

RESEÑA

Rotación de antibióticos: una estrategia para paliar la resistencia

Estrella Alvarez Varela.

Dirección de Diagnóstico Microbiológico, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Código Postal, 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 17 de septiembre de 2004. Aceptado: 30 de octubre de 2004.

Palabras clave: antibióticos, resistencia, terapia rotacional, rotación cíclica.
Key words: antibiotics, resistance, rotational therapy, cycled antibiotics.

RESUMEN. Se presentan los resultados de la revisión de temas como la resistencia bacteriana y la rotación cíclica de antibióticos, teniendo en cuenta los niveles alcanzados por la resistencia y la necesidad de buscar estrategias para disminuir sus consecuencias. Uno de los principales problemas que afectan a la población en cuanto a salud pública es la resistencia a los agentes antimicrobianos causada en gran medida por el incremento que se ha apreciado durante los últimos 50 años en su uso, así como una propagación de forma alarmante de las bacterias resistentes a ellos. La rotación cíclica de antibióticos (RCA) es una estrategia que consiste en la suspensión del uso de un tipo o clase de agente antimicrobiano durante un período y su sustitución por otro, para ser reintroducido posteriormente. Con esta alternancia se persigue reducir la presión selectiva que ejerce el agente antimicrobiano suprimido y hacer mínima la aparición de resistencia hacia los rotados. A nivel internacional se han realizado múltiples estudios en los que se han puesto en práctica políticas de rotación, pero se aprecia la necesidad de normalizar un conjunto de aspectos entre los que se encuentra la duración de los estudios, las variables a analizar, la selección de los antibióticos a rotar y la duración de los ciclos de rotación. Una vez logrado este objetivo, se podrán generalizar los resultados de estos estudios. Se sugiere un esquema de rotación de antibióticos para el Sistema DIRAMIC 10 que tiene en cuenta el nivel de uso en farmacia y lo incorpora al resultado del antibiograma que reporta el Sistema.

ABSTRACT. The review results of two important topics, antibiotic resistance and antibiotics rotation are presented, considering the levels reached by the resistance and the necessity of searching for strategies in order to decrease their consequences. One of the principal problems that affect the population as to public health is the resistance to antibiotics. This is due to the overuse of antibiotics during the last 50 years, as well as the alarm propagation of the antibiotic resistant bacteria. The cycling rotation of antibiotics is a strategy which consists of the suspension of the use of a type or class of antimicrobial agent during a predefined time period switched to another and reintroduced at a later time. This strategy attempts to reduce the selective pressure of the suppressed antibiotic and to decrease the emergency of resistance toward the cycled antibiotics. Multiple studies have been carried out at international level, in which antibiotic rotation policies have been made, but it is necessary to standardize a series of aspects such as, the lasting time of studies, variables to analyze, the choice of antibiotics to recycle, etcetera. When this aim is achieved, the results of these studies would be generalized. A scheme of antibiotic rotation for the DIRAMIC 10 system is suggested taking into account the level of use in pharmacy and incorporates it to the result of the antibiogram system report.

INTRODUCCION

Los niveles alarmantes que ha alcanzado la resistencia a los antibióticos actualmente ha venido acompañado del aumento del uso desde la década de los años veinte del siglo veinte, y su principal causa es la destrucción del agente antimicrobiano por la bacteria responsable de la infección.¹ Para contrarrestar los efectos de la resistencia constantemente salen al mercado nuevas drogas. Pero las bacterias han sido capaces de desarrollar defensas más efectivas contra las más nuevas y poderosas. La resistencia bacteriana es un fenómeno que afecta a microorganismos tanto de la comunidad como del ambiente intrahospitalario, aunque por sus repercusiones en multiresistencia llama más la atención a nivel del hospital.

Tomando en consideración esta seria problemática de la resistencia, existe la necesidad de instaurar políticas eficaces para preservar la utilidad de estas valiosas armas, que son los antibióticos, contra los agentes infecciosos y disminuir los costos del tratamiento.

Entre las estrategias que se promueven a nivel internacional tanto por los centros de Salud como por los organismos rectores internacionales, para contrarrestar los efectos negativos de la resistencia provocada, entre otros, por el uso y abuso de los agentes antimicrobianos, se encuentra la rotación cíclica de antibióticos. La rotación consiste en dejar "descansar" por algún tiempo algunos agentes antimicrobianos y sustituirlos por otros, con el objeti-

vo de que alcancen nuevamente una susceptibilidad aceptable y puedan ser reintroducidos posteriormente.

Este trabajo se propuso obtener información acerca de los estudios realizados internacionalmente con vistas a contrarrestar el fenómeno creciente de la resistencia microbiana, precisar sus ventajas y desventajas, así como dar los primeros pasos para la inclusión en el Sistema DIRAMIC, de una herramienta capaz de alertar sobre el uso más adecuado de los antibióticos basada en el resultado del antibiograma y el nivel de uso de un agente antimicrobiano.

RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS

La resistencia es un fenómeno que ocurre cuando una droga ha perdido su capacidad de matar efectivamente o controlar el crecimiento bacteriano. Cuando las bacterias desarrollan resistencia al tratamiento, son capaces de seguir viviendo y(o) multiplicarse y causar una infección incluso después que se ha tomado un agente antimicrobiano. La resistencia constituye un problema, ya que las infecciones producidas por bacterias resistentes son más difíciles de tratar, pueden provocar enfermedades largas y severas, así como costosas hospitalizaciones. En estos casos, puede necesitarse tratamiento con antibióticos más fuertes que pueden causar efectos secundarios más serios. Este problema de la resistencia va en aumento y a medida que el número de bacterias resistentes crece, se cuenta con menos recursos para combatirlas, y esto es algo que preocupa a toda la humanidad.

