



# Universidad Austral de Chile

---

Facultad de Ciencias  
Escuela Química y Farmacia

**Profesor Patrocinante: Dr. J. Humberto Dölz Vargas**

**Instituto de Farmacia**

**Facultad de Ciencias**

**Profesor Co-Patrocinante: Dr. Antonio Morris Peralta**

**Químico Farmacéutico**

**Laboratorio GSK**

**Estudio cualitativo y cuantitativo de las Quinolonas y Fluoroquinolonas  
importadas y autorizadas para uso y disposición en Medicina y en Veterinaria en  
Chile, en el período 1998-2001. consideraciones sobre su impacto para la Salud  
Pública y el Medio Ambiente**

**Tesis de grado presentada como  
parte de los requisitos para optar al  
Título de Químico Farmacéutico**

**Ana Rita Millanao Balboa**

**Valdivia Chile 2002**

*"Si quieres conocer el pasado mira el presente que es su resultado.*

*Si quieres conocer el futuro, mira el presente que es su causa."*

*BUDA*

*Esta tesis esta dedicada a mis  
padres Olga y Juan y a mis  
hermanas Carolina y María Loreto.*

## **Agradecimientos**

Me gustaría dar las gracias a las muchas personas que hicieron posible este esfuerzo. De forma muy especial agradezco al Dr. Antonio Morris, quién a través del Laboratorio GSK, hizo posible el financiamiento del presente estudio. Al Sr. José Larios, quién me facilitó información en el Banco Central de Chile. A la Srta. Paulina Atenas, quién me proporcionó la información obtenida en la Cámara de Comercio de Santiago, sin costo alguno. A la Dra. Silvia Pizarro y Dra. Gabriela Comberti, quienes me facilitaron los documentos de uso y disposición en el Servicio Agrícola y Ganadero. A la Dra. Tatiana Tobar y Dra. Isabel Sánchez quienes me proporcionaron los documentos de uso y disposición en el Instituto de Salud Pública de Chile. También le doy las gracias a la Dra. Carin Akesson por su valiosa ayuda en la finalización de este trabajo. Al Dr. Humberto Dölz, a quién le estoy profundamente agradecida por su infinita colaboración, apoyo, confianza y gestiones realizadas para la materialización de este trabajo.

A mis padres y a mis hermanas quienes me apoyaron y acompañaron incondicionalmente, desde que comencé mi camino en esta hermosa carrera. A Jorge por todo su amor y comprensión.

Finalmente, les debo las gracias a todas aquellas personas que de una u otra manera me fueron apoyando en la realización de este trabajo.

## ÍNDICE

Capítulo		Página
<b>1</b>	<b>Resumen.</b>	1
<b>2</b>	<b>Summary.</b>	3
<b>3</b>	<b>Introducción.</b>	5
3.1	Generalidades sobre las quinolonas y fluoroquinolonas.	17
3.1.1	Modo de acción y mecanismos de resistencia.	17
3.1.2	Áreas de uso de quinolonas y fluoroquinolonas y estado actual de la resistencia clínica.	23
3.2	Antecedentes seleccionados que fundamentan la hipótesis del trabajo.	27
<b>4</b>	<b>Material y Método.</b>	32
4.1	Fuentes de información.	32
4.2	Recolección de datos.	33
4.2.1	Vademécum.	33
4.2.2	Banco Central de Chile.	34
4.2.3	Cámara de Comercio de Santiago.	35
4.2.4	Servicio Agrícola y Ganadero (SAG).	36
4.2.5	Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).	37
4.3	Procesamiento de datos.	38
4.4	Presentación de resultados.	39
<b>5</b>	<b>Resultados y Discusión.</b>	40
5.1	Datos obtenidos en la Cámara de Comercio de Santiago.	42

Capítulo	Página
5.1.1 Datos totales de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país, según Cámara de Comercio de Santiago.	42
5.1.2 Datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso en medicina humana, según Cámara de Comercio de Santiago.	43
5.1.3 Datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso en medicina veterinaria, según Cámara de Comercio de Santiago.	45
5.2 Datos obtenidos en el Instituto de Salud Pública de Chile y en el Servicio Agrícola y Ganadero.	48
5.2.1 Datos obtenidos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina humana por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).	48
5.2.2 Datos obtenidos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria por el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG).	49
5.3 Comparación de la cantidad total de quinolonas y fluoroquinolonas importadas, según Cámara de Comercio de Santiago, con la cantidad total de autorizaciones de uso y disposición de quinolonas y fluoroquinolonas emanadas del ISP y SAG, conjuntamente.	51
5.3.1 Comparación de los datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana, según Cámara de Comercio de Santiago, con los datos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición por el Instituto de Salud Pública de Chile.	53

