

La extinción de la era antibiótica

Juan Echevarría^{1,2,3}

1. Profesor Principal de Medicina - Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia

2. Instituto de Medicina Tropical, Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia

3. Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas. Hospital Nacional Cayetano Heredia

El presente ensayo tiene la finalidad de poner en discusión una serie de aspectos referentes al desarrollo de terapia antimicrobiana y el impacto de su uso a lo largo de los años.

PERCEPCION ACTUAL

Según la definición de la Real Academia de la Lengua, bacteria es un microorganismo unicelular procarionte (organismo cuyo ácido desoxirribonucleico no está confinado en el interior de un núcleo, sino extendido en el citoplasma), cuyas diversas especies causan las fermentaciones, enfermedades o putrefacción en los seres vivos o en las materias orgánicas (1).

Un principio fundamental a tener en cuenta es que las bacterias son suficientes funcionalmente para alimentarse, reproducirse e interactuar con su ambiente, por lo que cumplen con la definición de ser vivo (2). Una de las propiedades de estos organismos es que cualquiera de sus especies puede desarrollarse en cualquier lugar donde se cumplan sus necesidades ambientales, por lo que suelen tener una serie de mecanismos que les permiten emerger, adaptar su medio ambiente y colonizarlo, tratando de equilibrarse con él y con las especies que lo comparte (3,4).

Estos microorganismos aparecieron en la tierra miles de millones de años atrás. Los científicos plantean que juegan un rol protagónico en el origen de la vida en el planeta, la evolución y la composición del genoma. En la actualidad, los estudios del genoma están sugiriendo que la evolución de los seres vivos en el planeta está completamente ligada a modificaciones en el genoma de los microorganismos procariontes. Estas modificaciones se dan para que las diferentes especies se adapten a diferentes medio ambientes (5). Evolutivamente, la variación del genoma se puede haber adquirido por mutación, o haber sido transferida de especie a especie (intra- ó inter-especies), por diferentes mecanismos (transposomas, plasmidos, etc). Los organismos inclusive pueden haber generado sistemas mutualistas, donde cada uno ha puesto una parte para la subsistencia, y la asociación de los mismos puede haber originado la aparición de las especies eucariotas (organismos celulares)(5).

La organización de los seres vivos en el ambiente va a dar lugar a organismos uni- ó pluricelulares, u organismos más complejos como las plantas o los animales. Todos ellos viven en un sistema ecológico que debería ser idealmente equilibrado, sostenible y mutualista (de mutua cooperación).

Su material genético lleva toda la información necesaria para su reproducción. Tiene una alta capacidad de replicación y de

mutaciones, razón por la cual pueden adaptarse con mucha facilidad a variaciones de su ambiente ecológico y adaptarse a cualquier adversidad. Generan una serie de productos enzimáticos que le permite desarrollar vías metabólicas que les son vitales para su subsistencia. Además pueden producir toxinas ó sustancias que le permiten protegerse de otros microorganismos (6-8).

Su biodiversidad es inmensa, y lo que conocemos sobre este tema es muy limitado, ya que existen zonas del planeta que no han sido evaluados por el ser humano, y los instrumentos que hemos venido utilizando para estudiarlas son aun rudimentarios (5,9).

¿COMO INTERACTUAN LOS SERES HUMANOS Y LAS BACTERIAS? EL EQUILIBRIO ENTRE EL SER HUMANO Y LAS BACTERIAS

El ser humano mantiene una buena parte de superficies de su cuerpo expuestas al medio ambiente. Las mismas por principio van a ser habitadas por colonias bacterianas. La flora que convive con el ser humano suele ser amigable con él. Las áreas corporales expuestas y que nos sirven de barreras ó zonas de convivencia son: la piel, la mucosa nasal, la mucosa intestinal y la mucosa vaginal. Todas estas zonas tienen barreras de defensa que evitan la invasión bacteriana; la superficie intacta del tejido, la inmunidad humoral y celular, presentes en estas áreas, evitan el ingreso ó purgan toda bacteria que ingresa a zonas no permitidas. Las bacterias por tanto en convivencia con otros microorganismos viven en estas superficies en equilibrio ecológico y sin intención de dañarnos (10-12).

Los seres humanos nos mantenemos libres de bacterias en el vientre materno, pero tempranamente, luego del nacimiento, vamos a ser colonizados por las mismas. En los primeros días de vida se van a adquirir especies de coliformes, del canal del parto ó perineo materno. Luego de un periodo de tiempo en el que las bacterias aeróbicas consumen oxígeno en el intestino, la disminución de la concentración del mismo permite la aparición de bacterias anaeróbicas (13). Existen una serie de factores que pueden relacionarse con la velocidad de formación, composición y variación de la composición de la flora bacteriana, entre ellos se encuentran: el tipo de alimentación inicial (lactancia materna vs. leche maternizada), el tipo de parto, la forma de interacción del recién nacido con el medio hospitalario. La

utilidad para el ser humano de esta flora normal es grande, por ejemplo ayudan al metabolismo de los alimentos, producen gas, eliminan toxinas, pero probablemente uno de los hechos más importantes es que evitan la colonización ó ingreso de agentes patógenos mas dañinos (13-15).

LA ENFERMEDAD

La alteración de las barreras de protección, sea por ruptura, corte, punción u otro mecanismo, abre una brecha que permite el ingreso de los microorganismos a zonas no permitidas de nuestro cuerpo. Cuando este hecho ocurre, las bacterias ingresan, se diseminan, se reproducen y tratan de adaptarse luchando con el medio. Para ello producen y liberan enzimas o toxinas que alteran el equilibrio de los procesos biológicos del ser humano, lo que genera la enfermedad (11).

El control de la enfermedad va a depender de que se logre la restauración del equilibrio de los procesos biológicos y de la eliminación de la bacteria, ya sea por un agente que la destruya (antibacteriano) o por la eliminación a través del sistema inmunológico. Además de estos dos aspectos, debe eliminarse la causa que condicionó el ingreso de la bacteria. Con esto lo que se logra es el restablecimiento de las barreras, los niveles de seguridad y la restauración del equilibrio ecológico entre el ser humano y su biota ó entre la biota y su ser humano (11).

Los microorganismos han impactado tremendamente en la historia de la humanidad. Luego de que el hombre aprendió a superar a sus depredadores, la población de seres humanos creció tremendamente. Las guerras, los desastres naturales y las epidemias han sido las causas de mayor mortalidad. Bacterias que causan la peste, Influenza, tuberculosis, cólera han impactado tremendamente en el crecimiento poblacional. Los seres humanos, en su lucha por sobrevivir, han buscado e implementado una serie de medidas para el control y tratamiento de las enfermedades bacterianas (16,17).

LOS ANTIBIOTICOS COMO OPCION DE TRATAMIENTO

Los antibióticos son agentes terapéuticos que se vienen usando desde mediados del siglo pasado, aproximadamente 60 años atrás. El hallazgo de los mismos fue fruto de azar y ciencia. Fleming descubrió la penicilina por un olvido involuntario, el mismo que originó que placas sembradas para crecimiento bacteriano se contaminaran por un hongo, que llamativamente no permitía el crecimiento por zonas de las poblaciones ó colonias bacterianas. Este hallazgo iba a ser desechado como un error de procedimiento, pero surgió la pregunta de cómo este hongo había limitado el crecimiento bacteriano y a partir de la misma se descubrió y aisló el compuesto activo (18). Los antimicrobianos no son más que armas biológicas generadas por los microorganismos, para luchar o proteger su medio ambiente contra otros microorganismos. El hombre luego de descubrirlos ha logrado manipularlos mejorándolos químicamente y ha podido producirlos en forma industrial.

En la perspectiva actual de la medicina, al ser humanos enfermo se le debe restaurar la salud, y esta familia de fármacos ha ayudado a conseguir este objetivo para una serie de enfermedades infecciosas. La utilidad de los mismos no puede ser cuestionada, ya que una serie de procesos mórbidos han podido ser tratados y solucionados. Sin embargo, luego de

aproximadamente 60 años de uso de los antibióticos (tiempo que comparado con el periodo de existencia del ser humano en el planeta es muy pequeño, y comparado con el tiempo de existencia de las bacterias es despreciable), la utilidad a futuro de los mismos es muy incierta por la emergencia de la resistencia bacteriana (7,8,18-20).

La resistencia bacteriana es la expresión de una serie de mecanismos que permiten a las bacterias neutralizar la acción de los antibióticos. Estos son adquiridos de diferentes formas (mutaciones, transferencia de información intra o Inter-especies, natural ó intrínseca). A través de la resistencia bacteriana emergen especies que pueden adaptarse en un medio ambiente que presenta condiciones adversas para ellas (la presencia del antibiótico) (7,8).

Las especies seleccionadas colonizarán rápidamente al ser humano expuesto a tratamiento, de ahí se trasladarán al ambiente hospitalario desplazando u ocupando el espacio dejado por las especies bacterianas susceptibles que desaparezcan (7, 8, 18, 20). Las poblaciones bacterianas se irán seleccionando en el ambiente de acuerdo a su capacidad de subsistir, por lo tanto el organismo o área tratada con antibióticos será colonizada por microorganismos que han generado un mecanismo de resistencia o por microorganismos ambientales que tienen resistencia innata (presión de selección).

A la fecha se viene reportando una serie de problemas relacionados a la emergencia de resistencia bacteriana. Los gram negativos por ejemplo han desarrollado enzimas que inactivan moléculas de grupos grandes antibióticos como penicilinas, cefalosporinas y carbapenems. Los gram positivos como el pneumococo y estafilococo dorado han desarrollado cambios en las zonas de acción de los antibióticos, para evitar su acoplamiento o alterar el proceso sobre el cual actúan los antibióticos y de esta forma hacer inútil su acción (7, 8, 18).

Tenemos problemas de salud pública por entidades nosológicas como son las infecciones intra-hospitalarias, la globalización del neumococo resistente a penicilina en la ciudades, el problema de diarrea infantil multi-resistente en zonas de Asia, el problema de infección por gonococo multi-resistente.

La resistencia sin embargo, a pesar de ser un tema novedoso para los científicos, existe, como lo he comentado previamente, desde hace millones de años, ya que es un antídoto para que la bacteria pueda bloquear el agente que la destruye o es un escudo o protección que le permite adaptar su especie para subsistir. La resistencia por tanto nos colocará a corto plazo en la era pre-antibiótica, y las generaciones que nos sucedan tarde o temprano, verán que infecciones comunes como una neumonía, una infección dérmica o una tuberculosis sigan en el enfermo un proceso de evolución natural, y muy probablemente volverán a ser en un mecanismo de control ecológico de nuestra especie.

LA RESPONSABILIDAD DEL MEDICO

El médico, cuando administra un tratamiento antibiótico lo hace en el supuesto de que va a obtener un beneficio en el paciente. La decisión de tratar la toma en virtud de su experiencia personal, el testimonio de colegas, o basado en

evidencias científicas. Muchas de estas indicaciones actuales de tratamiento, sustentadas con evidencia científica pueden ser cuestionables. Comentaré algunas de la que a mi me llaman la atención:

La necesidad de terapia antibiótica sistémica:

Un enfermo puede estar afecto por una infección generalizada, dicho de otra forma la infección le afecta la totalidad del organismo. Otro grupo de pacientes pueda que tenga una infección localizada en un área corporal, lo que quiere decir que solo un sector muy restringido del cuerpo esta afectado por la infección. Una tercera situación es que el sujeto tenga una enfermedad en la que solo existe la sospecha de que este infectado por una especie bacteriana. Por último, puede darse la situación de que un sujeto se vaya a exponer a un proceso que lo coloque en riesgo de adquirir y desarrollar infección, en cuyo caso el antibiótico es usado para prevenir ocurrencia de la misma. En cada una de estas situaciones existen evidencias científicas sólidas de que dar tratamiento beneficia al grupo que lo recibe.

- En el caso de una infección generalizada, no tengo dudas de que la administración es necesaria, y debe llegar a todas las áreas afectadas del organismo del sujeto.
- En el caso de una infección localizada, el antibiótico administrado sistémicamente actuará sobre el área infectada, y se distribuirá y afectará en exceso a las zonas libres de infección; puede justificarse esto si es que no existe una forma eficaz de llegar solo al área afectada.
- En la tercera y cuarta opción, cuando se administra antibióticos a sujetos con sospecha de infección ó para prevenir infección, en menor o mayor proporción, se administrará tratamiento a una proporción de sujetos que no tienen una infección o enfermedad bacteriana (afectando todo su organismo), con el supuesto beneficio de evitar un riesgo potencial (una chance o probabilidad). En ambas situaciones, el tratamiento antibiótico cambiará la biota normal del sujeto, seleccionando organismos resistentes.
- La justificación de uso en las tres últimas opciones no tiene el mismo peso específico que en la primera, y el análisis de riesgo beneficio para el sujeto y la sociedad puede ser discutible.

El uso de antibióticos de amplio espectro:

Los médicos con mucha frecuencia usamos antibióticos de amplio espectro con la finalidad de ampliar la cobertura de protección al paciente. Entiéndase por esto que el médico al desconocer con exactitud cual es el agente causal, por razones de demora técnica de los métodos diagnósticos y ante un probable riesgo de daño que originaría la demora de iniciar el tratamiento (basando nuestra decisión en aspectos científicos, presión social, presión legal, recomendaciones de expertos), decide seleccionar un antibiótico con la capacidad de destruir a todo el listado de bacterias sospechosas de ser el agente causal de la enfermedad. Esto significa que se destruirá indiscriminadamente toda especie bacteriana, que esté en la zona enferma y en áreas sanas donde se distribuya el antibiótico, sean estas culpables o inocentes de la enfermedad, generando beneficio para el paciente, al margen de un tremendo desequilibrio en el ecosistema paciente-biota normal.

El tercer ejemplo que voy a discutir puede ser más polémico,

ya que él de los médicos reclama ó siente el derecho de decidir la prescripción del paciente. Es común encontrar para el tratamiento de la mayoría de entidades infecciosas la existencia de un listado de antibióticos ó familias de antibióticos que pueden ser usados como alternativas de tratamiento. La elección ó sugerencia de nuestra parte puede variar dependiendo de una serie de circunstancias como lo son: condiciones propias del paciente, susceptibilidad local de la bacteria, entre otras. Deberíamos por tanto seleccionar la opción recomendada para el manejo de esta infección en el contexto de nuestra comunidad y cambiar la misma solo en caso su paciente tenga una situación individual que amerite diferenciarlo. Sin embargo, esto no es lo que ocurre en la práctica diaria, ya que usamos nuestro derecho al libre albedrío, nuestro criterio o la opción que mas nos satisface. En consecuencia exponemos simultáneamente diferentes familias de antibióticos, lo que no favorece en absoluto la preservación de la flora bacteriana en la comunidad, y en consecuencia la opción de reservar para el futuro o para las siguientes generaciones que nos sucedan, opciones terapéuticas.

Otro ejemplo que puede ser cuestionable es el uso de antibióticos en la profilaxis quirúrgica. La utilidad de la misma ha sido demostrada científicamente, ya que su uso disminuye el riesgo de un sujeto intervenido quirúrgicamente desarrolle una infección. No podemos negar que existe un beneficio al sujeto individual, pero debemos ser concientes de que los sujetos que se exponen a este tratamiento solo tienen una baja probabilidad de infección prevenible por la profilaxis. Matemáticamente la mayor parte de los que han recibido profilaxis no iban a desarrollar infección y recibieron por lo tanto tratamiento en exceso. El impacto negativo de esta indicación en el sujeto individual es mínimo, pero el impacto colectivo por la generación de costos, toxicidad y resistencia es alto. Evidencia de esto es que en los hospitales complejos, donde cotidianamente se realiza esta práctica, existe una mayor frecuencia de resistencia bacteriana en el ambiente y el personal de las áreas quirúrgicas.

El impacto negativo de un tratamiento antibiótico, es el la destrucción del ecosistema de la biota bacteriana del sujeto, que va a redundar de todas formas en la selección de especies menos prevalentes pero que son resistentes a los antibióticos. El paciente es transformado en una fuente de contagio hacia otros pacientes, al personal hospitalario, al ambiente hospitalario y de ahí a la comunidad. Los hospitales, con pocos siglos de existencia, son centros de alta tecnología y ofertan respuestas a la comunidad, pero por otro lado se están convirtiendo en el foco más dinámico de generación de resistencia.

LA RESPONSABILIDAD SOCIAL

Complican más el análisis de este problema una serie de aspectos culturales originados por el estilo de vida de los seres humanos. El paciente y un serie de agentes sociales a su alrededor, requieren información sobre los avances de la ciencia médica y presionan en las decisiones de tratamiento y de investigación. La percepción de riesgo para los enfermos, familiares, políticos abogados, no es nada cercana a la percepción y el manejo de los mismos por médicos ó investigadores (21,22). Ante la presencia de enfermedad y riesgo, la presión que ejercen los mismos empuja a los

médicos a un sobre uso de los medicamentos.

Los administradores y auditores de seguros por ejemplo consideran una ventaja e inversión el disminuir los costos de atención. Esto significa que si uso antibióticos mas complejos, puedo ahorrar tiempo de internamiento, costos de personal, lucro cesante del paciente, etc, etc. En este caso prima en la decisión la utilidad financiera. El criterio de utilidad financiero puede empujar la decisiones hacia el otro lado, (ejemplo, si diagnosticar, ó seguir la evolución de la enfermedad es mas costoso que tratar, para que diagnosticar ó reevaluar al paciente, es mas rentable tratar ante la sola sospecha, lo que va a redundar en tratamiento de enfermedades que no requieren de tratamiento, ocasionando la administración de tratamientos en exceso).

Deseo comentar, algunas situaciones, que se alejan de la relación del sistema médico y el paciente, pero impactan en el fenómeno de resistencia bacteriana, como lo son los estilos de vida del ser humano.

- El consumismo, obliga a una producción masiva de alimentos, esto requiere del uso industrial de antibióticos como pesticidas para la protección en agricultura ó engorde de ganado. La exposición masiva de los mismos en el ecosistema impacta fuertemente en la generación de resistencia bacteriana a nivel del medio ambiente. Consecuencia de estos hábitos de producción y consumo, miles de toneladas de antibióticos son vertidos sin reparo a ambientes naturales sin una adecuada evaluación de control ambiental.
- Un factor no estimado por el control sanitarios es el impacto de la diseminación de las bacterias resistentes, a través de los sistemas de drenaje de excretas de los hospitales, en suelos agrícolas, ríos y océanos.
- Por ultimo el transporte masivo rápido, el turismo, la globalización están permitiendo la diseminación de estos agentes resistentes por el mundo más rápidamente de lo esperado.

LA RESPONSABILIDAD DE LOS INVESTIGADORES

Conseguir una nueva molécula antibiótica tiene una serie de procesos. Usualmente se buscan sustancias biológicas ó químicas que puedan cumplir este rol. Posteriormente se investiga sus propiedades antibacterianas en el laboratorio, luego se inician pruebas en tejidos celulares ó en seres vivos, con la finalidad de determinar su efecto sobre ellos. Cuando ha pasado pruebas de seguridad de estos niveles, se ensayan en seres humanos y se define las dosis, y las indicaciones. Existen varios aspectos de este proceso que se deben considerar:

Los resultados que se buscan:

- Las nuevas moléculas antibióticas suelen probarse contra la terapia convencional en virtud del principio de equiposidad. Debe existir antes del ensayo una duda razonable de que la nueva molécula no sea tan buena que sea no ético usar la terapia convencional. Por otro lado, el investigador no debe sospechar de que la droga experimental sea tan mala, que haga no ético dejar de usar el comparador.

Los resultados que se buscan responden a que sea igual ó algo mejor que el comparador, que sea menos tóxico, que sea bien aceptado para su uso por el paciente, y suele investigarse también aspectos relacionados con costo-beneficio.

- Por otro lado, existe información de que los estudios que preferentemente se publican suelen ser aquellos que obtienen resultados positivos, y se suele preferenciar la información que resalta las ventajas y soslayar las desventajas de las nuevas moléculas (sesgo de publicación).
- **La aprobación de la molécula:** La proporción de moléculas que logran ser aprobadas es una pequeña fracción de las que se investigan. La inversión es alta para obtener una molécula útil y la información que se requiere para lanzarlas al uso terapéutico es la mínima indispensable para el criterio actual. Muchas moléculas investigadas no logran ser aprobadas para uso en terapia en seres humanos por aspectos de seguridad o por que su posicionamiento en la terapéutica no va a producir la recuperación de la inversión. Por otro lado, el margen de tiempo que tienen las compañías que investigan estas moléculas para recuperar su inversión es muy estrecho, ya que más del 75% del tiempo de protección de la patente se pasa en los periodos de investigación y producción. Esto hace que el producto una vez lanzado al mercado tenga alta presión en el precio y en el mercadeo por parte de los que van a comercializar la molécula, ya que tiene un tiempo corto para el recupero de inversión.
- Cuando una nueva molécula sale al mercado, suele cerrarse la inversión en su investigación. A partir de ahí, la obtención de nueva información en relación al uso en la práctica diaria deja de ser riguroso, y suele dejarse a iniciativa de terceros, no cuenta con financiamiento, y lo usual es que se capte en forma pasiva, a nivel de los organismos estatales. Por otro lado, los médicos suelen asumir como un dogma la información que viene de las bases de evidencia científica, desperdiciando la opción de recoger la información de exposición de cientos de miles ó millones de sujetos que en condiciones reales se expondrán a la droga.
- El hecho de que los presupuestos de investigación de investigadores independientes, Universidades, Hospitales, Instituciones gubernamentales dependan del inversión de las empresas farmacéuticas, las que tienen intereses financieros, genera un conflicto de interés.
- Por otro lado esta la presión de la Sociedad Civil. El rol de la misma y sus diferentes actores introduce serios problemas como: presiones y estrés por resultados positivos, solicitudes de ahorro de tiempos para tener moléculas dirigidas a poblaciones vulnerables y que ejercen presión social.

Todo esto convierte a la investigación en un proceso que debe ser sistematizado y optimizado para mejorar su eficiencia, orientándola más hacia respuestas necesarias para grupos sociales, económicos, y menos hacia la inquietud de generar conocimiento útil para la sociedad.

Si la investigación fuera administrada con criterio de bien social, de beneficio a la humanidad al mejor plazo ¿cuál es la razón por la que se autoriza investigar nuevas moléculas antibióticas en indicaciones para las cuales en este momento

contamos ya con buenas alternativas terapéuticas? Preguntas como ésta nos hacen replantear la respuesta que deseamos a la pregunta **¿Cómo la investigación de estas nuevas moléculas beneficia al ser humano y a la sociedad?** .

¿TRABAJAMOS PARA PRESERVAR LAS MOLECULAS ANTIBIOTICAS PARA EL FUTURO ?

La respuesta podría estar en un replanteamiento del punto de equilibrio de la ética de todos los actores. Todos somos responsables del hecho de que tres generaciones después de la aparición de los antibióticos estemos dejando una herencia ó futuro incierto a nuestros descendientes.

Las autoridades reguladoras de investigación deben buscar un nuevo punto de equilibrio en la protección de los intereses de quienes invierten en investigación, a fin de disminuir la presión que esto origina en todos los puntos del proceso. Se debe estudiar una forma de que los que invierten recuperen su inversión en un plazo que no genere presiones en la obtención de resultados, ni obligue a poner los medicamentos a costos elevados para la recuperación de la inversión y lleve a un punto ético equilibrado los aspectos de mercadeo. .

Los organismos reguladores y los comités de ética deben evaluar muy a conciencia la necesidad de autorizar investigación de nuevas moléculas, en indicaciones donde existen alternativas eficientes. Se debe prever el reemplazo de moléculas oportunamente evitando generar una sobre oferta de antibióticos en el mercado.

Los investigadores deben considerar dentro de los objetivos de investigación aspectos relacionados a uso racional de las moléculas, y el impacto que el uso adecuado o inadecuado de las mismas puede generar en el medio ambiente.

Los comités de ética, los científicos, la sociedad deben replantar el concepto de riesgo-beneficio. El concepto de salud, orientado a la preservación física, emocional, mental, espiritual y social del sujeto debe ser mejorado. Muchos de los factores que condicionan este problema se deben a esta premisa, ya que solucionar el problema prefiriendo al ser individual suele generar daño colectivo. ¿Es ético tratar de preservar la salud de un sujeto, a costa de un deterioro del medio ambiente, poniendo en riesgo la sociedad del futuro? La resistencia antibiótica es una peligrosa herencia que estamos dejando por tanto, debemos replantear nuestros objetivos de investigación hacia la búsqueda de respuestas que satisfagan las necesidades de salud de los seres humanos, pero analizando el riesgo-beneficio en varios planos: como individuos, como sociedad, y como una especie sostenible preservando el ecosistema del planeta.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

01. Real Academia de la Lengua. Diccionario de la Lengua Española. Vigésima segunda edición. Disponible en URL: <http://www.rae.es/>
02. Todar K. Overview of Bacteriology. *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. University of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology. Disponible en URL: <http://textbookofbacteriology.net/bacteriology.html>

03. Fenchel T and Finlay BJ. The ubiquity of small species: Patterns of local and global diversity. *Bioscience* 2004; 54: 777-84.
04. Todar K. Prokaryotes in the environment . *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. University of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology. Disponible en URL: <http://textbookofbacteriology.net/bacteriology.html>
05. Delwiche CF. The genomic palimpsest: genomics in evolution and ecology
06. Michael CA, Gillings MR, Holmes AJ, Hughes L, Andrew NR, Holley MP, and Stokes HW. Mobile gene cassettes: a fundamental resource for bacterial evolution. *The American Naturalist* 2004; 164:1-12.
07. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992; 257:1064-73.
08. Levy SB. The challenge of antibiotic resistance. *Sci Am*. 1998;278(3):46-53.
09. Kleessen B, Bezirtzoglou E and MaËttoË J. Culture-based knowledge on biodiversity, development and stability of human gastrointestinal microflora. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2000; Suppl 2: 53-63
10. Todar K. The bacterial Flora of human. *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. University of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology. Disponible en URL: <http://textbookofbacteriology.net/bacteriology.html>
11. Mandell. Principles And Practice of Infectious Diseases. Fifth Edition 2000.
12. Pabich WL, Fihn SD, Stamm WE, Scholes D Boyko EJ and Gupta K. Prevalence of determinants of vaginal alteration in post-menopausal women. *J Infect Dis* 2003; 188: 1054-58.
13. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P and Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development *Acta Paediatrica* 2003; Suppl 441: 48-55.
14. Guarner F and Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *The Lancet* 2003; 360: 512- 519.
15. Adlerberth I, Cerquetti M, Poilane I, Wold A and Collignon A. Mechanisms of colonisation and colonisation resistance of the digestive tract. Part 1: Bacteria: host interactions. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2000; Suppl 2: 223- 239
16. Mitchell P. The archaeological study of epidemic and infectious disease. *World Archaeology* 2002; 35: 171-79.
17. Ramenofsky AF, Wilbur AK and Stone AC. Native American disease history: past, present and future directions. *World Archaeology* 2003; 35: 245-57.
18. Echevarria J, Iglesias D. Estafilococos meticilino-resistentes, un problema actual en la emergencia de resistencia entre los Gram positivos. *Revista Médica Herediana* 2003; 14:195-203.
19. Livermore DM. Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology,
20. Burke A. Antibiotic resistance, *Medical Clinics of North America* 84(6) 2000
21. Cutter SL. Vulnerability of science and science vulnerability. *Annals of the Association of American Geographers* 2003; 93: 1-12.
22. Ehrlich PR. Bioethics: Are our priorities right? *Bioscience* 2003; 53: 1207-16