Entre los factores que contribuyen a incrementar la resistencia a los antibióticos se encuentran:

- El mal uso y uso excesivo de antibióticos en humanos, animales y en la agricultura.
- Utilizar antibióticos cuando no son apropiados.
- No tomar un antibiótico prescrito durante el tiempo total de tratamiento.
- Usar antibióticos sobrantes o sin la indicación de un médico.

En un reporte de la American Pharmaceutical Association del 2001² se plantea que hay muchos factores que promueven la resistencia bacteriana a los antibióticos. Entre estos factores se incluyen gran exposición de las bacterias a los antibióticos, la introducción de organismos resistentes desde fue-

ra de la población y la transmisión de paciente a paciente y de animal a humano de bacterias resistentes.

Se estima que hasta un 75 % de los antibióticos prescritos se usan incorrectamente.³⁻⁵

A pesar de esta panorámica poco alentadora, el fenómeno de la resistencia no es irreversible. Es decir, esta puede disminuir, pero este proceso ocurre lentamente. A medida que disminuye el uso de antibióticos, se reduce la presión sobre las bacterias para que cambien y se adapten a ellos. Esto permite que la población bacteriana regrese a la población de bacterias que responden más fácilmente a los antibióticos.

Entre las recomendaciones para el control de la resistencia a antibióticos se encuentran:⁶

- Prescripción del antibiótico apropiado.
Utilizar las líneas directivas para el uso de antibióticos.
Uso de terapia combinatoria.
Rotación de antibióticos.
Selección restringida de los antibióticos.
- Programas de mapeo microbiológico.
Detección de nuevos patrones de resistencia.
Detección rápida de patógenos resistentes.
- Control de infección.
Aislar pacientes y utilizar barreras como precaución para pacientes infectados o colonizados con microorganismos resistentes.
- Educación del personal médico y administrativo.
- Seguimiento basado en el empleo de computadoras y retroalimentación sobre la prescripción de antibióticos utilizando datos patrones.
- Hacer hincapié en la aproximación de grupos multidisciplinarios al control de la infección.
- Revisar los procedimientos de control de las infecciones en el hospital por parte de los órganos reguladores.

Al ser tan complejo este fenómeno de la resistencia, es necesario abordarlo desde diversas perspectivas. De las recomendaciones expresadas anteriormente, el trabajo centrará su atención en la rotación de antibióticos, lo cual ha sido y está siendo abordado con frecuencia y ha suscitado controversias en cuanto a su forma de aplicación y efectividad.

ROTACION CICLICA DE ANTIBIOTICOS

La rotación cíclica de antibióticos es una de las estrategias para controlar la aparición de resistencias a agentes antimicrobianos.

El concepto de rotación cíclica de antibióticos se refiere a la suspensión del uso de agentes antimicrobianos por determinado período de tiempo, para ser reintroducidos posteriormente. Con esto se persigue disminuir el tiempo de exposición de las bacterias a un antibiótico y la reducción de presión selectiva que el antibiótico restringido ejerce sobre la flora microbiana, pretendiendo así, minimizar la aparición de resistencias hacia los antibióticos rotados.

Con esta estrategia, que controla el uso de los antibióticos, se pretende prevenir la generación y diseminación de bacterias multirresistentes, especialmente, en aquellas áreas donde hay un elevado uso de estos.

La rotación de antibióticos no es un concepto nuevo, ha sido utilizado en varios escenarios clínicos desde finales de la década de 1950. La experiencia en este campo es limitada, a pesar de que las primeras publicaciones sobre este tema datan de más de dos décadas. En la mayoría de los estudios publicados sobre rotación cíclica antibiótica se aprecia que difieren en sus objetivos, en las variables seleccionadas para ser analizadas, o los métodos de análisis empleados, lo cual hace difícil la generalización de los resultados.

Entre los años setenta y noventa del siglo veinte, se empleó con éxito la estrategia de sustitución de aminoglucósidos para el control de multirresistencias de cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Dicho estudio probó la eficacia del reciclaje de manera indirecta, ya que no fue diseñado con ese objetivo, y mostró buenos resultados para el control de las resistencias. La experiencia de este estudio demostró que el reciclaje o el uso racional de rotación de antibióticos era efectivo, contra bacilos Gram negativos gracias a la amplia variedad de elección disponible para la rotación y abrió el camino para la utilización de esa estrategia contra Gram positivos.⁷

Ha sido ampliamente demostrado que el empleo de los agentes antimicrobianos conduce a la aparición y posterior propagación de bacterias resistentes. Pero lo que en realidad se hace difícil es establecer una relación causal, ya que en el mecanismo de generación y disemi-

nación de resistencias intervienen múltiples factores.⁸

La RCA tiene como objetivos principales disminuir las tasas de resistencia endémica, evitar el desarrollo de brotes por bacterias multirresistentes, reducir las tasas de infecciones nosocomiales, así como el consumo global de antibióticos y sus costos.