Capítulo		Página
5.3.2	Comparación de los datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria, según Cámara de Comercio de Santiago, con los datos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición por el Servicio Agrícola y Ganadero.	55
5.4	Comparación de las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana y para medicina veterinaria, según Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998-2001.	57
5.5	Análisis y discusión de los porcentajes de las importaciones de las quinolonas y fluoroquinolonas, obtenidas en la Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998-2001.	58
5.6	Análisis y discusión de los porcentajes de variación de las importaciones de las quinolonas y fluoroquinolonas, obtenidas en la Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998-2001.	61
5.7	Comparación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en medicina humana y en medicina veterinaria como grupos, durante el período 1998-2001.	64
<b>6</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>69</b>
<b>7</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>Tablas</b>	<b>83</b>
<b>9</b>	<b>Gráficos</b>	<b>91</b>
<b>10</b>	<b>Figuras</b>	<b>100</b>
<b>11</b>	<b>Anexos</b>	<b>106</b>

Capítulo

Página

**12 Abreviaciones**

113

## 1. RESUMEN

Las quinolonas (Q) y fluoroquinolonas (FQ) son importantes agentes antimicrobianos en el tratamiento de enfermedades infecciosas del hombre. Lamentablemente en Chile, estos antimicrobianos son empleados en medicina y en veterinaria, sin tener en consideración ninguna recomendación de organismos internacionales (OMS) para el resguardo de la salud pública. Un ejemplo lo constituye el hecho de que en nuestro país, no se conocen las cantidades importadas de Q y FQ, ni los sitios de mayor uso, ni si ellas son usadas correctamente o prudentemente. El principal objetivo de nuestro estudio fue caracterizar el arsenal farmacológico de Q y FQ importadas al país durante el período 1998-2001 y conocer los sitios de uso y el marco regulatorio correspondiente. Para ello se obtuvo los datos de las importaciones en el Banco Central de Chile y en la Cámara de Comercio de Santiago. Posteriormente, se revisaron las autorizaciones de uso y disposición para medicina y para veterinaria en el Instituto de Salud Pública de Chile y en el Servicio Agrícola y Ganadero, respectivamente.

En el período considerado, se importaron al país un total de 366.6 toneladas de Q y FQ, de las cuales 40.3 toneladas correspondieron a importaciones para uso en medicina y 326.2 toneladas correspondieron a importaciones para uso en veterinaria. Se autorizaron para uso y disposición en el Instituto de Salud Pública de Chile el 99.5 % de las toneladas de Q y FQ importadas para medicina humana (40.1 toneladas). Sin embargo, sólo se autorizaron para uso y disposición en el Servicio Agrícola y Ganadero el 37.1 % de las toneladas de Q y FQ importadas para uso veterinario (121.1 toneladas).

De las Q y FQ para uso veterinario, la flumequina fue la FQ que en mayor cantidad fue importada, alcanzando 170.3 toneladas. De las Q, el ácido oxolínico alcanzó la cifra de 115.2

toneladas. El uso mayoritario de ambos productos es en la salmonicultura. El enrofloxacin (FQ) alcanzó las 31.2 toneladas importadas. Sin embargo, para esta fluoroquinolona no se pudo determinar el porcentaje de la cantidad total que se destina al uso en aves, cerdos, terneros y peces.

De las Q y FQ para uso en medicina, el ciprofloxacino fue la FQ que se importó en mayor cantidad, alcanzando 34.7 toneladas. Entre las Q, el ácido nalidíxico y el ácido pipemídico, alcanzaron en conjunto la cifra de 2.6 toneladas. El levofloxacino (FQ), alcanzó las 1.3 toneladas.

Inconcebiblemente y contrario a las normas internacionales, el norfloxacino (FQ) fue importado para ser empleado en veterinaria (9.5 toneladas) y para ser empleado en medicina (1.9 toneladas).

