

Rotación cíclica de antibióticos: ¿es oro todo lo que reluce?

Alberto Sandiumenge y Jordi Rello

Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Joan XXIII. Universidad Rovira i Virgili. Tarragona. España.

La rotación cíclica de antibióticos consiste en la alternancia de agentes antimicrobianos, mediante la restricción del uso de un tipo o clase de ellos durante un período de tiempo determinado para ser reintroducido posteriormente. Con ello se persigue 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. Esta estrategia de control de uso antibiótico se ha propuesto como una medida eficaz para la prevención de la generación y diseminación de patógenos multirresistentes, especialmente en áreas de alta presión antibiótica. Aunque las primeras publicaciones sobre este tema datan de más de dos décadas, la experiencia en este campo es limitada. La mayoría de los estudios publicados sobre rotación cíclica antibiótica arrojan resultados provocativos y esperanzadores. Sin embargo, una revisión crítica de la literatura médica pone en evidencia que estos estudios difieren en los objetivos perseguidos, las variables analizadas o la forma de cuantificarlas, haciendo difícil la generalización de los resultados. La asociación entre el uso antibiótico y aparición de patógenos resistentes a éstos ha sido ampliamente demostrada, aunque la participación de múltiples factores en el mecanismo de generación y diseminación de resistencias hace difícil establecer una relación causal. En este artículo se sugieren las pautas para la investigación futura de esta estrategia de política de antibióticos.

Palabras clave: Antibióticos. Infección nosocomial. Prevención. Terapia rotacional.

Cyclic rotation of antibiotics. Is all that glitters gold?

Antibiotic cycling refers to the rotation of antimicrobial agents; that is, one specific agent or class of agents is withdrawn from use during a predefined time period, switched to another, and reintroduced at a later time. This

strategy of periodic restriction attempts to reduce the selective pressure that antibiotic agents exert on microbial flora, thereby reducing antimicrobial resistance. Such control of antibiotic use has been proposed as an effective measure for preventing the emergence and spread of resistant pathogens, particularly in areas with high levels of antibiotic pressure. Although the first works on antibiotic cycling were published more than two decades ago, the experience with rotational therapy is limited. Most studies on this subject report intriguing and promising results. Nevertheless, a detailed examination of the literature discloses differences in the objectives proposed, the variables analyzed, and the methods for quantification, making generalization of the results difficult. The association between antibiotic use and emergence of multi-drug resistant pathogens has been extensively demonstrated, but the influence of several factors on the mechanisms of emergence and spread of antibiotic resistance in microorganisms makes it difficult to establish a cause-effect relationship. In this article several methodological considerations are suggested for future studies testing this new antibiotic strategy.

Key words: Antibiotics. Nosocomial infection. Prevention. Resistance. Rotational therapy.

Introducción

La aparición y propagación de microorganismos resistentes es un problema global que se ha acentuado en las últimas décadas, sobre todo en el ámbito hospitalario y, más en concreto, en las unidades de cuidados intensivos (UCI), áreas caracterizadas por una elevada presión antibiótica¹.

Aproximadamente la mitad de los pacientes ingresados en un hospital reciben antibióticos. Esto es más acusado en las unidades de cuidados intensivos UCI como demostró un estudio de prevalencia en las UCI de 14 países europeos² en el que el 62% de los pacientes estaban con tratamiento antibiótico y más de la mitad de ellos recibían más de un antimicrobiano. Datos similares se desprenden del Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN) donde en el año 2000 el 54% de los pacientes críticos estudiados recibían tratamiento antibiótico con una tendencia ascendente de la utilización de estos agentes³. Este aumento en el consumo es paralelo al preocupante ascenso en la incidencia de microorganismos resistentes.

Financiado en parte con una beca de la CIRIT (SGR 2001/414)
Premio Distinción Recerca Universitaria y Beca SEMICYUC 2002.

Correspondencia: Dr. A. Sandiumenge.
Servicio de Cuidados Intensivos.
Hospital Universitario Joan XXIII.
Mallafre Guasch, 4. 43007 Tarragona. España.
Correo electrónico: asandiumenge@yahoo.com

Manuscrito recibido el 16-05-2002; aceptado el 27-02-2002.

Aunque no se puede establecer una relación causal entre el uso antibiótico y la generación de resistencias, se dispone de ciertas pruebas que sugieren una clara asociación entre ambos fenómenos⁴. Existen numerosas evidencias sobre la variación en el patrón de resistencias tanto en grampositivos como en gramnegativos asociados al cambio de una pauta antibiótica⁵⁻⁷. También se ha descrito la mayor probabilidad de resistencia cuanto mayor es la duración de exposición a un antibiótico⁴. A su vez existen pruebas de que los patógenos nosocomiales presentan una mayor prevalencia de resistencias y la existencia de áreas hospitalarias caracterizadas por una mayor presión antibiótica que tienen un mayor índice de microorganismos resistentes².

En los últimos años se han propuesto multitud de estrategias dirigidas al control y prevención del preocupante aumento de patógenos resistentes⁸. En 1997, la Sociedad Americana de Epidemiología (SHEA) junto con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) publicaron unas guías para la prevención de la resistencia antimicrobiana en los hospitales⁹ en las que se establecían dos niveles de actuación: medidas de control de la infección mediante la utilización de métodos de aislamiento, prevención de la transmisión horizontal y desinfección; y medidas de control antibiótico dirigidas a la contención y racionalización del uso de antimicrobianos. Entre estas últimas se cuentan la restricción de determinadas clases de antibióticos, el uso de la terapia combinada y el uso rotacional o cíclico de antibióticos.

Este artículo pretende revisar los fundamentos teóricos y la evidencia experimental de la terapia rotacional antibiótica. Además, se analizan sus virtudes y limitaciones estableciendo unas líneas generales a tener en cuenta para la investigación futura de esta nueva estrategia de prevención de resistencias.

Bases teóricas

La terapia rotacional de antibióticos consiste en al alternancia determinada de antibióticos por la cual se restringe el uso de un antibiótico o clase de antibiótico específica durante un período determinado de tiempo para ser reintroducido posteriormente¹⁰. Con este procedimiento se pretende minimizar la aparición de resistencias bacterianas hacia los antibióticos en uso, reduciendo la presión selectiva que éstos ejercen sobre la flora microbiana¹¹. Teóricamente, la rotación cíclica de antibióticos intervendría sobre varios de los diferentes determinantes de la aparición y diseminación de resistencias¹²: a) actuando sobre los reservorios con alta concentración de patógenos disminuiría la tasa de mutación y transferencia genética; b) disminuyendo el riesgo de selección de cepas resistentes, y c) disminuyendo la expresión de una resistencia presente al minimizar la exposición del antibiótico a dicho patógeno.

En la era antibiótica existen numerosos ejemplos de rotación antimicrobiana, la mayoría consecuencia del manejo irracional de los antibióticos o motivada por cuestiones económicas¹³. El descenso hasta niveles preocupantes de los niveles de sensibilidad antibiótica de ciertos microorganismos motiva el desarrollo y comercialización de nuevos agentes antibióticos. El uso

irracional de estos agentes tiene como consecuencia la disminución de su eficacia, debido a la generación de nuevos mecanismos de resistencia, perpetuando así el mismo círculo vicioso. En otros casos, las causas de la variación antibiótica son de índole económica, utilizando los antibióticos en función de las ofertas del mercado o de la política económica del hospital.

La rotación cíclica de antibióticos como método de prevención de resistencias plantea una nueva dirección al uso cíclico de estos agentes. Pretende anticiparse a la aparición de resistencias antes de que éstas representen un problema real, rotando antibióticos según pautas predeterminadas y no de forma reactiva a la aparición del problema¹³. En general, se describen cuatro situaciones en las que la rotación cíclica de antibióticos podría ser de utilidad¹⁴:

1. En situaciones epidémicas de patógenos resistentes a antibióticos de espectro reducido podría utilizarse para aumentar la susceptibilidad a estos agentes. El antibiótico rotado debería tener un espectro antimicrobiano similar, pero no ser vulnerable a las resistencias generadas hacia el original.

2. Para prevenir o controlar altos índices de resistencia de dos antibióticos de igual eficacia utilizados en profilaxis quirúrgicas.

3. La introducción de un nuevo fármaco ofrece una oportunidad para demorar la generación de resistencias hacia éste y aumentar la susceptibilidad de los microorganismos al antibiótico al que sustituye y con el que se puede rotar.

4. La rotación cíclica de antibióticos podría ser de utilidad para optimizar la eficacia de dos fármacos utilizados en terapia combinada.

Evidencia experimental

Aunque las primeras investigaciones publicadas datan de hace más de 20 años, la experiencia con la rotación cíclica de antibióticos es limitada. En la década de 1980, y motivados por el preocupante incremento de resistencia a los aminoglucósidos en uso, Gerding et al¹⁵ alternaron gentamicina y amikacina en períodos de tiempo que variaban de 3 a 51 meses en función del desarrollo de resistencias observadas a estos agentes. En el estudio observaron fluctuaciones en los patrones de sensibilidad de los microorganismos gramnegativos hacia la gentamicina, coincidiendo con variaciones en su consumo. A su vez, utilizando técnicas de tipificación molecular, identificaron el plásmido responsable de la generación de estas resistencias y describieron su erradicación asociada a una introducción más paulatina de la gentamicina en el último período de rotación.

Años más tarde, Kollef et al¹⁶ describieron una disminución significativa en la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM), tanto global (6,7% frente a 11,6%; $p = 0,02$) como causada por bacilos gramnegativos resistentes (0,9% frente a 4,0%; $p = 0,01$) asociada a la sustitución del agente empírico habitual (ceftazidima) por otro de clase diferente (ciprofloxacino) durante un período de 6 meses en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. El mismo autor¹⁷ describió en otro

estudio con mayor casuística cómo la variación sucesiva de tres antibióticos diferentes (ceftacídima, ciprofloxacino y cefepima) en períodos de 6 meses disminuía de manera significativa el porcentaje de tratamiento inadecuado para gramnegativos (4,1, 2,1 y 1,6%). Además, encontró una disminución significativa de la mortalidad en aquellos pacientes con mayor índice de gravedad (APACHE II > 15) en el tercer período (20,6%) con respecto al segundo (28,4%; $p < 0,01$) y primero (29,5%; $p < 0,01$). Puzniak et al¹⁸ describieron cómo el cambio programado de antibioterapia (ceftacídima y ciprofloxacino) durante períodos de 6 meses para el tratamiento empírico de las infecciones nosocomiales, no influyó de manera significativa en el riesgo de adquisición de *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV) una vez ajustados los factores de riesgo asociados a éstos.

Gruson et al¹⁹ evaluaron el impacto que la rotación de antibióticos asociados a una política de restricción de ceftriaxona y ciprofloxacino para el tratamiento de la NAVM tenía sobre la incidencia de este proceso causado por microorganismos resistentes en 3.455 pacientes ingresados en una UCI. Tras un período de 2 años de tratamiento con ceftriaxona y ciprofloxacino se introdujo durante otros 24 meses una política de rotación de betalactámicos (cefalosporinas, carbapenemas y penicilinas, básicamente [tabla 1]) y aminoglucósidos en períodos de un mes de duración diferenciando el tratamiento de las NAVM de más de una semana de duración de aquellas más precoces. A su vez se restringió al máximo el uso de ceftriaxona y ciprofloxacino. Durante el período rotacional se observó un menor número de NAVM (231 frente a 161; $p < 0,01$) sobre todo a costa de una disminución significativa de la incidencia de NAVM precoces. Sin embargo, no se observaron cambios en la mortalidad asociada, y el patrón microbiológico no varió de forma significativa, salvo por el aumento de la proporción de *Staphylococcus aureus* sensibles a metilicina (del 40 al 60%) acompañado de una disminución significativa en el uso de vancomicina. Los autores atribuyeron el hecho de no encontrar diferencias significativas en las neumonías tardías, por lo general causadas por patógenos resistentes, a las características particulares de la unidad donde se realizó el estudio (aparición temprana de patógenos multirresistentes).

Raymond et al²⁰ compararon el impacto que dos períodos de política antibiótica diferentes tenían sobre la evolución (mortalidad y estancia en UCI) y la incidencia de neumonía nosocomial por patógenos resistentes en tres UCI. Durante 12 meses desarrollaron una política empírica basada en el uso equitativo de antibióticos de amplio espectro (penicilinas, cefalosporinas, quinolonas y carbapenemas). Seguidamente introdujeron una política de rotación de antibióticos en períodos de 4 meses de duración, estratificando el tratamiento según el tipo de infección nosocomial (NAVM frente a sepsis de origen desconocido/abdominal) (tabla 1). La incidencia de infección nosocomial por patógenos resistentes grampositivos y gramnegativos disminuyó de manera significativa ($p < 0,01$) de 14,6 y 7,7/100 ingresos, respectivamente, en el período basal a 7,8 y 2,5/100 ingresos en el período de intervención. Los autores también observaron una disminución en la mortalidad atribuible a infección nosocomial durante el período

rotacional (9,6/100 ingresos en el período basal frente a 2,9/100 ingresos; $p < 0,01$). En el análisis de regresión logística la rotación antibiótica destacó como factor independiente de supervivencia (*odds ratio* [OR], 6,27; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 2,7-14,1). Sin embargo, esto no pareció influir sobre las estancias en UCI que no mostraron diferencias significativas entre ambos períodos. También se evaluó el coste asociado a esta nueva modalidad terapéutica sin encontrar diferencias significativas respecto al período basal. Finalmente, los autores quisieron determinar el grado de adherencia a la pauta antibiótica propuesta, encontrando una alta tasa de cumplimiento.

La eficacia de la rotación cíclica de antibióticos también se ha evaluado fuera de las UCI^{21,22}. Domínguez et al²¹ no hallaron diferencias significativas en la seguridad ni la eficacia de la rotación de cuatro pautas antibióticas (ceftacídima + vancomicina, imipenem, aztreonam + cefazolina y ciprofloxacino + clindamicina) (tabla 1) como tratamiento empírico de 271 pacientes hematológicos con síndrome febril. Durante el período de estudio, el número de aislamientos y la tasa de infecciones enterocócicas aumentaron de manera significativa (7% frente a 24% aislamientos [$p < 0,01$] al final del estudio y 1,8 frente a 7,4 infecciones por 1.000 pacientes/día [$p < 0,01$], respectivamente). Sin embargo, no se observaron cambios significativos en el patrón de resistencias de estos patógenos (en particular a vancomicina). El único descenso significativo en la incidencia de infecciones por bacilos gramnegativos se observó con *Enterobacter cloacae* que disminuyó del 13 al 3% ($p < 0,05$). Los autores encontraron una disminución progresiva del tiempo medio de ingreso en la unidad durante los tres períodos de estudio (17,7, 14,4 y 10,0 días, respectivamente). También en una planta hematológica, Bradley et al²² evaluaron el impacto de la introducción de una pauta de rotación antibiótica asociada a la puesta en marcha de medidas de prevención de infección sobre la colonización de *Enterococcus* resistentes a glucopéptidos (ERG). Tras 4 meses de tratamiento empírico con ceftacídima, se completó un período de 8 meses de tratamiento empírico con piperacilina/tazobactam asociado a: a) entrenamiento y desarrollo de medidas de control de infección consistentes en identificación de los portadores de ERG; b) educación intensiva del personal sanitario y pacientes sobre transmisión cruzada, y c) lavado de manos con clorhexidina al salir de la habitación; en un tercer período se reintrodujo la ceftacídima como tratamiento empírico de elección sin eliminar las medidas de control de infección previamente impuestas. La tasa de incidencia de colonización por ERG descendió de manera significativa en el segundo período del 57 al 19% ($p < 0,01$) para volver a resurgir en el tercer período alcanzando una incidencia del 36%. La aparición de casos clínicos sólo se observó en los períodos de alto índice de colonización. Los autores sugirieron el tratamiento con ceftacídima como principal responsable del aumento de la tasa de adquisición de ERG en el tercer período. Sin embargo, resulta difícil atribuir los cambios a la rotación antibiótica cuando se introducen dos intervenciones simultáneas.

Las características más importantes de los estudios publicados sobre rotación cíclica de antibióticos se resumen en la tabla 1.

TABLA 1. Relación de estudios sobre terapia rotacional y sus características más importantes

Autor	Objetivo primario	Objetivo secundario	Casos ámbito	ATB basal
Gerding et al, 1991 ¹⁵	↓ Resistencia a GEN	–	UCI	AMK
Kollef et al, 1997 ¹⁶	Incidencia de NAVM y BN por BGN resistente	Mortalidad hospitalaria	680 1 UCI cardíaca	CFTZ (6 meses)
Bradley et al, 1999 ²²	Impacto en colonización por ERG	–	272 Unidad hematológica	CFTZ (4 meses)
Kollef et al, 2000 ¹⁷	Impacto sobre tratamiento (%) inadecuado	Mortalidad hospitalaria	3.668 2 UCI	CFTZ (6 meses)
Gruson et al, 2000 ¹⁹	Incidencia de NAVM por meticilinas resistentes	–	2.066 1 UCI	CFTX + CIPR (24 meses)
Domínguez al, 2000 ²¹	Eficacia y seguridad en neutropénicos	–	285 Unidad hematológica	CFTZ + VAN (4 meses)
Puzniak et al, 2001 ¹⁸	Incidencia de adquisición ERV	–	640 1 UCI cardíaca	CFTZ (6 meses)
Raymond et al, 2001 ²⁰	Incidencia de mortalidad atribuible en UCI	Infección por patógenos resistentes Estancia en UCI Costes	1.456 3 UCI	PEN/CBP /QU/CEF (12 meses)

UCI: unidad de cuidados intensivos. NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; BN: bacteriemia nosocomial; BGN: bacilos gramnegativos; ECC: enterococo; ERV: enterococo resistente a vancomicina; ERG: enterococo resistente a glucopéptidos. CGP: cocos grampositivos; SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible. SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible; SEMR: *Staphylococcus epidermidis* meticilín-resistente; ATB: antibiótico; AG: aminoglucósidos; GEN: gentamicina; AMK: amikacina; TOB: tobramicina; NET: netilmicina;

TABLA 2. Características y limitaciones estudios terapia rotacional

	Gerding et al, 1991 ¹⁵	Kollef et al, 1997 ¹⁶	Bradley et al, 1999 ²²	Gruson et al, 2000 ¹⁹
Ámbito y población				
Descripción ámbito de estudio	No	No	Sí	No
Descripción MC infección	No	No	Si	No
Cálculo tamaño muestra	No	No	No	No
Antibióticos				
Pauta administración ATB	No	No	No	No
Consumo total ATB	Sí	No	No	Sí
Densidad exposición	Sí	Exposición pacientes /100 días UCI	Pauta ATB -paciente-día/mes	mg ATB/DDD
Características rotación	Según resistencia	Pauta tiempo fijo	Pauta tiempo fijo	Según consumo
	Según inventario			
Período basal-rotación-basal	Sí	No	Sí	Sí
Microbiología				
Incidencia patógenos resistentes	Sí	Sí	Sí	Sí
Prevalencia patógenos resistentes	No	No	Sí	No
Presión colonización	No	No	Sí	No
Tipificación molecular	Sí	No	No	No
Participación de otros factores de confusión	Cambio hospital ↓ Consumo AG ↓ Censo hospital	Profilaxis ATB		↓ Consumo ATB ↓ Tratamiento (%) inadecuado Restricción CFT/CFL De-escalación ATB

MC: medidas de control; UCI: unidad de cuidados intensivo; ATB: antibiótico; DDD: dosis diaria definida; mg: miligramos; AG: aminoglucósidos;

Pautas nuevas	Período rotación	Impacto clínico	Impacto microbiológico	Observaciones
GEN	3-51 meses (10 años)	—	Variaciones sensibilidad BGN a GEN según su uso	—
CIPR	6 meses	↓ NAVM global y por BGN resistentes No DS mortalidad de NAVM por BGN resistentes	—	—
P/T + MC infección CFTZ + MC infección	8 meses 4 meses	↓ % adquisición ERG con P/T que vuelve a ↑ con CFTZ	—	—
CIPR CEFP	6 meses 5 meses	↓ Tratamiento (%) ATB inadecuado para BGN ↓ Mortalidad en APII > 15	—	—
CEFP + AMK → P/T + TOB → IMI + NET → TC + ISE *AMC + AG → *CEFO + AG → *CFTX + AG → *CFP + AG (+ restricción CFTX y CIPR)	1 mes (24 meses)	↓ NAVM < 7 días	↓ Incidencia SAMS diferente	Pauta rotacional —NAVM < 7 días —NAVM > 7 días*
CBP AZT + CFTZ CIPR + CL	4 meses 5 meses 4 meses	↓ Estancia en UCI	↓ Incidencia <i>E. cloacae</i> ↑ Incidencia ECC No DS en patrón resistencias	No diferencias en seguridad /eficacia
CIPR	6 meses	No efecto en adquisición ERV	—	—
CIPR + CL/CBP* P/T/CEFP* CBP/CIPR + CL* CEFP + CL/P/T*	4 meses 4 meses 4 meses 4 meses	↑ Infección nosocomial ↑ Mortalidad global y por BGN y CGP No DS en estancia UCI	↑ SAMR, SEMR, ECC, ↑ <i>P. aeruginosa</i> ↑ <i>A. baumannii</i>	Pauta rotacional diferente —NAVM —ABDM/O desconocido* No DS en costes Alto grado cumplimiento

ISE: isepamicina; CEF: cefalosporinas; CFTZ: ceftazidima; CFTX: ceftriaxona; CEFP: cefepima; CEFO: cefotaxima; CFP: cefpirona; PEN: penicilinas; AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; TC: ticarcilina-ácido clavulánico; CBP: carbapenems; IMI: imipenem QU: quinolonas; CIPR: ciprofloxacino; VAN: vancomicina; CL: clindamicina; P/T: piperacilina/tazobactam; AZT: aztreonam; MC: medidas control; ABDM: peritonitis. DS: diferencias significativas; O: origen; APII: APACHE II.

Domínguez et al, 2000 ²¹	Kollef et al, 2000 ¹⁷	Puzniak et al, 2001 ¹⁸	Raymond et al, 2001 ²⁰
No	No	No	No
No	No	No	No
No	No	No	Sí
Sí	No	No	No
No	No	No	No
Número pacientes con ATB	Exposición pacientes /100 días UCI	Pacientes (%) con ATB	Dosis ATB/100 ingresos
Pauta tiempo fijo	Pauta tiempo fijo	Pauta tiempo fijo	Pauta tiempo fijo
No	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí
No	No	No	No
No	No	Sí	No
No	No	No	No
	Profilaxis ATB		MC infección (lavado manos) Cambio CFTX por CEFP

CFTX: ceftriaxona; CEFP: cefepima.

Limitaciones de los estudios disponibles

Del análisis bibliográfico sobre este tema se desprenden una serie de consideraciones que se indican en la tabla 2. Todos los estudios son de corte cuasiexperimental diseñados como prospectivos, de cohortes y abiertos. La mayoría de ellos se desarrollan en unidades con elevada presión antibiótica y en el contexto de la aparición de brotes epidémicos de microorganismos resistentes. Ninguno se planificó como método de prevención de resistencias, sino para el control del ascenso en la incidencia de microorganismos resistentes.

A su vez, existen notables diferencias entre los estudios analizados en los objetivos perseguidos, la definición de variables y la manera de cuantificarlas. Los estudios sobre terapia rotacional analizados difieren en el planteamiento de sus objetivos primarios (tabla 1) y secundarios. Mientras estudios como los de Kollef et al^{16,17} y Gruson et al¹⁹ miden el efecto clínico que la terapia rotacional tiene sobre la incidencia infección nosocomial, Puzniak et al¹⁸, Gerding et al¹⁵ y Bradley et al²² centran su atención en la evolución de patrón de resistencias microbianas de las áreas donde ésta se aplica o de su seguridad y eficacia²¹.

Ámbito y población de estudio

Todos los estudios analizados presentan muestras relativamente pequeñas, muy homogéneas y no comparables entre ellas. Las poblaciones estudiadas varían desde pacientes sometidos a cirugía cardíaca¹⁶ hasta pacientes neutropénicos e inmunodeprimidos²⁰⁻²². Todos estos datos impiden hacer una generalización de los resultados a otros contextos. Además, sólo Raymond et al²⁰ realizan un cálculo de la población requerida *a priori* para obtener una potencia estadística adecuada.

Otra de las limitaciones de estos estudios es la pobre definición de las características de las unidades clínicas donde se realiza rotación de antibióticos, así como de las medidas de control de infección utilizadas durante el desarrollo de los estudios. Bradley et al²² incluyen las medidas de control de la infección como variable independiente en su estudio, adjudicándolas un papel secundario en el incidencia de colonización por ERG frente a la utilización antibiótica. Igualmente, Raymond et al²⁰ introdujeron un sistema de lavado de manos con solución alcohólica en el período de intervención, sin poder determinar la influencia de esta medida sobre los resultados clínicos y microbiológicos observados. El resto de los estudios analizados no describen las características de la unidad donde se realiza el estudio, ni las medidas de control de la infección utilizadas.

Antibióticos

La monitorización del uso antibiótico también presenta diferencias importantes entre estudios. Tan sólo el estudio de Domínguez et al²¹ se describe la pauta de dosificación utilizada. La manera de cuantificar la presión antibiótica varía enormemente de unos autores a otros (tabla 2). Aparte de los antibióticos rotados, la participación de otros antibióticos en el escenario del estudio no está muy bien controlada; en el estudio de Kollef et al¹⁶, el 98% de los pacientes estudiados recibieron profilaxis antibiótica dificultando todavía más la discriminación de los efectos de la rotación antibiótica. Igualmente, Gruson et al¹⁹

observan una disminución absoluta del consumo antibiótico probablemente facilitada por la aplicación de desescalamiento terapéutico, factor que ya de por sí podría justificar la disminución en la incidencia de infección nosocomial y aparición de cepas resistentes. Además, en el mismo estudio se aplican otras medidas de control antibiótico, además de la rotación con posible repercusión en la flora microbiana como la restricción de ceftriaxona y ciprofloxacino.

Muchos de los estudios que pretenden evaluar este nuevo método de prevención de resistencias se limitan a realizar un cambio programado de antibióticos, sin establecer un patrón cíclico o rotacional de utilización de los agentes (período basal → rotación → basal) (tabla 2). De hecho, sólo Gerding et al¹⁵ establecen una pauta puramente rotacional volviendo al período basal (amikacina). Gruson et al¹⁹ establecen rotaciones de corta duración durante un largo período, pero nunca vuelven al período basal con el cual comparan esta intervención (ceftriaxona y ciprofloxacino). Bradley et al²² inician su período basal con ceftacídima que sustituyen en el período de intervención por piperacilina/tazobactam junto con la implementación de medidas de control de la infección. Aunque en una tercera fase vuelven a utilizar la ceftacídima como primera opción, no retiran las medidas de control de la infección impuestas en el período anterior. A su vez, la política utilizada para determinar el orden y el determinante de la rotación varía mucho entre estudios. Raymon et al²⁰ y Gruson et al¹⁹ establecieron pautas rotacionales diferentes estratificadas por el tipo de infección nosocomial o tiempo de evolución de ésta, respectivamente. Sin embargo, otros autores^{15,18,21,22} no hicieron esta diferenciación aplicando el mismo protocolo a todos los pacientes con infección nosocomial.

Raymond et al²⁰ observan un alto del grado de cumplimiento de la pauta de rotación antibiótica prescrita, parámetro no evaluado por los otros autores.

Variables microbiológicas

La definición de los patógenos considerados como resistentes es vaga e imprecisa, y pocos estudios hacen un estudio de sensibilidad de los microorganismos ampliado a otros antibióticos aparte de los que se han rotado.

En el estudio de Bradley et al²² se registra la incidencia y prevalencia de los patógenos resistentes, diferenciando aquellos importados de otras áreas de aquellos de nueva adquisición en el ámbito de estudio. La diferenciación de la procedencia de los patógenos objeto de estudio no se hace evidente en ningún otro de los estudios analizados.

Asimismo, sólo en el trabajo de Gerding et al¹⁵ se hace una tipificación molecular de los patógenos resistentes, factor de suma importancia para la determinación de la evolución del agente genético responsable del patrón de resistencia encontrado.

La experiencia rotacional se ha desarrollado sobre todo en el tratamiento de microorganismos gramnegativos, quizá por la mayor variedad de antibióticos existentes en el mercado contra estos patógenos.

Asimismo, tampoco se estudia la presión de colonización, salvo en estudios donde se analiza la incidencia de adquisición de enterococos resistentes a glucopéptidos²².

Otros factores

Además de las variables mencionadas, existen otras circunstancias difíciles de anticipar, sobre todo en estudios de larga evolución. El mejor ejemplo es el estudio de Gerding et al^{15,23}, que se desarrolló en un período de 10 años. Durante este tiempo, existió una disminución en el censo de los pacientes admitidos en el hospital y un cambio de la UCI a otro entorno físico. Además, variaciones en el precio de los antibióticos influyeron en la política rotacional desarrollada. Todos estos factores pueden ejercer una influencia difícil de cuantificar en la epidemiología y evolución de la infección nosocomial de un contexto determinado.

En resumen, podría decirse que la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la terapia rotacional es limitada, dado el escaso número de estudios, las diferencias en los objetivos perseguidos, la heterogeneidad de las variables analizadas, y las deficiencias metodológicas. Todo ello hace, cuando menos, difícil el control de los numerosos factores implicados en la generación de resistencias, proporcionando escasas garantías sobre generalización de los resultados a contextos más amplios.

Diseño de los estudios en el futuro

Muchos son los factores que influyen en la génesis y desarrollo de resistencias y su monitorización es difícil y costosa (tabla 3). Las variables a tener en cuenta se exponen a continuación.

Población y ámbito de estudio

Con respecto a los pacientes estudiados sería necesaria la realización de estudios más amplios, a ser posible multicéntricos, para poder generalizar los resultados obtenidos a otros centros. Además, en este sentido, se deberían detallar las características de los escenarios en los que se realiza el estudio. Diversos estudios han demostrado una asociación entre el grado de hacinamiento de los pacientes, las características organizacionales de la unidad, el ratio enfermera-paciente, así como la composición del personal de enfermería (habitual frente a temporales) con la incidencia de infección nosocomial^{24,25}.

Existen pocas dudas sobre la efectividad de las medidas de aislamiento, lavado de manos y prevención de la transmisión horizontal en la prevención de la diseminación de resistencias, sobre todo en estudios como los que nos ocupan, de larga duración. Cualquier trabajo de esta índole debería incluir la utilización de medidas estables de control de la infección, adecuadamente especificadas y el entrenamiento de todo el personal sanitario y no sanitario en contacto con el paciente en el correcto seguimiento de estas normas.

Antibióticos

El uso de antibióticos es uno de los pilares centrales de la investigación sobre la terapia rotacional, ya que se evalúa la presión que éstos ejercen sobre la flora expuesta. La monitorización de la dosis y pauta de administración antibiótica debería hacerse no sólo de los antibióticos rotados, sino de todo el arsenal antimicrobiano utilizado durante el período de estudio, ya que este parámetro

TABLA 3. Variables de monitorización en estudios sobre rotación cíclica de antibióticos

<i>Ámbito de estudio</i>
Características de la unidad
Índice ocupación
Razón y tipo DUE/paciente
Características físicas de la unidad
Medidas control de la infección
<i>Población</i>
<i>Case-mix</i>
Factores de riesgo
<i>Antibióticos</i>
Cantidad total/pauta administración
Densidad de exposición
Farmacocinética/farmacodinámica
Características de la rotación
<i>Microorganismos</i>
Prevalencia (susceptibles/resistentes)
Incidencia (adquisición/importación)
Presión de colonización
Mecanismo de resistencia (tipificación molecular)
<i>Otros</i>
Cumplimiento/adherencia a política antibiótica
Costes económicos

DUE: Diplomado Universitario en Enfermería.

puede influir de forma colateral en la generación de resistencias.

Asimismo, la forma de registrar la utilización antibiótica también es un tema importante. Struelens et al²⁶ recomiendan el uso de la densidad de exposición (DDD) que expresa el porcentaje de pacientes tratados con un determinado fármaco durante un período determinado de tiempo, o la probabilidad de que un paciente sea tratado con un determinado fármaco durante su ingreso. Se han propuesto otras fórmulas de monitorización de la acción antibiótica como son aquellas que consideran las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco estudiado²⁷.

Los antibióticos utilizados, así como su orden de rotación debería depender de las características epidemiológicas de la institución donde se desarrolla la estrategia. El nuevo antibiótico introducido debería ser inmune al mecanismo de resistencia generado por los microorganismos a su predecesor con el fin de evitar la generación de resistencias cruzadas y coselección. Así pues, antibióticos de diferentes clases pueden sucumbir ante mecanismos de resistencia similares y otros de clase similar, como el caso de los aminoglucósidos, pueden no presentar la misma vulnerabilidad ante el mismo organismo.

Otro gran interrogante es sobre qué parámetros debemos basarnos para realizar la rotación. La mayoría de los estudios varían los antibióticos en función de períodos de tiempo predeterminados más o menos largos. Períodos largos pueden crear resistencias estables y, sin embargo, períodos 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^{15,22}. A su vez, en muchos estudios, otros factores distintos de los meramente temporales como las cuestiones de restricción de inventario o económicas han influido en el orden y cadencia de la rotación¹⁵.

Variables microbiológicas

Otra variable fundamental en el estudio de la terapia rotacional es la monitorización de los microorganismos y la evolución de sus patrones de resistencia. Un buen registro epidemiológico de la incidencia y prevalencia, tanto de los patógenos de nueva adquisición como de aquellos introducidos desde otras áreas es de vital importancia para poder establecer asociaciones fiables sobre las variables estudiadas.

Asimismo, la presión de colonización debe ser monitorizada y actualizada regularmente. Esta variable también se ha demostrado como un determinante importante en la generación y propagación del *Enterococcus* resistente a vancomicina²⁸. Mediante técnicas de tipificación molecular se pueden identificar y seguir los agentes genéticos responsables del desarrollo de una resistencia a un antibiótico y observar su evolución de éste con la variación en el uso de este antibiótico.

Otras variables

Otras variables a tener en cuenta son la evaluación coste-beneficio que una intervención de esta magnitud pueda tener en la unidad u hospital donde se aplica.

Un riguroso seguimiento por parte del personal médico y no médico de las pautas antibióticas y no antibióticas es fundamental para poder controlar la intervención de otros factores de confusión en el efecto de la acción de los antibióticos sobre la epidemiología y evolución de la infección nosocomial.

El difícil control de todas estas variables convierten el estudio de la eficacia y seguridad de la terapia rotacional, así como de cualquier otro mecanismo de prevención de resistencias, en una tarea complicada y cara. Por ello, es necesario una estrecha colaboración y trabajo en equipo entre los diferentes servicios que intervienen, de forma directa o indirecta, en el control de la infección nosocomial.

Conclusiones

Los estudios evaluados sobre la terapia rotacional sugieren que la administración mantenida de una opción preferente favorece la selección de flora resistente. Aunque se basan en una hipótesis atractiva y prometedora, faltan estudios que demuestren su efectividad y definir sus ventajas sobre patrones de administración que permitan opciones múltiples.

Bibliografía

- Kollef MH, Fraser V. Antibiotic resistance in the intensive care unit setting. *Ann Intern Med* 2001;134:298-314.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoine MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995;247:639-42.
- Insausti J, Álvarez-Lerma F, De la Cal MA, Palomar M, Olachea P. Spanish Study Group of Surveillance of ICU Acquired Infection. Usage rates and trends of the recently introduced antimicrobials: Evaluation of the 1996-2000 period. (abstract). *Intensive Care Med* 2001;27(Suppl):S134.
- McGowan JE Jr. Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? *Bull NY Acad Med* 1987;63:253-68.
- Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal J. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353-8.
- Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998;280:1233-7.
- Schentag JJ, Hyatt JM, Carr JR, Paladino JA, Birmingham MC, Zimmer GS, et al. Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and the importance of antibiotic management and infection control. *Clin Infect Dis* 1998;26:1204-14.
- Eggiman P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001;120:2059-82.
- Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance. Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997;25:584-9.
- Kollef M. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2001;29:135-42.
- Niederman M. Is crop rotation of antibiotics the solution to a resistant problem in the ICU? *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1029-31.
- McGowan JE Jr. Antibiotic resistance in hospital bacteria: Current patterns, modes for appearance or spread, and economic impact. *Rev Med Microbiol* 1991;114:107-12.
- Sanders E Jr, Sanders C. Cycling of antibiotics: An approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital (notes and comments). *Clin Microbiol Infect* 1997;4:223-5.
- John JF. Antibiotic cycling: Is it ready for prime time. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(Suppl):S9-S11.
- Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson L. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: Ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;31:1284-90.
- Kollef MH, Vlasnik J, Shrpless 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* 1997;156:1040-8.
- Kollef MH, Ward S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W, et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 2000;28:3456-64.
- Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, Kollef M, Mundy LM. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001;33:151-7.
- Gruson D, Hibert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, et al. 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* 2000;162:837-43.
- Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruett MD, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29:1101-8.
- Dominguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders C, Sanders E. A pilot study of antibiotic cycling in a haematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21 (Suppl):S4-S8.
- Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC, Sher HA, Goldstone AH, Scott GM. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:261-6.
- Gerding DN. Antimicrobial cycling: lessons learned from the aminoglycoside experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21 (Suppl):S12-S17.
- Needleman J, Buerhaus P, Matke S, Stewart M, Zelevinsky K. Nurse-Staffing levels and the quality of care in Hospitals. *N Engl J Med* 2002;346 1715-22.
- Robert J, Fridking S, Blumberg H, Betsy A, White N, Ray SM, et al. The influence of the composition of the nursing staff on primary bloodstream infection rates in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:12-7.