Existen diferentes aproximaciones para promover el uso heterogéneo de los antibióticos. Por ejemplo, existen sistemas asistidos por computadora en los cuales se le presenta a los médicos, para realizar la prescripción del antibiótico, la recomendación de la droga a utilizar teniendo en cuenta las características clínicas del paciente, la susceptibilidad antibiótica del patógeno sospechado y los patrones de antibióticos recientemente prescritos. Los sistemas basados en computadoras permiten prevenir el uso de antibióticos a los que los pacientes son alérgicos, promover el uso adecuado de las dosis de las drogas, disminuir, entre otros, las incongruencias en la susceptibilidad, la duración del uso excesivo de los antibióticos, los eventos adversos provocados por el uso, los costos de las drogas, los costos del hospital en general, la estadía hospitalaria y limitar la emergencia de patógenos resistentes.⁹

La Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos (APUA) promueve las acciones siguientes:

- Seguimiento sistemático y mapeo de la resistencia bacteriana a los antibióticos en hospitales y en la comunidad.
- Uso racional de los antibióticos como factor clave para reducir la resistencia.
- Informar con claridad a la población en general sobre el riesgo que implica la automedicación, los efectos secundarios asociados al uso de antibióticos y los resultados potencialmente graves de promover el desarrollo de la resistencia microbiana.
- Creación de los Comités de Control de las Infecciones en cada hospital.

Y recomienda promover la rotación de los antibióticos en áreas en especial críticas, como por ejemplo las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

El caso de las UCI es tratado en la literatura de una manera diferenciada. La rotación de antibióticos programada para una UCI representa otro esfuerzo para promover la

prescripción heterogénea.¹⁰ La llamada “rotación de cultivo” consiste en el uso de antibióticos de diferentes clases en terapia empírica de infecciones, que son rotados durante períodos específicos. Por ejemplo, una cefalosporina de cuarta generación puede constituir el antibiótico a elegir para una terapia empírica durante 3 meses, seguido en los próximos 3 meses de una fluoroquinolona, después un carbapenem y por último, una combinación de inhibidores de β -lactamasa, después de lo cual, la rotación comienza de nuevo.⁶

La eficacia de la “rotación de cultivos” para limitar la resistencia a antibióticos requiere de una posterior confirmación, teniendo en cuenta que la presión selectiva sobre una clase de microorganismo puede promover la resistencia a agentes antimicrobianos de otras clases.^{11,12} Se necesita hacer una investigación adicional para determinar la duración ideal de la administración de antibióticos antes de ser rotados, así como el orden óptimo de rotación entre los de diferentes clases.

Se considera que la educación del personal médico en el uso adecuado de los antibióticos continúa siendo el elemento más importante en la limitación de la emergencia de patógenos resistentes. Los estudios indican que la selección inicial apropiada del régimen de antibióticos a utilizar en una terapia empírica disminuye la mortalidad y limita la emergencia de resistencia.

En la Revista Chilena de Infectología,¹³ se hace referencia a que, entre las estrategias para reducir la resistencia en las UCI se requieren políticas estrictas de uso de agentes antimicrobianos tales como la reducción de la duración de la profilaxis antibacteriana quirúrgica y en el trauma y la rotación periódica de antibióticos de forma empírica. Uno de los factores más importantes para el desarrollo de resistencia es la duración del tratamiento con antibióticos, y esto hay estudios que lo muestran.^{14,15} Teniendo en cuenta que cuando la situación lo requiere es necesario utilizar antibióticos de manera precoz y adecuada para proteger al paciente, y que la prolongación en el uso de drogas de amplio espectro incide en la aparición de resistencias, se ha desarrollado la estrategia llamada desintensificación o de escalamiento, la cual consiste en tomar muestras bacteriológicas a los pacientes con infec-

ciones graves e iniciar un esquema antimicrobiano empírico de amplio espectro. Una vez identificado el microorganismo, se suspenden los antibióticos innecesarios reduciendo de esta manera el espectro de la terapia y eventualmente se modifica el agente antibacteriano activo y se sustituye por otro de espectro más estrecho, si ello es posible. Esta conducta no aumenta la mortalidad ni la duración de la estadía en la UCI y, por el contrario, reduce significativamente la incidencia de resistencia y sobreinfección.¹⁶

Mucho se ha escrito en años recientes sobre el elevado uso de los antibióticos, lo cual da lugar a elevados niveles de exposición de las bacterias a los antibióticos con la correspondiente presión selectiva favoreciendo la resistencia de los microorganismos. Muchas investigaciones muestran la correlación entre el uso de los antibióticos y el desarrollo de la resistencia. Por ejemplo, hay estudios que revelan que la cantidad de aminoglucósidos utilizados en un hospital correlaciona con el desarrollo de resistencia a aminoglucósidos de *Enterobacteriaceae* y *P. aeruginosa*.¹⁷

En EE.UU. se prescriben cada año 22 700 000 kg (25 000 t) de antibióticos, la mitad para ser usada en humanos y la otra mitad para la agricultura y en animales. Esto se traduce en 4,1 kg de antibióticos por cada 100 personas al año.¹⁸ A esto se le suma que frecuentemente los antibióticos no son prescritos adecuadamente. Por ejemplo, un estudio encontró que el 52 % de los pacientes diagnosticados con infección respiratoria (la amplia mayoría se presume que era de origen viral) fueron tratados con antibióticos.¹⁹

La selección y el uso apropiado de antibióticos puede ser guiado por el entendimiento de los mecanismos y la epidemiología de la resistencia antibiótica, el conocimiento de los patrones de resistencia en un medio local y el intento de utilizar un agente con el espectro más estrecho posible para el escenario clínico. La opción óptima del agente variará en dependencia de la ubicación y de la situación clínica, y a través del tiempo.²⁰

D.J. Austin *et al.*²¹ reportan un análisis realizado utilizando métodos genéticos de población y observaciones epidemiológicas, en el que se aprecia la influencia de la presión selectiva impuesta por el volumen de antibiótico utilizado en los cambios temporales en la resistencia.