Los resultados indican que las cantidades importadas de Q y FQ para uso en veterinaria, son muy superiores a las cantidades importadas de Q y FQ para uso en medicina. Sumado a lo anterior, los resultados indican que en contraste con el Instituto de Salud Pública, las Q y FQ importadas para ser usadas en veterinaria en nuestro país, no están siendo sometidas al control exigido por la normativa vigente, la cual establece la obligación de que el 100 % de las importaciones deba contar con la autorización de uso y disposición, función asignada para los productos veterinarios al Servicio Agrícola y Ganadero.

Estos resultados constituyen una evidencia concluyente de que en Chile se ignoran las recomendaciones internacionales acerca del uso de las Q y FQ y, además, ponen de manifiesto la urgente necesidad de que las autoridades de la salud de nuestro país, determinen que el control y regulación de la totalidad de los antibacterianos importados al país, por el impacto que su uso causa en la salud pública, sea materia de una sola Institución, el Instituto de Salud Pública de Chile, en su condición de organismo técnico rector de los medicamentos en el país.

## 2. SUMMARY

The quinolones (Q) and fluoroquinolones (FQ) are important antimicrobial agents for the treatment of infectious diseases. Unfortunately, in Chile these antimicrobials are used in human and veterinary medicine, without considering the recommendation of international organizations (WHO) for the security of public health. An example constitutes the fact that, in our country, the quantities of imported Q and FQ are not known, nor the sites of major use, nor if they are used correctly or prudently. The principal aim of this study was to characterize the pharmacological arsenal of Q and FQ imported for the country during the period 1998-2001 and to know the sites of use and the corresponding regulative frame. To this effect, information of the imports was obtained in the Banco Central de Chile and in the Cámara de Comercio de Santiago. Later the authorizations for use and dispositions for human and veterinary medicine were checked in the Instituto de Salud Pública de Chile and in the Servicio Agrícola y Ganadero, respectively.

The total import to the country in the period considered in this study was 366.6 tons of Q and FQ, of which 40.3 tons corresponded to imports for use in human medicine and 326.2 tons corresponded to imports for use in veterinary medicine. 99.5 % of the tons was authorized for use and disposition in the Instituto de Salud Pública de Chile of Q and FQ imported for human medicine (40.1 tons). Nevertheless, only 37.1 % of the tons was authorized for use and disposition in the Servicio Agrícola y Ganadero of Q and FQ imported for veterinary use (121.1 tons).

Of the Q and FQ for veterinary use, flumequine was the FQ imported in greatest amount, reaching 170.3 tons. Of the Q, the oxolinic acid reached the number of 115.2 tons. The majority use of both products is in the salmon farming. The enrofloxacin (FQ) reached 31.2 imported

tons. Nevertheless, for this fluoroquinolone it was not possible to determine the percentages of the total quantity that are destined to the use in birds, swine, calves and fishes.

Of the Q and FQ for use in human medicine, the ciprofloxacin was the FQ that was imported in greatest quantity, reaching 34.7 tons. The import of the Q nalidixic acid and pipemidic acid, reached a total of 2.6 tons. The levofloxacin (FQ), reached 1.3 tons.

Inconceivably and in contradiction to the international procedure, the norfloxacin (FQ) was imported to be used in veterinary (9.5 tons) and to be used in human medicine (1.9 tons).

The results indicate that the quantities imported of Q and FQ for use in veterinary medicine, are very superior to the quantities imported of Q and FQ for use in human medicine. In addition, the results indicate that in contrast with the Instituto de Salud Pública, the Q and FQ imported to be used in veterinary medicine in our country, are not being submitted to the control demanded by the current regulation which establish the obligation to authorize use and disposition of 100 % of the import, function assigned for the veterinary products to the Servicio Agrícola y Ganadero.

These results constitute a conclusive evidence that in Chile the international recommendations concerning the use of Q and FQ are ignored and, besides, demonstrate the urgent need that the health authorities of our country, determine that the control and regulation of the antibacterials, for the impact there their use causes in public health, should be the responsibility of one institution, the Instituto de Salud Pública de Chile, in its condition of the organism governing the use of drugs in this country.

### 3. INTRODUCCION

Desde el momento en que los antibacterianos fueron descubiertos, en la tercera década del siglo pasado, produjeron un significativo y exitoso cambio en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Desde entonces, han salvado millones de vidas, reduciendo la morbilidad y mortalidad de enfermedades que, antes de su descubrimiento, se pensaban eran incurables (WHO, 2000 a).

