



## Reciclaje de Antibióticos

QUINTERO G.A., MD, SCC., FACS, FRCS.

### INTRODUCCIÓN

La perspectiva de la resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos es muy desesperanzadora. Muy pocas estrategias para controlar el problema están realmente funcionando hoy en día. En nuestra práctica estamos observando con unas proporciones alarmantes, la emergencia de cepas de bacterias cada vez más antibiótico-multirresistentes. Nuestra propia contribución a empeorar el problema es incommensurable; el mal uso que le damos a los antibióticos es una, si no la principal, de las causas para que esa emergencia se dé. Sin embargo, para cada aparición de resistencias tenemos nuevos antibióticos cuyo uso indiscriminado contribuye a alimentar ese círculo vicioso interminable.

Los estudios de Domínguez y cols. (1) recientemente publicados, informan los beneficios del reciclaje de antibióticos en una unidad de hemato-oncología. Parece advertirse en esta nueva teoría, la esperanza para el control de semejante problemática.

Se advierte tal vez, que en la biología molecular encontraremos la explicación de los principios que gobiernan la emergencia de cepas de bacterias resistentes a varios antibióticos a través de la mediación genética y por conducto de integradores de resistencia a esos genes (2).

Reciclar entonces, puede convertirse en la mejor estrategia para evitar esa integración vertical de resistencias entre cepas que afloran en nuestros hospitales a diario y hacen muy difícil el manejo de la infección quirúrgica.

Reciclar no es otra cosa, que dejar “descansar” por algún tiempo algunos agentes antimicrobianos, con la esperanza de que cesen los permanentes estímulos de éstos sobre la genética bacteriana que permita la emergencia de resistencias mediadas por este mecanismo.

Un protocolo de reciclaje debe ser lo suficientemente fácil de aplicar por todo el equipo de personas que manejan la microbiología quirúrgica. Por consiguiente se deben desarrollar campañas educativas que emprendan la consecución de tal fin. De la mano de estas campañas, se deberá insistir en la buena práctica del seguimiento de las guías de manejo tanto en profilaxis como en terapéutica antimicrobiana y la protección a que haya lugar, para el uso de algunos antibióticos de última generación, en forma restringida a personas que entiendan los problemas que su mala utilización puede conducir.

La microbiología de cada hospital o unidad hospitalaria no sólo es importante para conocer los patrones de comportamiento de los microorganismos en forma local y la sensibilidad antibiótica, sino para ilustrar la forma como el reciclaje influye sobre estos aspectos.

En el pasado reciente, por ejemplo, vimos cómo la E.coli se hacía resistente en nuestro medio a un antibiótico de excelentes resultados en la prevención o el control de infecciones por ese microorganismo, como es el mefoxitín. De esa observación de comportamiento microbiológico, se pudo desprender una directriz orientada a evitar el uso de ese antimicrobiano durante unos meses hasta cuando, de la misma manera, se pudo observar que el índice de resistencia había desaparecido y que su uso, podría representar mejores beneficios en ese momento.

Pero la sola observación microbiológica no basta. Es necesario decidir cuándo ciclar, en qué momento y por cuánto tiempo, de forma que represente el producto final de un análisis

*Doctor: Gustavo A. Quintero Hernández, Dpto. de Cirugía y Microbiología Quirúrgica, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia.*

del comportamiento bacteriano objetivo y racional en cada unidad.

No todos los servicios hospitalarios tienen las mismas posibilidades de generar resistencia al uso de antibióticos como sí lo tienen en forma muy bien definida las unidades de cuidado intensivo. Surge la pregunta de si en el reciclaje, cuando se emprende, debiera involucrarse todo el hospital o solamente a las unidades de alto riesgo. De pronto agrandar la medida de forma tal que cubija a todo el hospital es impracticable, sobre todo cuanto el número de personas que prescriben es muy grande; por lo tanto, por ahora deberían concentrarse los esfuerzos del reciclaje para aquellas unidades generadoras de riesgo pero mucho más fáciles de controlar.

La estrategia está dirigida a emplearse sobre la base de pacientes y no por momentos dentro de las unidades, lo cual además de hacerla personalizada es mucho más racional.

Pero todo el asunto parece girar alrededor de una buena práctica en la selección del antibiótico.

El costo estimado en los Estados Unidos para la resistencia bacteriana, oscila entre 100 millones y 30 billones de dólares por año (3). Por esta razón, la Sociedad Americana para la Epidemiología del Cuidado de la Salud, conjuntamente con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, han propuesto cuatro estrategias para el uso de antibióticos y evitar la aparición de resistencias (4):

1. Óptimo uso de los agentes antimicrobianos
2. Control selectivo de cierta clase de agentes
3. Terapia antimicrobiana combinada
4. Reciclaje de antibióticos.