Mediante expresiones analíticas se pueden delinear las relaciones claves que existen entre la resistencia y el consumo de antibióticos. El análisis indica que la escala de tiempo para la emergencia de resistencia a una presión selectiva constante es típicamente mucho menor que el tiempo de caída después de suspender el antibiótico o de haber disminuído el volumen de antibiótico utilizado. Indica además que la reducción significativa de la resistencia requiere una reducción equivalente del consumo de antibiótico. Estos resultados resaltan la necesidad de una intervención temprana una vez detectada la resistencia al antibiótico.

En un artículo publicado por la Sociedad Argentina de Pediatría en 2001,²² se presentan los resultados de un protocolo diseñado en coordinación con la Dra. Shelley Deeks, epidemióloga de Ottawa, Canadá, con la participación de hospitales de Uruguay y Argentina, en el que analizaron la sensibilidad disminuída de la penicilina y el impacto de la rotación de antibióticos. Concluyen que la rotación debería establecerse en aquellos pacientes en los que las condiciones previas fueran de elevado riesgo, o la respuesta clínica sea desfavorable, independientemente de la sensibilidad hallada. Es necesario que se realicen nuevas investigaciones para ratificar estos hallazgos.

En el X Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica realizado en 2002, se presentaron los resultados de un estudio de 2 años sobre la aplicación de un sistema de rotación de antibióticos con el objetivo de reducir la infección nosocomial.

El Dr. Francisco Gudiol expuso los resultados de la experiencia con la RCA acumulada en su hospital y planteó que el éxito de la experiencia se debe, "al obligado cumplimiento de las rotaciones y a la disminución global de la presión antibiótica".²³ Esta estrategia en el empleo de los agentes antimicrobianos se establece con el objetivo de prevenir las resistencias en determinados servicios hospitalarios manteniendo determinados antibióticos por debajo del umbral crítico de utilización, en unidades cerradas del hospital, programando cambios periódicos de estos antibióticos.

Aquí se introduce el concepto de "umbral crítico", el cual se basa en

la idea de cómo "a partir de un nuevo antibiótico sin resistencias se puede llegar a un umbral crítico de utilización que provoque resistencias insostenibles".

Sin embargo, Gudiol ha asegurado que "si antes de llegar a esta situación se suspende su uso y se cambia por otro, al cabo de un tiempo el primer antibiótico sería útil de nuevo porque habría bajado la tasa de resistencias a este fármaco".

Lo primero que es necesario identificar son los grupos de antibióticos más adecuados que hay que rotar dentro de la propia unidad, y que pueden variar de un hospital a otro, y de una unidad a otra dentro del mismo hospital. Posteriormente, hay que definir las secuencias a seguir en las rotaciones y el tiempo a transcurrir entre ellas.

Además, hay que realizar una vigilancia epidemiológica estrecha e insistir en acortar la duración de los tratamientos empíricos para reducir la presión de los antibióticos de forma global y diversificarlos.

No obstante, es necesario tener cuidado al aplicar estas estrategias en el tiempo, ya que "cuando se restringe el empleo de un agente antimicrobiano, hay que reemplazarlo por otro, de manera que simplemente se desplaza la presión selectiva, por lo que pueden presentarse resistencias a antibióticos alternativos".²³

Hay estudios que plantean que cuando se rota un antibiótico resistente y se sustituye por otro, la resistencia del primero disminuye considerablemente. Pero en ocasiones, cuando se reintroduce alcanza aceleradamente una elevada resistencia. Ese es el caso de un estudio de 10 años realizado por Gerding *et al.*, donde se evaluó la rotación de aminoglucósidos, específicamente amikacina y gentamicina, en el Minneapolis Veterans Affairs Medical Center.⁷ La resistencia a gentamicina emergió como un problema clínico limitando el uso de este aminoglucósido en el Centro donde se realizó el estudio. Utilizando la rotación en ciclos de 12 a 51 meses, los investigadores encontraron una significativa reducción de la resistencia a gentamicina cuando fue usada la amikacina, pero la resistencia reapareció rápidamente con la reintroducción de la gentamicina. Esto fue seguido, en un segundo período, de una reintroducción más gradual de la gentamicina, que no provocó incremento en la resistencia. Esta experiencia sugiere que el

reciclaje de antibióticos de una misma clase, en ciertas circunstancias, puede ser una estrategia efectiva para frenar la resistencia antimicrobiana.

Hay otro estudio en pacientes con neumonía en el cual fueron sustituidos los antibióticos prescritos de cefalosporinas de tercera generación por quinolonas, y se apreció una disminución considerable de la infección, pero no se regresó al uso de las cefalosporinas en este tipo de pacientes.²⁴

Gruson *et al.* observaron una reducción en la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica después de introducir un "programa antimicrobiano" encaminado a supervisar la rotación y uso restringido de ceftazidima y ciprofloxacina. Ambos antibióticos habían sido prescritos ampliamente antes de ser introducido dicho programa. La selección de estos antibióticos se basó en una revisión mensual de los patógenos aislados en la UCI y sus patrones de susceptibilidad antibiótica. Los médicos fueron rotando los antibióticos basándose en una información en tiempo real, lo cual les permitió prescribir antibióticos más efectivos a sus pacientes. Y observaron una disminución en la incidencia de este tipo de neumonía, que se debió, primeramente, a una reducción del número de eventos atribuidos a las bacterias Gram negativas resistentes a estos antibióticos y causantes de esta enfermedad.²⁵

Raymond *et al.* de la Universidad de Virginia, USA, publicaron un trabajo sobre la rotación de antibióticos en una UCI en junio de 2001.²⁶ Se compararon los resultados de la rotación de antibióticos cada 4 meses en un año, con los resultados del año anterior de los antibióticos usados fuera de protocolo en pacientes críticos. La investigación demostró que la rotación estuvo asociada a una reducción significativa en los episodios de infección causados por organismos Gram negativos resistentes a los antibióticos. El trabajo también demostró una clara reducción de la mortalidad asociada a la infección.

En un comentario que hace el Dr. Jean-Claude Pechère,²⁷ profesor de la Universidad de Ginebra, sobre el artículo de Raymond *et al.* plantea que, mientras el principio básico de la rotación de antibióticos es simple, detrás de él subyace un conjunto de cuestiones conceptuales y prácticas que son mucho más complejas.

El primer régimen de antibióticos se escoge para un grupo de pacientes durante un período específico, el segundo se selecciona para otro período, y posiblemente le sigan un tercero y un cuarto. La misma secuencia del régimen de antibióticos se repite. La idea básica es que la bacteria que se vuelve resistente al primer régimen puede mantenerse susceptible al segundo. Si es resistente al segundo, el tercero puede hacer frente a la resistencia, y así, en lo sucesivo.

La adquisición de mecanismos sucesivos de resistencia puede traer consecuencias metabólicas para las bacterias. Por ejemplo, si la resistencia viene del plasmidio, la bacteria puede necesitar más energía durante su multiplicación o para producir grandes cantidades de betalactamasas. Esto puede conducir a variaciones alternativas en las habilidades de la bacteria de tomar nutrientes.

La multiplicación de los mecanismos de resistencia en la misma línea celular de la bacteria puede ir en detrimento de su óptima propagación, propiciando su sensibilidad. Las consecuencias esperadas podrían ser la disminución de la resistencia y un manejo más fácil de los pacientes infectados.

PELIGROS DE LA ROTACION

Las bacterias poseen mecanismos que les permiten convertirse en resistentes a diferentes antibióticos no relacionados estructuralmente a la vez. Elementos genéticos móviles codificados por numerosos mecanismos de resistencia pueden quedar incorporados en la estructura genética estable de las bacterias. Esto puede hacer peligrar la estrategia de la rotación. Además de los bien conocidos plasmidios, bacteriófagos y transposones, los más recientemente descritos integrones pueden capturar múltiples casetes de genes, expresarlos y entonces integrarlos en el cromosoma.²⁸ Los genes encontrados en los integrones con frecuencia codifican la resistencia a antibióticos, incluyendo proteínas tales como acetil-transferasas, dihidro-folato reductasas y β -lactamasas.²⁹ La selección de factores determinantes de resistencia puede ser alcanzada por otros numerosos mecanismos moleculares de resistencia y representan peligros adicionales para la estrategia de rotación.³⁰

Como ejemplo de estos mecanismos de resistencia se hace referencia a que:

- el uso de cefalosporinas de espectro extendido se asocia a infección y colonización de enterococos vancomicina resistentes.
- cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido frecuentemente hospedan plasmidios que codifican resistencia a otros antibióticos y resistencia cruzada a quinolonas por mecanismos que aún no están claros.

A la hora de implementar un programa de rotación de antibióticos, se debe conocer el comportamiento de la resistencia antimicrobiana para antibióticos y microorganismos específicos, dar seguimiento a la frecuencia de la resistencia, diferenciar los aislamientos de cepas adquiridas en la comunidad del medio nosocomial, tener un sistema de control de infecciones y de antibióticos, diseñar una estrategia para determinar cuál antibiótico o clases de antibióticos deben reciclarse, controlar el reciclaje, medir el uso de agentes antimicrobianos por área geográfica y por unidades.

La rotación de antibióticos es factible y aparentemente beneficiosa, pero aún quedan muchas preguntas por responder.

Las cuestiones prácticas también son complejas. El consenso general debe obtenerse de la administración del hospital, los médicos, los farmacéuticos: todos los que prescriben antibióticos deben seguir las guías establecidas; los diferentes regímenes usados en la rotación deben ser escogidos a la luz del más reciente conocimiento científico.

Existen actualmente sistemas computadorizados con los cuales se pretende orientar y mejorar el comportamiento de la prescripción de los antibióticos.³¹ Estos sistemas suministran mensajes sencillos a los que prescriben, en los cuales se sugiere alguna indicación del hospital sobre el antibiótico seleccionado, o se muestran los patrones de resistencia locales.³² Otros sistemas más sofisticados integran los resultados del laboratorio de microbiología y otras pruebas de laboratorio en los algoritmos de decisión.⁹ Esta información automatizada de ayuda a la prescripción es eficiente y bien aceptada y puede cambiar el comportamiento de la prescripción diametralmente.

El reciclaje de los antibióticos probablemente debiera ser más efectivo por períodos limitados en áreas cerradas, como por ejemplo

las UCI, pero esta consideración requiere de un seguimiento microbiológico cuidadoso debido a la presión selectiva monótona y la posible emergencia de resistencia sobre antibióticos de clases no relacionadas causada por el enlace genético de los mecanismos de resistencia.^{33,34} Bonhoeffer *et al.* consideran que, así como el tamaño de la población de pacientes bajo estudio debe incrementarse, disponer de varias clases de antibióticos puede ser más efectiva para reducir el riesgo de emergencia de resistencia y puede ser mejor estrategia que la RCA. Estos son criterios aún no demostrados y se aprecia la carencia de estudios a largo plazo que puedan demostrar estas hipótesis.³⁵

La rotación de antibióticos, también concebida como el reciclaje de una clase de antibióticos, está siendo manejada como una estrategia potencial para la reducción de la emergencia de resistencia antimicrobiana.³⁶ Teóricamente se plantea que una clase de antibióticos, o uno específico es retirado del uso por un período definido y más tarde en el tiempo es reintroducido, con el objetivo de limitar la resistencia bacteriana a ese o esos antibióticos rotados.³⁷ El objetivo es prevenir la sobre utilización de una clase de antibiótico y evitar que se extienda la resistencia al resto de los de esa clase. Sin embargo, se cuenta con datos limitados que demuestren los resultados alcanzados con esta rotación.³⁸

Limitando la emergencia de resistencia bacteriana es posible acometer una terapia empírica mejorada y más efectiva. Teóricamente, la RCA mantiene la resistencia global a un nivel bajo: cuando un antibiótico de una clase específica es reintroducido (es decir, cuando se repite el ciclo) los patógenos se mantienen susceptibles. Varios estudios muestran diversos resultados: algunos reportan éxito, con salidas mejoradas para los pacientes,^{25,39} una utilización empírica mejorada de los antibióticos⁴⁰ y un mejoramiento de la susceptibilidad de los patógenos;⁷ mientras otros estudios muestran pequeños efectos de los programas de rotación.⁴¹

En la mayoría de esos estudios, la RCA fue una de las estrategias utilizadas, por lo que es difícil analizar de forma independiente sus efectos. Para estudiar de manera independiente los efectos de la RCA es necesario desarrollar investigaciones profundas en el tiempo, es-

pecíficamente cuando los antibióticos ciclados son reintroducidos varias veces. Solo después es que se podrían sacar conclusiones definitivas sobre la RCA.

La rotación cíclica de antibióticos como método para prevenir la emergencia de resistencias plantea una nueva dirección al uso cíclico de estos agentes. Pretende anticiparse a la aparición de resistencias antes de que estas representen un problema real, rotando antibióticos según pautas predeterminadas y no como una reacción a la aparición del problema.³⁶

Los períodos utilizados en los diferentes estudios en los que se emplea la RCA varían. No existen criterios preestablecidos para esto. Períodos largos pueden crear resistencias estables y, sin embargo, demasiado cortos pueden presentar problemas logísticos y de aceptación por parte del personal sanitario. Además, se desconoce el tiempo necesario para erradicar un mecanismo de resistencia determinado en un contexto determinado, y la evidencia experimental utilizando tipificación molecular muestra numerosos ejemplos de reaparición del mismo patrón de resistencia erradicado tras la reintroducción del agente antibiótico suprimido.^{7,42}

A la luz de los estudios realizados se puede afirmar que no existen dudas respecto al hecho de que el empleo de los agentes antimicrobianos conduce a la aparición y posterior propagación de bacterias resistentes. Tampoco existe duda respecto al hecho de que esta relación es directamente proporcional. Pero lo que no está definido es si esta relación es lineal o se alcanza una meseta. Es decir, el uso continuado de un agente antimicrobiano pudiera conducir a un aumento constante del porcentaje de cepas resistentes o, por el contrario, pudiera alcanzarse un valor máximo a partir de un determinado volumen de consumo. En el primer caso la relación sería lineal y cualquier disminución en el uso del antibiótico se traduciría en una reducción de las resistencias. En cambio, si se alcanza una meseta, el problema sería conocer en qué lugar de la curva se sitúa el uso apropiado de los fármacos. Pudiera darse el caso de que la cantidad de antibióticos estrictamente necesarios para el tratamiento de las infecciones bacterianas fuera lo suficientemente elevado como para alcanzar la meseta de la curva o punto de máxima pro-

ducción de resistencias. En esta situación, las resistencias serían en gran medida una consecuencia inevitable de la utilización correcta de los antibióticos y su reducción pasaría por estrategias distintas de la simple reducción de su empleo. Los modelos matemáticos de cinética de crecimiento bacteriano bajo la presión selectiva de un agente antimicrobiano y algunas experiencias clínicas indican que la aparición de las resistencias ocurre según una curva de trazado sigmoideo.²¹

IMPLEMENTACION DE UN ESQUEMA DE ROTACIÓN EN EL SISTEMA DIRAMIC

El Sistema DIRAMIC es una nueva tecnología diseñada para la determinación rápida de la infección urinaria y el estudio de susceptibilidad antibiótica correspondiente. El Sistema detecta el crecimiento bacteriano utilizando principios fotométricos y se apoya en una computadora. Está constituido por un módulo de medición y un sistema de programas de computación, que se encarga de la determinación e interpretación del urocultivo y del antibiograma, maneja los datos y realiza el control de todos los procesos. El sistema de programas ha sido desarrollado en Delphi sobre Windows. Interactúa con una base de datos en Access, la cual se crea, actualiza y consulta desde el programa. Los resultados del antibiograma se muestran en una tabla, en la cual aparecen, entre otros, los antibióticos empleados y su clasificación en *Sensible*, *Resistente* e *Intermedio*.

El diseño que se propone de un esquema de rotación para el Sistema DIRAMIC incluye una columna adicional en el reporte del antibiograma que se corresponde con el orden en que se sugiere que sean prescritos los antibióticos sensibles. (Fig. 1).

Para esto, el hospital debe tener un control automatizado de la distribución de los antibióticos en farmacia, en el cual se almacena mensualmente, la cantidad de cada antibiótico que ha sido distribuido para cada área o servicio del hospital, sobre la base de las solicitudes del personal médico.

En la propuesta de los autores, se busca el consumo del área a la que corresponde el antibiograma que se analiza, para cada uno de los antibióticos clasificados "Sensibles" en el antibiograma, y para un período de un mes anterior a la fecha de realizado el antibiograma. En

la columna que se corresponde con el orden de uso que se sugiere, se asocia el número 1 al antibiótico que menos fue utilizado en esa área en el período analizado. Es decir, se recomienda prescribir los antibióticos menos utilizados en el área analizada. Se considera que esta propuesta debe ser desarrollada con la información que aporta el sistema de los Mapas Microbianos, en cuanto a la susceptibilidad de los antibióticos analizados en cada área específica del hospital.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta la resistencia a antibióticos alcanzada actualmente a nivel mundial, se considera indispensable asumir con brevedad el desarrollo de estrategias para disminuir la emergencia de patógenos resistentes. El proceso de adquisición de resistencia es muy complejo debido a que en él intervienen múltiples factores. La rotación de antibióticos se considera una de las estrategias encaminada a disminuir la aparición de resistencias, pero aún quedan muchas incógnitas acerca de su utilidad. Se han realizado múltiples estudios en los que se han instaurado políticas de rotación de antibióticos, aunque es necesario normalizar un conjunto de aspectos, tales como: la duración de los estudios, las variables a analizar, la selección de los antibióticos a rotar, la duración de los ciclos de rotación. Pero, sobre todo, hay unidad de criterios en cuanto a que lo más importante es realizar acciones simultáneas que precisen de un consenso muy amplio entre todo el personal que desarrolla la política de antibióticos en un hospital, para garantizar que cualquier estrategia alcance buenos resultados.

BIBLIOGRAFIA

1. Hart C.A. Antibiotic resistance: An increasing problem? **BMJ** **316**, 1255-1256, 1998.
2. American Pharmaceutical Association Special Report, Combating antibiotic Resistance, American Pharmaceutical Association. USA, 2001.
3. Bouza A., Pisonero J.J. Concepciones generales sobre la evaluación de la política de utilización de antibióticos en el Hospital Clínico-quirúrgico Docente "Joaquín Albarrán". **Rev. Cubana Cir.**, **38**, 166-75, 1999.
4. Rodríguez F. Consideraciones sobre la resistencia bacteriana. **BOLIPK**, **9**, 297, 1999.
5. Yodú N., Peña C., Menéndez O.M., Suffos R., Yodú O. Estudio sobre la utilización de antimicrobianos en pacientes hospitalizados. **Rev. Cubana Hig. Epidemiol.**, **38**, 7-21, 2000.

6. Karam G.H. and Heffner J.E. Emerging Issues in Antibiotic Resistance in Blood-borne Infections, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 162, 5, 1610-1616, 2000.
7. Gerding D.N., Larson T.A., Hughes R.A., Weiler M., Shanholtzer C., Peterson L.R. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: Ten years of experience in one hospital. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35, 1284-1290, 1991.
8. Sandiumenge A. y Rello J. Rotación cíclica de antibióticos: ¿es oro todo lo que reluce? *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 21, 93-100, 2003.
9. Evans R.S., Pestotnik S.L., Classen D.C., Clemmer T.P., Weaver L.K., Orme J.F. Jr., Lloyd J.F., Burke J.P. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N. Engl. J. Med.*, 338, 232-238, 1998.
10. John J.F., Rice L.B. The microbial genetics of antibiotic cycling. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 21 (Suppl.), 22-31, 2000.
11. Aubert G., Pozzetto B., Dorche G. Emergence of quinolone-imipenem cross-resistance in *Pseudomonas aeruginosa* after fluoroquinolone therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 29, 307-312, 1992.
12. Radberg G., Nilsson L.E., Svensson S. Development of quinolone-imipenem cross resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during exposure to ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 34, 2142-2147, 1990.
13. Beltrán C. Antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos: Formas de administración. *Rev. Chil. Infect.* 20, 80-86, 2003.
14. Namias N., Harvill S., Ball S. *et al.* Cost and morbidity associated with antibiotic prophylaxis in the ICU. *J. Am. Coll. Surg.* 188, 225-30, 1999.
15. Namias N., Harvill S., Ball S. *et al.* Empiric therapy of sepsis in the Surgical Intensive Care Unit with broad-spectrum antibiotics for 72 hours does not lead to the emergence of resistant bacteria. *J. Trauma* 45, 887-91, 1998.
16. Singh N., Rogers P., Atwood C. *et al.* Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the Intensive Care Unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162, 505-11, 2000.
17. Rubinstein E. Antimicrobial resistance: pharmacological solutions. *Infection.* 27, 32-34, 1999.
18. Wenzel R.P., Edmond M.B. Managing antibiotic resistance. *N. Engl. J. Med.* 343, 1961-3, 2000.
19. Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 278, 901-4, 1997.
20. Kaye K.S., Fraimow H.S., Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 14, 293-319, 2000.
21. Austin D.J., Kristinsson K.G. and Anderson R.M. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 96, 11521-1156, 1999.
22. Deeks, S., Palacio R., Ruvinsky R., Kertesz D., Hotal M., Rossi A., Spika J.S., Di Fabio J.L., and the Streptococcus pneumoniae working Group. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. *Pediatrics*, 103, 410-413, 1999.
23. Gudiol F. La rotación clínica de antibióticos reduce la infección nosocomial, X Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2002.
24. Kollef M.H., Vlasnik J., Sharpless L., Pasque C., Murphy D., Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the in-

DIRAMIC

Base de Datos de Antibiógramas

Caso No: 100

Control +	1037.3	Crecimiento mínimo admisible:	21.2
Control -	1000.0	Índice de Crecimiento:	37.3

Juego de Antibióticos: Terapia

No	Antibiótico	Valor	% Inhibición	Clasificación	Orden Uso
1	Amikacina	1028.8	22.72	SENSIBLE	
2	Gentamicina	1005.8	84.39	SENSIBLE	
3	Penicilina G	1007.3	80.40	SENSIBLE	
4	Cloranfenicol	1006.6	82.27	SENSIBLE	
5	Ceftazidima	1020.6	44.71	SENSIBLE	
6	Ceftriaxona	1016.0	57.18	SENSIBLE	
7	Cefalotina	1008.8	76.43	SENSIBLE	
8	Cefotaxima	1009.6	74.21	SENSIBLE	

Clasificación del Antibiógrama: Satisfactorio

Datos Generales

Historia Clínica: 70289

Nombre: Luis

1er. Apellido: Mendez

2do. Apellido: Rojas

Edad:

Sexo:

Fecha de examen: 29/09/1999

Muestra: Hemocultivo

Descripción: 218

Microorganismo: Acinetobacter calcoaceticus

Area: UCI

Doctor: CMR

Nosocomial:

Fallecido:

Realizado por: A3

Ir al caso | Editar | Imprimir | Buscar | Reporte | Regresar

Aviso Activado | **No hay Urocultivos pendientes**

Fig. 1. Reporte de los resultados del antibiograma por el Sistema DIRAMIC 10.

- cidence of ventilator-associated pneumonia. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **156**, 1040-8, 1997.
25. Gruson D., Hibert G., Vargas F., Valentin R., Bebear C., Allery A., Gbikpi-Benissan G., Cardinaud J.P. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **162**, 837-843, 2000.
 28. Bennett P.M. Integrins and gene cassettes: a genetic construction kit for bacteria. **J. Antimicrob. Chemother.**, **43**, 1-4, 1999.
 29. Hall R.M., Collis C.M. Antibiotic resistance in gram-negative bacteria: the role of cassettes and integrons. **Drug Resist. Updates**, **1**, 109-119, 1999.
 30. Fernández Riverón F., López Hernández J., Ponce Martínez L.M. y Machado Betarte C. Resistencia bacteriana. **Rev. Cubana Med. Milit.**, **32**, 2003.
 31. Schiff G.D., Rucker T.D. Computerized prescribing: building the electronic infrastructure for better medication usage. **JAMA**, **279**, 1024-9, 1998.
 32. Weinstein R.A. Controlling Antimicrobial Resistance in Hospitals: Infection Control and Use of Antibiotics. **Emerging infectious diseases Journal**, **7**, 2, 2001.
 33. John J.F. Antibiotic cycling: is it ready for prime time? **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, **21**, 9-11, 2000.
 34. Wiener J., Quinn J.P., Bradford P.A., Goering R.V., Nathan C., Bush K., *et al.* Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. **JAMA** **281**, 517-23, 1999.
 35. Bonhoeffer S., Lipsitch M., Levin B.R. Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. **Proc. Natl. Acad. Sci., USA** **94**, 12106-11, 1997.
 36. Sanders Jr. W.E., Sanders C.C. Circumventing antibiotic resistance in specialized hospital units. **Clin. Microbiol. Infect.**, **3**, 272-273, 1997.
 37. Niederman M.S. Is «crop rotation» of antibiotics the solution to a «resistant» problem in the ICU? **Am. J. Respir. Crit.**, **156**, 1029-1031, 1997.
 38. Kollef M.H. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? **Crit. Care Med.**, **29**, 135-142, 2001.39. Kollef M.H., Vlasnik J., Sharpless L., Pasque C., Murphy D., Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **156**, 1040-8, 1997.40. Kollef M.H., Ward S., Sherman G., *et al.* Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. **Crit. Care Med.**, **28**, 3456-64, 2000.
 41. Domínguez E.A., Smith T.L., Reed E., Sanders C.C., Sanders W.E., Jr. A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, **21**, 4-8, 2000.
 42. Bradley S.J., Wilson A.L., Allen M.C., Sher H.A., Goldstone A.H., Scott G.M. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. **J. Antimicrob. Chemother.**, **43**, 261-6, 1999.



RESULTADOS CIENTIFICOS DESTACADOS MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR DE CUBA

TECNOLOGIA DE APLICACION DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION PARA LA OBTENCION DE UN BIONEMATICIDA

Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria
San José de las Lajas, La Habana.

La agricultura actual demanda la reducción de plaguicidas químicos y la introducción de sistemas sustentables con el uso de agentes de control biológico. La mayoría de las industrias de controles biológicos de bajos insumos no cuentan con tecnologías efectivas de fabricación que garanticen productos seguros y eficaces. Un ejemplo de esto es que no existen normas de Buenas Prácticas de Fabricación para estas producciones.

La tecnología presentada se realizó a partir de la cepa IMI SD: 187 de *Pochonia chlamydosporia* var. catenulata ACB de nemátodos formadores de agallas, producto deficitario en la práctica agrícola para el control de esta plaga. En ella se incluye el diseño de una guía de Buenas Prácticas de Fabricación, la creación de una metodología de implementación, la definición de un proceso productivo útil para otros hongos Agentes de Control Biológico y un sistema documental que permite la estabilidad de la producción.

La correcta implementación de la guía de Buenas Prácticas de Fabricación garantizó y normalizó un sistema de identificación cultural, morfológico y molecular, acompañado del establecimiento del protocolo de estabilidad y la protección segura de la cepa. Se lograron obtener 15 lotes en condiciones de planta piloto, con los indicadores de control de proceso y producto final que demostraron ser efectivos para el control de la plaga en cultivo de hortalizas.

Este aporte tecnológico puede ser utilizado por productores y organizaciones reguladoras, para la fabricación de otros bioplaguicidas microbianos. Estos resultados demostraron que tecnologías de bajos insumos en países en desarrollo, pueden obtener productos consistentes. La tecnología de producción y calidad ha sido transferida con éxito a países como México y Kenya.