Sin embargo, los antibacterianos no sólo son utilizados para tratar infecciones en el hombre, si no que también son empleados en animales, en la agricultura, en la acuicultura y en las plantas (Levy, 1987; Dölz, 1992; WHO, 2001; Vidaver, 2002). Otra área de aplicación es en ingeniería genética, donde se utilizan como marcadores genéticos (Hayes and Wolf, 1990; WHO, 2001), además han sido herramientas esenciales en la dilucidación de las funciones celulares en la que ellos intervienen y algunos antibióticos también son de gran beneficio en la quimioterapia del cáncer (Pratt, 1977; Dölz, 1999).

Lamentablemente y concomitantemente al uso de los primeros antibacterianos, comenzó a observarse la aparición de cepas resistentes, lo que luego se puso de manifiesto para todos los antibacterianos que iban siendo introducidos al mercado farmacéutico (WHO, 2000 a). Desde el primer caso descrito de *Staphylococcus aureus* resistente, seguido de la descripción de cepas resistentes de gonococos, de *Shigella* y de *Salmonella* (WHO, 2000 a), la resistencia a los antimicrobianos ha avanzado en forma creciente y se ha convertido, en la actualidad, en la mayor amenaza para la Salud Pública, con repercusiones económicas, sociales y políticas de alcance mundial (Levy, 1998 a; Wise *et al*, 1998; WHO, 2000 a; WHO, 2000 b; WHO, 2001).

Los microorganismos que causan enfermedades infecciosas se están haciendo cada vez más difíciles de eliminar, trayendo como consecuencias fracasos en el tratamiento de las

enfermedades, aumento del tiempo de duración de los tratamientos y, lo que es más grave, cobrando la vida de los pacientes (WHO, 2000 a). Así por ejemplo, un viejo asesino, el bacilo de Koch se está tornando cada vez más difícil de tratar por el creciente aumento de la resistencia a los fármacos antimicrobianos (Levy, 1998 a; WHO, 2000 a).

La resistencia de las bacterias es un fenómeno natural, como parte de la evolución, adaptación y selección de las especies. La introducción de los antibacterianos por el hombre ha alterado el delicado y frágil equilibrio de las bacterias con el medio ambiente, al ejercer presión selectiva sobre ellas, es decir, la presencia del antimicrobiano mata a las bacterias sensibles y favorece la persistencia de aquellas bacterias que son insensibles a él (Levy, 1987). La combinación de uso, mal uso y abuso de estos fármacos, en distintos ecosistemas, ha favorecido el acelerado surgimiento de diferentes cepas de bacterias patógenas multirresistentes (Levy, 1987; Khachatourians, 1998; Levy, 1998 a; WHO, 2000 a; WHO, 2000 b; WHO, 2001). El hecho de que el uso de los antibacterianos genere resistencia en los microorganismos expuestos a ellos, y que estos a su vez pueden transferir tal condición a otros microorganismos, trae como consecuencia un problema ecológico y de Salud Pública, situación que no ocurre con el resto de los medicamentos por cuanto su efecto terapéutico sólo afecta al individuo que lo recibe. Tal diferencia fundamental le confiere al antibacteriano una dimensión social y global que no puede ni debe ser soslayada, determinando que las autoridades de salud en todo el mundo deban controlar, regular y vigilar su uso (Levy, 1998 a; Levy, 1998 b; Wise *et al*, 1998; WHO, 2000 a; WHO, 2001).

La quimioterapia antimicrobiana es definida como un procedimiento terapéutico que consiste en el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias mediante fármacos denominados antibióticos, que son producidos por hongos, actinomicetos y por lo tanto de origen

natural, y mediante agentes quimioterápicos, que son sustancias químicas producidas en el laboratorio de síntesis orgánica (Pratt, 1981; Dölz, 1999). En rigor el término antimicrobiano y antibacteriano encierra estos dos conceptos. Sin embargo, en la lectura del presente texto, los términos antibacteriano, antimicrobiano y antibiótico, serán utilizados como sinónimos.

Existen bacterias que no son afectadas por algunos antibióticos, ya sea porque carecen del sitio de acción del antibiótico o por que son inaccesibles a ellos, lo cual es una característica peculiar de cada especie, la que está determinada genéticamente e integrada entre sus características morfológicas y/o funcionales. Este fenómeno de insensibilidad bacteriana a los antibióticos se define como resistencia natural. Ejemplos son la resistencia de las cepas de *Pseudomonas* a la ampicilina o de las especies *Proteus* a las tetraciclinas (Hayes and Wolf, 1990; Tenover and McGowan, 1996; Cunha, 1999; Dölz, 1999).

Otras especies son susceptibles al antibacteriano, pero por distintas razones es posible aislar variantes que no lo son y que crecen normalmente en presencia de concentraciones inhibitorias del antibacteriano. En este caso se habla de resistencia adquirida (Hayes and Wolf, 1990; Brock *et al*, 1998; Dölz, 1999). Desde un punto de vista clínico, se considera que un microorganismo se ha hecho resistente a un antibiótico, cuando la concentración o dosis de éste, que era más que suficiente para inhibir el crecimiento o destruir el microorganismo, deja de ser efectiva (Dölz, 1999).

La resistencia implica, necesariamente, un cambio genético en la bacteria. Se denomina gen de resistencia en una bacteria, a aquel gen que posee la capacidad de conferir resistencia a un antibiótico (Tomasz, 1994; Brock *et al*, 1998). Existen distintos mecanismos por los cuales las bacterias se hacen resistentes. Uno de estos mecanismos es la mutación, la cual puede ser producida por cambios en la secuencia de nucleótidos. Tal fenómeno puede ser propio de la

bacteria o condicionado por la acción de agentes tales como mutágenos químicos o la luz ultravioleta, a los que las bacterias están frecuentemente expuestas (Brock *et al*, 1998). Estos cambios genéticos ocurren al azar, en la frecuencia de una célula por cada  $10^7$  a  $10^{10}$  células y se transmiten en sentido vertical (Hayes and Wolf, 1990; Davies, 1994; Brock *et al*, 1998). Estos cambios pueden ser cromosómicos o puntiformes, afectando a una extensión considerable de genes o sólo a unos pocos genes, respectivamente. Las mutaciones implicadas en la resistencia bacteriana son puntiformes (Davies, 1994; Dölz, 1999). La base molecular de la resistencia a estreptomicina es una mutación ribosómica, a quinolonas es una mutación del gen que codifica para la DNA girasa y a rifampicina es una mutación del gen que codifica para RNA polimerasa (Hayes and Wolf, 1990; Davies, 1994). Los antimicrobianos no causan mutaciones genéticas y su presencia sólo constituye una presión para la selección de las correspondientes mutantes (Levy, 1987; Hayes and Wolf, 1990)

Otros mecanismos de adquisición de resistencia de importancia en clínica, son la transformación, la transducción y la conjugación. Estos fenómenos son de evolución horizontal, y ocurren debido a la adquisición de determinantes de resistencia de una célula donante (Neu, 1992; Brock *et al*, 1998). En la figura N° 1, se puede observar como las bacterias pueden captar DNA por estos tres modos diferentes. La transformación, es el proceso por el cual una célula bacteriana capta DNA desnudo libre en el medio y lo incorpora a su genoma. La base molecular de la resistencia a la penicilina en *Pneumococcus* y *Neisseria* es un ejemplo de este fenómeno. La transducción, otro proceso natural de transferencia de material genético, se efectúa por medio de un bacteriófago que son virus que transportan un fragmento cromosómico de su huésped natural que son las bacterias. La transducción es importante en la transferencia de resistencia a antibacterianos en cepas de *Staphylococcus aureus*, donde son transferidos genes que codifican

para resistencia a eritromicina, tetraciclina o cloramfenicol (Tomasz, 1994). Un tercer mecanismo de adquisición de resistencia, es la conjugación, la cual exige el contacto de bacteria a bacteria y es la manera más común de transferencia de determinantes de resistencia a través de elementos extracromosomales, entre los que se encuentran plásmidos, transposones e integrones (Davies, 1994).

