVID 19, en vista de la baja probabilidad de coinfección.
6. Considerar iniciar ATB solamente en pacientes donde la infección bacteriana concomitante es fuertemente sospechada y/o el cuadro reviste gravedad: Ej: consolidación focal única con/sin broncograma aéreo, con/sin derrame pleural (periférico o en cisturas) + 1 se los siguientes: cuadro de sepsis/ sumatoria de comorbilidades/ inmunocompromiso.
7. La reaparición de fiebre, sobre todo en pacientes en servicios de cuidados críticos, se asocia a sobreinfección relacionada a los cuidados de la salud. Esto es más tardío en la evolución y la incidencia reportada también es baja. Ante sospecha de neumonía asociada a respirador, solicitar muestra y tratar con antibióticos de acuerdo con la epidemiología local.
8. Implementar tratamientos acortados y terapia secuencial (rotación a la vía oral).
9. Desescalar cuando aplique.



BIBLIOGRAFÍA

1. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bulletin of the World Health Organization* 2020;98:442-442A
2. Timothy M Rawson, et al. Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa530.
3. Liam Townsend, et al. Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *JAC Antimicrob Resist.* 2020 Sep;2(3):dlaa071.
4. S. Hughes, et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>
5. Alexandre B. Cavalcanti, et al., for the Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;NEJMoa2019014. doi: 10.1056/NEJMoa2019014.
6. Remo H M Furtado, et al. COALITION COVID-19 Brazil II Investigators. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet.* 2020 Sep 4;S0140-6736(20)31862-6.
7. Timothy S C Hinks et al. A multi-centre open-label two-arm randomised superiority clinical trial of azithromycin versus usual care in ambulatory COVID-19: study protocol for the ATOMIC2 trial. *Trials.* 2020 Aug 17;21(1):718.
8. World Health Organization. (2020) . Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization.