Una revisión crítica de la era de los antibióticos

Aspectos históricos y epidemiológicos de la antibioterapia

Dr. Xavier Uriarte

THE ANTIBIOTIC'S ERA, A CRITICAL REVIEW. URIARTE X
Keywords: History, antibitherapy, Iatrogenics, Resistences
English abstract: Ehrlich and Hata begun the antibiotic's era with the discovery of Neosalvarsan; Dogmack discovered sulphamides, and few later, Fleming discovered penicilline. After this, many antibiotics are released to market, and in today's prescription, nearly 30% of all total pharmacy sales are antibiotics; but also 30% of hospital urgency cares are due to adverse reactions to medication, being this the 4th mortality cause in the world. Today's use of antibiotics are not constricted to human beings, because veterinary use is widespread, not only to battle infection, but also as a weight enhancer for cattle. The indiscrimante use of antibiotics has boosted resistences, allergies and new bacterial strains, being inactive tot reat several new diseases, like these supposedly produced by prions.

Un viaje por la historia

Con el inicio del siglo XX, se desarrollan los primeros pasos en la lucha antibacteriana. El premio Nobel Paul Ehrlich (1854-1915) junto a su colaborador Sahachiro Hata son considerados como pioneros de la quimioterapia al descubrir, en el año 1909, una sustancia integrada por compuestos de arsénico denominada Neosalvarsan; éste fármaco tuvo un éxito notable en el tratamiento de la sífilis. Sin embargo, la repercusión en el mundo de dicha terapéutica fue muy limitada. Pocos años después, el químico Gerhard Domagk (1895-1964) introdujo una terapia química que impedía la reproducción de las bacterias: el prontosil, del grupo de las sulfamidas. El 15 de febrero de 1935, publica en un trabajo experimental el tratamiento de la infección intestinal grave en ratones, que supone el principio de la era de las sulfamidas.

En el año 1929, el médico Alexander Fleming (1881-1955) descubrió el efecto destructor de las bacterias (bactericida) del hongo *Penicillium notatum*. Aunque publicó este descubrimiento, el mundo científico no lo tomó en consideración. Su campo de aplicación resultaba extraordinario en las heridas gravemente infectadas y en las infecciones graves.

Independientemente, René Dubos (1900-1970), microbiólogo de prestigio, gracias a su formación inicial en química vegetal, observó como en la tierra las cepas bacterianas fabricaban sustancias activas antibióticas.

En el año 1939, con el comienzo de la IIª Guerra Mundial, en la Universidad de Oxford, Walter Florey recupera las investigaciones de Dubos y de Fleming, haciendo posible, gracias a la inestimable colaboración de Chan, la fabricación a gran escala de la penicilina en el continente americano.

Es evidente que los primeros beneficiarios de este fármaco fueron los heridos y enfermos de la guerra. Tras el final del conflicto bélico, en el año 1945, llegó por primera vez la penicilina al continente europeo.

En 1944 Waksman obtiene la estreptomicina a partir del hongo *streptomices*.

En la década de los 50, ante la ineficacia de la penicilina en la tuberculosis, se inicia la generación de los tuberculostáticos, a base de la estreptomicina.

En los años 60, aparece una nueva ola de antibióticos aplicados en ciertos procesos tumorales, derivados del *streptomices* y denominados antibióticos antitumorales.

Ya en 1940, Abraham y Chain publican las primeras observaciones sobre poblaciones bacterianas resistentes a la penicilina. Es el caso de la bacteria *Escherichia coli*, productora de una enzima que desactiva la penicilina.

La utilización de los antibióticos en animales se remonta a la década de los 50.

Con la aparición de frecuentes infecciones entre los animales de granja y por la necesidad de acelerar el crecimiento de los mismos se introduce progresivamente el uso de dicho fármaco.

En Dinamarca, en 1994, por cada 24 kilos del antibiótico vancomicina prescritos en medicina humana se prescribieron 1.000 veces más en veterinaria.

Desde los años 70, distintos estudios han mostrado que el 50% de todos los medicamentos recetados ambulatoriamente eran inapropiados e incorrectamente indicados.

De otros estudios resulta que 7 de cada 10 personas reciben antibióticos cuando necesitan curar resfriados corrientes. Actualmente se tiene por costumbre recetar a cualquier enfermo.

Hoy en España se consume casi una caja de antibióticos por habitante y año.

Desde hace veinte años el 30% de medicamentos consumidos son antibióticos. Las resistencias bacterianas, gene-

radas en estos veinte años de utilización masiva de los antibióticos, han pasado de manera ascendente del 30% al 50%, haciéndose muchas de ellas, intratables. Los primeros casos de efectos secundarios de los antibióticos se observaron ya desde los inicios de su aplicación.

En el año 1998 se publican datos, en revistas científicas de reconocido prestigio, referentes a la relación entre morbilidad-mortalidad y la utilización de fármacos. Destacaremos algunos datos:

- El 30% de los ingresos en urgencias estarían provocados por el uso de medicamentos.
- La cuarta causa de mortalidad en el mundo occidental estaría motivada por el uso indiscriminado de los medicamentos.
- Muchas de las reacciones alérgicas, disminuciones de la respuesta inmunitaria y alteraciones de la sangre, serían una pequeña muestra de las enfermedades causadas por los antibióticos.

De tal manera que a lo largo de los años se han tenido que prohibir, retirar o restringir algunos de estos fármacos utilizados tanto en veterinaria como en medicina.

En los países industrializados casi todos los ciudadanos han sido tratados alguna vez con antimicrobianos, que en conjunto representan el primer grupo de fármacos en cuanto a ventas.

El coste se ha incrementado. En 1983 el mercado mundial total ascendió a 9 billones de dólares, y se espera que esta cifra supere los 40 billones a principios del nuevo milenio.

Hablemos de los antibióticos

Actualmente existen en el mercado más de un centenar de agentes antimicrobianos que se utilizan tanto en veterinaria como en medicina.

La prescripción actualmente, en nuestro país, mayoritariamente es ambulatoria, a través de las farmacias, clínicas veterinarias y tiendas de alimentación animal.

En España existe un consumo elevadísimo de las denominadas ampicilinas y amoxicilinas. En la última década, el incremento del consumo de las cefalosporinas, eritromicinas y norfloxacinas ha sido realmente espectacular.

Nuestro país es conocido en Europa por ser de los mejores clientes de la industria farmacéutica, siendo el consumo por habitante el mayor de la comunidad europea.

Como consecuencia de esta situación se observan un aumento tanto de las enfermedades e intoxicaciones alimentarias producidas por el uso de los antibióticos como un incremento de los costes terapéuticos y de las resistencias bacterianas.

Tipos de antibióticos

A lo largo de estos 60 años de era antimicrobiana, han sido un total de 18 grupos de antibióticos los que están a la disposición de la prescripción médica, farmacéutica, veterinaria y alimentaria.

Son las siguientes:

1. penicilinas,
2. cefalosporinas,
3. monobactámicos,
4. carbapenémicos,
5. aminoglucósidos,
6. macrólidos,
7. quinolonas,
8. sulfamidas,
9. tetraciclinas,
10. nitrofuranos,
11. nitromidazoles,
12. polipeptídicos,
13. glucopeptídicos,
14. cloranfenicol,
15. tuberculostáticos,
16. antifúngicos,
17. antivirales, y
18. antitumorales.

En la década de los 80, Gran Bretaña, dentro de un plan de política antibiótica, estableció una serie de criterios para la utilización facultativa de los diferentes grupos de antimicrobianos.

- Entre los antibióticos que podían ser prescritos, de manera limitada, por médicos y farmacéuticos se encontraban: penicilinas, amoxicilinas, flucloxacilina, cefuroxima, gentamicina, metronidazol, ácido nalidíxico, pipemídico, nitrofurantoína, rifampicina, isoniacida, clotrimazol, griseofulvina, nistatina, aciclovir y sulfamidas.
- Podían ser indicados, con uso limitado, en unidades especiales y hospitalarias: vancomicina, piperacilina, mezlocilina, ceftazidima y ciprofloxacino, tuberculostáticos, antitumorales, antifúngicos y tetraciclinas.
- Se consideraron como no recomendables ni utilizables: amikacina, cotrimoxazol, cloranfenicol, estreptomicina, algunas cefalosporinas y algunos antiobióticos activos frente a las pseudomonas.

Los antibióticos se han utilizado y se utilizan en veterinaria y en medicina alopáticas con finalidad preventiva, terapéutica, aditiva, estabilizadora y transgénica.

Antibióticos y prevención

Preventivamente se podrían utilizar, de manera seleccionada, no masiva y sin muchas garantías de eficacia, para disminuir la transmisión de ciertas infecciones como son la tuberculosis, la meningitis bacteriana y la endocarditis infecciosa.

Antibióticos y eficacia terapéutica

Terapéuticamente para tratar algunas de las infecciones que se presentan en nuestro medio.

Desde el inicio de la era antimicrobiana se tuvo muy claro que se trataba de unos fármacos con gran capacidad de actuación y de eficacia en situaciones infecciosas graves bacterianas y de hongos.

Entre las más frecuentes e importantes caben citar tanto las heridas abiertas, intervenciones quirúrgicas, septicemias (infección en la sangre), perforaciones y complicaciones viscerales (pulmonar, encefálica,

El consumo por habitante y año de antibióticos, es en España el mayor de la Comunidad Europea

cardíaca, renal; puerperal, etc.), infecciones propias del contacto sexual (las gonorreas y la sífilis) así como la tuberculosis y la brucelosis.

Sin embargo, su ineficacia es real en las infecciones virales. Y también en las infecciones que aparecen en las prótesis (valvulares y articulares), en las infecciones causadas por protozoos, legionelas, aspergillius y micobacterias atípicas.

En el XXVII Curso de Antibioterapia celebrado en Barcelona en el año 1997, el Dr. Ludvik Drobnic, jefe del servicio de enfermedades infecciosas del Hospital del Mar afirmó que algunas infecciones como la sinusitis y la fiebre reumática tenían peor evolución si eran tratadas con antibióticos.

Los niveles de curación eran similares tanto si eran tratados los pacientes como si no. En este sentido, este prestigioso médico señalaba que la incidencia de fiebre reumática tras la amigdalitis en los países industrializados es de 0,6 /100.000 habitantes, mientras que los accidentes graves con la penicilina oscilan entre un 5 y un 10/100.000, lo que invalida en la mayoría de los casos su tratamiento con antibióticos.

Por cada kilo de vancomicina utilizado en la especie humana se utilizan mil en animales

Antibióticos y crecimiento del ganado

Se utilizan como aditivos para acelerar la velocidad de crecimiento de los seres vivos. Este efecto es muy utilizado desde hace tiempo en ganadería para que los animales coman poco y pesen mucho. Es una práctica muy utilizada entre los ganaderos. Este ahorro de alimento equivale aproximadamente a la ganancia del granjero. Se trata de aditivos alimentarios permitidos y autorizados que actúan como factores de crecimiento.

Parece ser que actúan suprimiendo el metabolismo de la flora intestinal de los animales, con lo que consumen menos nutrientes, ganando el animal en peso.

Un estudio del gobierno estadounidense realizado en el año 1992, afirmaba que el ganado recibe 80 veces más antibióticos (penicilinas y tetraciclinas) que los humanos. En este informe, al referirse a la leche, señalaba que se había descubierto en la misma la presencia de restos de 62 antibióticos.

Antibióticos tóxicos y vacunas

A manera de estabilizador, es utilizado como conservante en la fabricación y preservación de las vacunas.

Entre los antibióticos más usados son kanamicina, nistatina, estreptomicina y neomicina.

Todos ellos como hemos dicho, con anterioridad, son de utilización muy restringida o no recomendada.

Encontraremos presencia de estos antimicrobianos en las vacunas de la polio, rubéola y varicela.

Antibióticos y transgénicos

En la tecnología transgénica se utiliza acompañando al vector que introduce la información genética en la fabricación del maíz transgénico. Actualmente el antibiótico más usado en este proceso de ingeniería genética es la ampicilina.

Acción de los antibióticos

La utilización de los antibióticos ha abierto la caja de Pandora bacteriana y está planteando serios problemas a la comunidad actual. Clásicamente estos fármacos fueron valorados por ser sustancias extraídas de los hongos, en un principio, y posteriormente de manera sintética en los laboratorios.

Muy recientemente se ha descubierto el fenómeno de producción de antimicrobianos por el propio organismo, a través de las poblaciones microbianas que habitan en nosotros, es lo que se denomina fabricación endógena de antibióticos; así como toda una serie de plantas y alimentos con potente acción antibiótica. En un principio se observó que la eficacia de éstos radicaba en la capacidad de interferir con las reacciones vitales de los microbios, provocando la detección de su desarrollo (acción bacteriostática) o su muerte (acción bactericida). Por lo tanto, la actuación de los mismos se centraba en bloquear la reproducción de la población microbiana favorable (saprófita) y desfavorable (agresiva).

La acción de los antibióticos podía recaer sobre la pared y la membrana bacterianas, el cromosoma y la síntesis de las proteínas bacterianas.

Desde este concepto, durante décadas, se vivió una gran euforia terapéutica. Se llegó, en ciertos foros de la investigación, a afirmar que la guerra contra los microbios había sido ganada en el presente siglo. Incluso algunos sectores ultramodernos visualizaron un mundo sin microorganismos y plantearon la guerra total: un planeta limpio de microbios. Fue históricamente una exaltación inconsciente y pretenciosa. Después de la aplicación indiscriminada y alegre de los antimicrobianos, los microbios fueron poco a poco respondiendo creando sus propios mecanismos de adaptación ante el ataque de millones y millones de dosis durante tantos años.

Su respuesta se organizó en torno a varias estrategias diferentes.

Resistencias bacterianas

La más conocida es la denominada resistencia bacteriana. Consiste en generar suficientes cambios en la bacteria para que ésta neutralice y desactive el antibiótico en cuestión.

Según el Estudio Sauce (Sensibilidad a los Antimicro-

bianos Usados en la Comunidad en España), un trabajo multicéntrico español que pone de manifiesto el problema de las resistencias bacterianas, la resistencia media del neumococo a la penicilina, en el año 1973, era cero; mientras que en el año 1998 oscila entre 36% y 50%.

Otro tanto sucede con el meningococo que, en el período 1987-1992, ha pasado del 26% al 43%.

Esta situación es extensible a otros microbios como son *Neisseria gonorrhoeae, meningococo, enterococos, estafilococos, micobacterias, haemofilus, serratia, estreptococos, citrobacter, morganella, Esquerichia Coli, aspergillus, candida*, etc.

Por si fuera poco, los gérmenes pueden volverse resistentes a antibióticos con los que nunca se habían topado. Por ejemplo, en mujeres tratadas con tetraciclinas para una infección urinaria, la bacteria *E. coli* se hizo resistente no sólo a ese fármaco sino también a otros antibióticos.

Otro gérmen que da muchos problemas en el medio hospitalario es el *estafilococo áureo*, responsable de ciertas pulmonías y de infecciones postquirúrgicas. El 40% de los estafilococos resisten a casi todos los antibióticos.

Últimamente se ha emprendido una cruzada a muerte contra el *Helicobacter pylori*, que se dice es causante de la úlcera de estómago. Ciertos sectores de la medicina alopática han creído encontrar la solución a dicha enfermedad utilizando una terapia con antibióticos. Sin embargo, desde las academias de la medicina se empieza a considerar a dicho microorganismo como muy beneficioso e incluso protector de la flora digestiva.

Antibióticos y transmisión de las resistencias

En los países industrializados, responsables del 25% de la producción cárnica mundial, la utilización masiva de antibióticos puede ser el origen del aumento tan rápido de las resistencias en la cadena de los alimentos.

El Instituto Robert Koch en Alemania, tras años de observaciones, analizó en un trabajo presentado en el año 1998 la transmisión de resistencias entre animales y seres humanos.

Llegó a la conclusión que los gérmenes frecuentes en los animales como son la *salmonella*, el *campylobacter*, los *enterococos*, la *Esquerichia Coli* y otros podían transmitir sus resistencias a los seres humanos, a través de la ingesta de las carnes, huevos y derivados de la leche.

Uso indiscriminado y agresividad bacteriana

Otro tipo de respuesta adaptativa frecuente es la fabricación por parte de los microbios de sustancias con gran capacidad tóxica para el organismo, denominadas endotoxinas, que dan al gérmen mayor agresividad.

Es como si la bacteria, al repeler el ataque, contraatacase aún todavía con mucha mayor potencia, generando moléculas de alta toxicidad que se extienden a lo largo de la circulación general en un proceso de metastización, denominado septicemia.

Antibióticos y priones

Los priones serían, que no la última, la respuesta adaptativa de los microbios descubierta por el premio Nobel Stanley Prusiner en el año 1996 ante el fenómeno socioeconómico desatado por el mal de las vacas locas.

Esta enfermedad descrita, a partir de las lesiones y alteraciones neurológicas observadas, en un principio en el ganado vacuno, puede aparecer en personas operadas y transplantadas hayan o no comido productos animales.

También se ha descrito la muerte por dicha enfermedad

Todos los Orotatos NO son iguales!!!

OROTATOS ALEMANES®

Los orotatos alemanes son gastroresistentes, procesados siguiendo estrictos criterios de calidad, para asegurar una perfecta absorción mineral.

LA GAMA MAS AMPLIA DEL MERCADO

Orotato de Calcio (450 mg) y Magnesio (50 mg)	Ref. 000045
Orotato de Calcio (250 mg) y Magnesio (50 mg)	Ref. 000046
Orotato de Calcio, Magnesio, Condroitina.	Ref. 000066
Orotato de Calcio (450 mg), Magnesio (50 mg) y Litio (50 mg).	Ref. 000047
Orotato de Calcio (200 mg), Magnesio (50 mg) y Litio (50 mg).	Ref. 000048
Orotato de Litio (75 mg).	Ref. 000049
Orotato de Hierro (100 mg).	Ref. 000050
Orotato de Zinc (40 mg) con B6.	Ref. 000051
Orotato de Cobre (24 mg), Zinc (50 mg).	Ref. 000052
Orotato de Magnesio (500 mg).	Ref. 000053
Orotato de Magnesio (250 mg).	Ref. 000054
Orotato de Potasio (300 mg).	Ref. 000055
Orotato de Manganeso (15 mg).	Ref. 000057
Orotato de Colina e Inositol.	Ref. 000060
L+DL aspartato de Calcio.	Ref. 000061
DL aspartato de Potasio y Magnesio.	Ref. 000062
EAP Calcio, Magnesio, Potasio.	Ref. 000063
EAP Ca (450 mg).	Ref. 000072
Esqualeno con vitamina E.	Ref. 000064
Sulfato de condroitina.	Ref. 000065
Ruma-nat.	Ref. 000067
Migra-Nat.	Ref. 000068
Espasmo-nat.	Ref. 000081
Relax-nat.	Ref. 000080
Biosil.	Ref. 000069

INFORMACION Y PEDIDOS:
NATUR-IMPORT, S.L. · CALDERS, 182-184 · 08203 SABADELL (BARCELONA) · TEL. 93 712 38 70 · FAX 93 711 40 35

de colectivos tratados con la hormona de crecimiento proveniente de animales ya enfermos.

Se transmitiría del animal al ser humano a través de la carne, leche y derivados, embutidos, huevos y quesos. Es éste, el prión, una proteína de la célula animal alterada a partir de un gen enviado por la población bacteriana. Este tipo de respuesta se encuadraría dentro del intercambio genético que realizarían los microbios con las células animales.

Nuevas enfermedades y antibióticos

Prácticamente todos los antibióticos pueden inducir efectos adversos que pueden oscilar entre ligeros y severos. Entre los efectos secundarios más graves de los antibióticos destacaremos la reacción anafiláctica a la penicilina presente en una cada 200.000 inyecciones. Aparece inmediatamente después de la inyección de la misma.

- Reacciones alérgicas: puede aparecer ante cualquiera de los antimicrobianos ya anteriormente descritos. Se pueden manifestar en la piel, en forma de urticaria. En los bronquios, en forma de asma. En el intestino, en forma de diarrea, colitis y colitis pseudomembranosa (muy grave).
- Nefrotoxicidad (alteración renal): frecuente después de la utilización de la gentamicina, kanamicina, neomicina, cefalosporinas, tetraciclinas, sulfamidas, vancomicina, polimixina, rifampicina,
- Ototoxicidad (alteración auditiva): después del empleo de la estreptomicina, vancomicina, kanamicina, eritromicina.
- Neurotoxicidad: en forma de psicosis, alucinaciones, temblores, somnolencia, depresión, vértigos, convulsiones, ansiedad, alteración del sueño, neuritis, relativamente frecuente después de la utilización de la penicilina, isoniacidas, quinolonas, eritromicina, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, cloranfenicol, tetraciclinas, aztreonam, imipenem. Recientemente, los servicios españoles de farmacovigilancia, recibieron observaciones referentes a cuadros de confusión tras la utilización de la grepafloxacina (grupo de las fluoroquinolonas), comercializada en nuestro país en el mes de octubre del 98.
- Depresión de la médula ósea: con manifestaciones de disminución en el número de plaquetas, hematíes y leucocitos. Ante el uso de cloranfenicol, cefalosporina, imipenem, septrim, nitrofurantoína.
- Hepatoxicidad (alteración del hígado): frecuente con la utilización del cotrimoxazol, cefalosporinas, aztreonam, ácido clavulánico, eritromicina, tetraciclinas, antisépticos urinarios.
- Efectos adversos leves: señalaremos ciertos transtornos digestivos, alérgicos y de fotosensibilización (tetraciclinas, griseofulvina y antisépticos urinarios).

Antibiótico e infección endógena

Diversos trabajos experimentales han demostrado la existencia de desplazamiento de bacterias desde el tubo digestivo hacia la circulación general, favorecidas claramente por la alteración de la capacidad inmunitaria de la flora intestinal. Este fenómeno, no tan solo, se da en salud, sino también en ciertos estados patológicos. Cuando la presencia de ciertos gérmenes como las pseudomonas, *E. coli*, estafilococos, sobrepasa los 10 (8) g en heces, frecuentemente tras el tratamiento con antibióticos entre 5 y 28 días anteriores, alteran el equilibrio de la microflora y extienden las bacterias más allá de sus fronteras, produciéndose la enfermedad infecciosa grave nosocomial o complicándose una infección inicialmente benigna.

Actualmente es sabido que la yatrogenia antibiótica hospitalaria oscila entre un 15% y un 25%, según las épocas.

El presidente del Colegio de Médicos de Barcelona afirmaba, en el mes de febrero de 1999, que este tipo de complicaciones infecciosas graves, era el precio a pagar por los adelantos de la tecnología biomédica.

Sin embargo, todos estos datos no hacen sino convulsionar y destrozar el dogma de las infecciones por contaminación exógena.

Confirmando, en la actualidad, el papel de los antibióticos en la génesis de las infecciones endógenas.

Antibiótico y medio hospitalario

Como se ha podido observar, el empleo de los antibióticos puede generar tantas enfermedades que se plantean serias dudas en cuanto a los beneficios en su utilización masiva e indiscriminada.

Se situaría, en el nuevo milenio, como un fármaco útil ante las infecciones susodichas y de uso restrictivo, básicamente, en el medio hospitalario.

Su consumo masivo y empírico en el medio ambulatorio, únicamente sirve para contaminar más las aguas, la tierra, los vegetales y los animales.

Terapéutica de las infecciones

En la actualidad, la mayor parte de las infecciones, que se presentan en la población española, precisan solamente tratamiento ambulatorio. Son infecciones benignas, tanto bacterianas, virales como de hongos, de las vías respiratorias (sinusitis, bronquitis, neumonía, gripe, etc.), digestivas (diarreas estivales y gripe), urinarias bajas, genitales (uretritis, vaginitis, bartholinitis), cutáneas (erupciones) y sanguíneas (mononucleosis). Cursan generalmente con manifestaciones de inflamación y de fiebre.

Ante la infección, es importante cuidar nuestro cuerpo a base de descanso y de reposo, de ayuno y de dieta hipocalórica, de una correcta ventilación, humidificación e insolación del espacio, de unas aplicaciones oportunas de hidroterapia, de termoterapia, de arcilla, de buen afecto y de tranquilidad del espíritu, del empleo de fitoterapia y o homeopatía.

Es importante, no utilizar fármacos ni supresores de la fiebre, ni de la inflamación ni de los microorganismos.

Bibliografía

1. El Principio de la era antibiótica. Historia médica. Revista Profesión Médica. 10 de Marzo 1990.

2. Prieto J. Del milagro de la penicilina al problema de las resistencias. Enfermedades Infecciosas hoy. Tema monográfico nº13. Revista Jano. Vol. LII, nº1206. Abril 1997.

3. Sanchez E. Introducción al estudio de las enfermedades estreptocócicas en la infancia. Revista Anales Españoles de Pediatría. Vol 15, nº2. Agosto 1981.

4. Muntañola M. Cuando el Aspergillus llega al hospital. Sección Salud. Periódico El País. 25 Enero 1999.

5. De La Chesnais E. Le Marché espagnol au début de ses concentrations. Industrie et Médicament. Impact Quotidien, nº1010. 13 de Fevrier 1997.

6. Parquet N. Augmentation inquiétante des souches de méningocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline en Espagne. Lettre de l'infectiologue, tome XII, supplément nº 3 au nº 8. Oct. 1997.

7. Baquero F. No hay catástrofe humana mayor que el abuso de antibióticos. Diario Médico 4 de noviembre 1998.

8. Drobnic L. España, el país europeo de mayor consumo antibiótico. 7 DM nº352/30-1-98.

9. Diarrea y colitis por antibióticos. Boletín Terapéutico Andaluz. Vol 14, nº6. 1998.

10. Confusió per grepafloxacina. Butlletí groc. Servei Farmacovigilancia Generalitat. Vol 12, nº 2, març-abril 1999.

11. Begley S. The End of Antibiotics. Newsweek March 28, 1994.

12. Drobnic L. Antibióticos y su aplicación clínica. Editorial Jims. 1ª edición. 1992.

13. Acar J. El final de la era de los antibióticos. Mundo Científico 197. Enero 1999.