En 1993 se informó de un brote de *Enterococo faecium* vancomicina-resistente (EVR) en la Unidad de Trasplante hepático del centro médico de la Universidad de Nebraska, con una mortalidad asociada del 50%. Los hechos hicieron que la Unidad de Oncología adyacente, analizara los métodos utilizados en el manejo del paciente neutropénico febril, y en la profilaxis en el paciente con grave neutropenia, que incluían el uso de vancomicina. El resultado fue el primer estudio que aconsejó el reciclaje de antibióticos en pacientes hospitalizados con neutropenia.

### CONCEPTO DE RECICLAJE

El concepto de reciclaje de antibióticos fue muy simple. Consistía en escoger un régimen antibiótico para un grupo de pacientes y utilizarlo por un período determinado de tiempo para entonces cambiarlo a un segundo régimen por otro período de tiempo X, y así sucesivamente.

Mientras la resistencia de las bacterias Gram negativas a los antimicrobianos ha sido un problema bien documentado desde los años 70, la incidencia de multiresistencia de los Gram positivos es un problema de reciente observación, para casos bien documentados en la última década de cepas de *Estafilococo aureus* meticilino-resistente (MRSA); *Pneumococo* penicilino-resistente (PRP); y *Enterococo* vancomicina-resistente (EVR). Este último bastante preocupante como quiera que existen varias clases de EVR, especialmente de *Enterococo faecium*. En el pasado, como se dijo antes, la solución al problema de la resistencia bacteriana dependía primariamente del desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos; sin embargo, este mecanismo ha probado ser el menos efectivo de todos. Crear nuevos antibióticos no es fácil y lo que se ha hecho más que nada es depender de los que ya han sido descubiertos. Los nuevos macrólidos y fluoroquinolonas, por ejemplo, son sólo modificaciones químicas de agentes conocidos en los años 50 y 60, respectivamente.

Las oxazolidinonas parecen ser una nueva clase de antimicrobianos que prometen tener una actividad contra las bacterias resistentes del tipo Gram positivo, que son las que en esta década causarán mayores inconvenientes (5).

Entre los años 70 y 90, se empleó con éxito la estrategia de sustitución de aminoglucósidos para el control de multiresistencias de cepas de *Pseudomona aeruginosa*. A pesar de que dicho estudio no estaba dirigido a probar la eficacia del reciclaje, indirectamente y al azar, probó que esta estrategia funcionaba para el control de las resistencias. La experiencia del pasado nos demostró que el reciclaje o el uso racional de rotación de antibióticos era efectiva, en ese estudio, contra bacilos Gram negativos gracias a la amplia gama de elección disponible para la rotación y abrió el camino para la utilización de esa estrategia contra Gram positivos (6).

Los elementos ideales entonces, para hacer un programa de rotación de antimicrobianos o reciclaje de antibióticos, son (7):

1. Definir la resistencia antimicrobiana para antibióticos y microorganismos específicos
2. Tener un sistema para monitorizar la frecuencia de la resistencia
3. Desarrollar habilidades para distinguir los aislamientos de cepas adquiridas en la comunidad del medio nosocomial
4. Tener un sistema de control de infecciones
5. Tener un sistema de control de antibióticos
6. Diseñar una estrategia para determinar cuál antibiótico o clases de antibióticos deben reciclarse
7. Desarrollar un plan para implementar y controlar el reciclaje
8. Desarrollar habilidades para identificar y monitorizar los cambios genéticos y los mecanismos para la resistencia bacteriana

9. Contar con un buen laboratorio de microbiología
10. Tener un método para medir el uso de antimicrobianos por área geográfica y por unidades
11. Tener un método para monitorizar los resultados de forma tal que el paciente no vaya a estar expuesto a riesgos por la política rotacional.

Por otro lado, hay que contar con la aceptación por parte de los médicos y un sistema de observación computarizada a través de la farmacia y del laboratorio de microbiología. Sería interesante implementar además unas estrategias para mejorar el uso de antimicrobianos que comprendan (8):

#### ESTRATEGIAS PARA OBTENER EL APOYO DE QUIENES PRESCRIBEN

1. Convencerlos para que entiendan que sus órdenes están ligadas con la emergencia de resistencias
2. Incluirlos en el desarrollo de políticas institucionales para mejorar el uso de antimicrobianos
3. Desplegar el concepto de rotación y protección de antibióticos
4. Establecer la visión de estas actividades dirigidas al mejoramiento del uso más que al control del mismo o la restricción.

#### ESTRATEGIAS PARA EL APOYO POR PARTE DE LOS PACIENTES Y EL PÚBLICO

1. Convencerlos de que sus acciones van ligadas con la emergencia de resistencia.
2. Estar seguros de que el público en general, entiende el problema.

#### ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL PROCESO DE ADMINISTRACIÓN DE AGENTES ANTIMICROBIANOS A LOS PACIENTES

1. Monitorizar y mejorar procedimientos para utilización de dosis adecuadas
2. Utilización de los intervalos de administración recomendados para optimizar las acciones farmacocinéticas y farmacodinámicas
3. Utilización de la ruta apropiada de administración
4. Monitorización de los efectos adversos
5. Mejoramiento de la terapia empírica dándole mayor información a quienes prescriben en el momento de la prescripción

6. Utilización de ayudas computarizadas y otras ayudas
7. Mejorar el uso de antimicrobianos perioperatorios
8. Reducir el tiempo de utilización de los antimicrobianos al mínimo
9. Reducir la administración de antimicrobianos al mínimo necesario.

#### ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE LA SELECCIÓN

1. Proveer solamente ciertos agentes antimicrobianos en el formulario institucional
2. Utilización de formularios específicos para la utilización de ciertos agentes antimicrobianos
3. Restricción de antimicrobianos específicos para cierto grupo de doctores
4. Promover la utilización de las guías de antimicrobianos tanto profilácticas como terapéuticas
5. Usar terapia de combinación de antimicrobianos
6. Rotar o reciclar antimicrobianos.

Llevar a cabo una estrategia de reciclaje de antibióticos está basada entonces y para concluir, en la observación de que entre más antibióticos se prescriban, mayor el número de resistencias que pueden emerger. El corolario más simple de aceptar es el de que al remover del medio ambiente el antibiótico para el cual las bacterias se han hecho resistentes, conducirá al retorno de la susceptibilidad de las bacterias a ese antibiótico. Entonces, la duración del ciclo y de cada componente, dependerá, en alguna forma, de la selección del antibiótico y del *pool* genético de resistencia presente.

El reciclaje de antibióticos es una opción razonable como una medida de control de la formulación para minimizar el riesgo de emergencia de multiresistencias; sin embargo, ¿cuáles unidades deben implementar esta política?. ¿Se pueden utilizar antibióticos orales para minimizar costos?. ¿Cuáles pacientes deben colocarse bajo esta estrategia?. ¿Cuál es la mejor forma de medir el éxito de esta política?. ¿Es una forma costo-efectiva prevenir o tratar empíricamente infecciones mientras se minimiza la resistencia antibiótica?. ¿Disminuirá esta estrategia el tiempo de hospitalización y, más importante aún, disminuirá esta estrategia la tasa de mortalidad asociada a la infección en cirugía?. Las respuestas a estos interrogantes solo estarán dadas en la medida que emprendamos estudios grandes, bien diseñados y controlados para probar los beneficios que en teoría parecen observarse de todos los análisis.

#### REFERENCIAS

1. Domínguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders CC, Sanders E Jr: A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(Suppl.):S4-S8
2. John JF Jr, Rice LB: The microbial genetics of antibiotic cycling. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(Suppl.):S2-S31
3. Billstein SA: How the pharmaceutical industry brings an antibiotic drug to market in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2679-82
4. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al:

- Society for Healthcare Epidemiology of America and infectious Diseases Society of America Join Committee on the prevention of antimicrobial resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:275-91
5. Ford C, Hamel J, Stapert D, Moerman J, Hutchinson D, Barbachyn M, Zurenko G: Oxazolidinones: A new class of antimicrobials. *Infections in Medicine* 1999;435-45
  6. Gerding DN: Antimicrobial cycling: Lessons learned from the aminoglycoside experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(Suppl.):S12-S17
  7. McGowan JE Jr: Drug resistance and nosocomial infections: epidemiology and prevention strategies. In: Finch RG, Williams RJ, editors. *Balliere's Clinical Infectious Diseases*. London, UK: Balliere Tindall; 1995. p.177-92
  8. McGowan JE Jr: Ways and means to influence antimicrobial prescribing in healthcare and its impact on resistance. In: Andremont A, Brun-Buisson C, McGowan JE Jr, editors. *Maurice Rapin Colloquia: Antibiotic Therapy and Control of Antimicrobial resistance in Hospitals*. Paris, France: Elsevier; 1999. p. 97-105.

**Correspondencia:**

Doctor **Gustavo A. Quintero**. Dpto. de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, D.C., Colombia.

---

---

## Requisito para los Autores de Trabajos Enviados con Destino a la Publicación en CIRUGIA

Se exige a los médicos que deseen colaborar en esta Revista con trabajos originales, se sirvan leer detenidamente la sección "Indicaciones a los Autores" que aparece publicada en cada una de las entregas de la misma, a fin de que aquellos se ajusten en un todo a lo que en ellas se establece.

Se hace especial hincapié sobre el último párrafo del numeral 5 que a la letra dice: **"Dentro de las referencias bibliográficas anotadas, deberán incluirse algunas de la literatura médica de autores colombianos"**.

Señor autor: La Revista CIRUGIA en sus 13 años de vida, como tantas otras revistas colombianas, ha publicado trabajos nacionales sobre casi todos los temas médico-quirúrgicos, cuyos autores colombianos merecen la consideración, el acatamiento, la referencia y el estímulo que usted también desea y merece para sus publicaciones.

Para su conocimiento, la Oficina de Recursos Educativos de FEPAFEM/PAFAMS, está prestando un eficiente servicio de información bibliográfica nacional y latinoamericana a quienes la soliciten.