Los plásmidos son pequeñas piezas circulares de DNA bicatenario, las cuales se replican independientemente del DNA cromosomal. Ellos no transportan genes de actividad metabólica esencial, sin embargo, son capaces de conferir otras propiedades tales como aumentar su capacidad de adaptación al medio, su capacidad patogénica y desarrollar resistencia a antibacterianos (Davies, 1994; Brock *et al*, 1998). Los plásmidos que contienen genes que codifican para resistencia, se denominan plásmidos R o factores R y son transferidos de una célula a otra a través de un pili sexual. Tales factores fueron descubiertos al final de la década de los años 50 por los investigadores japoneses Watanabe y Mitsushashi y han sido encontrados, desde entonces, en muchas bacterias a través del mundo y son responsables de la multiresistencia a antibióticos de muchos patógenos Gram negativos clínicamente importantes (Davies, 1994). Un ejemplo lo constituye la especie *Shigella* que posee plásmidos que codifican resistencia para ampicilina, cloramfenicol, tetraciclina, aminoglicósidos y trimetoprim/sulfametoxazol (Neu, 1992).

Los transposones son secuencias específicas de DNA, cuyas copias pueden trasladarse independientemente a otras posiciones dentro del genoma bacteriano o desde el cromosoma a un plásmido o desde un plásmido a otro. Ellos portan genes que codifican para su propia transposición (Neu, 1992). Los integrones en cambio, son elementos genéticos móviles que requieren la actividad de una integrasa que catalice una reacción de recombinación sitio

específica entre dos secuencias cortas de DNA. Los integrones contienen uno o más genes de resistencia a los antibacterianos, los cuales están presentes como un “cassette” de genes móviles, insertado entre dos regiones conservadas de DNA (Roy, 1995; García, 1998). Gran parte de estos elementos, plásmidos, transposones e integrones, se encuentran distribuidos ampliamente en bacterias Gram negativas. La rápida diseminación de genes de resistencia a los antibacterianos entre los microorganismos, se debe a la presencia de estos elementos extracromosomales y son los responsables de la multirresistencia presente en muchas bacterias patógenas clínicamente importantes. Por lo tanto, los elementos extracromosomales le permiten a las bacterias adaptarse al medio y responder rápidamente a los cambios ambientales de éste (Neu, 1992; Davies, 1994). En la figura N° 2, se representa un esquema que muestra la ruta por la cual los genes de resistencia a los antibióticos son adquiridos por las bacterias en respuesta a la presión de selección por el uso del antibiótico. El “pool” de genes de resistencia representa todas las fuentes potenciales de DNA que codifican para determinantes de resistencia a antibióticos en el ambiente; este incluye hospitales, granjas u otros microambientes donde los antibacterianos son usados para controlar el desarrollo bacteriano.

Un antibiótico inhibe el crecimiento bacteriano si es capaz de penetrar al interior de la célula bacteriana, interactuar con una estructura involucrada en una función esencial e inhibir significativamente esa función esencial. Si al menos uno de estos pasos no es operativo, la bacteria llega a ser resistente a un antibiótico (Davies, 1994; Dölz, 1999).

Existen diversos mecanismos de expresión bioquímica de la resistencia, ya sea ésta causada por mutación o por transferencia de genes. Uno de ellos es la inactivación del antibiótico, a través de enzimas que rompen sus estructuras (las  $\beta$ -lactamasas que rompen el anillo  $\beta$ -lactámico de penicilinas y cefalosporinas) o, enzimas que agregan un grupo cambiando la

estructura del antibacteriano e inactivándolo, éste es el caso de la acetilación del cloramfenicol y la fosforilación de los aminoglicósidos (Hayes and Wolf, 1990; Neu, 1992; Davies, 1994; Nikaido, 1994).

Otro mecanismo de la expresión de la resistencia involucra alteraciones en los sitios blanco de acción de los antimicrobianos, disminuyendo así la afinidad de la estructura diana por el antimicrobiano (Neu, 1992; Spratt, 1994). Ejemplo de estos son mutaciones de la DNA girasa, blanco de las fluoroquinolonas (Hayes and Wolf, 1990; Willmott and Maxwell, 1993; Spratt, 1994).

Cambios en la permeabilidad de la membrana celular que disminuyen o impiden el ingreso del antibiótico al interior de la célula bacteriana, son también una forma de expresión bioquímica de la resistencia (Hayes and Wolf, 1990; Neu, 1992; Nikaido, 1994).

La eliminación del fármaco desde el medio interno de la bacteria a través de una bomba que lo expulsa activamente, impide que el antibiótico alcance concentraciones efectivas al interior de la célula (Hayes and Wolf, 1990; Nikaido, 1994). El ejemplo más estudiado es la bomba de eliminación de tetraciclinas y, recientemente ha sido descrito un mecanismo similar que elimina fluoroquinolonas en bacterias Gram negativas, Gram positivas y Micobacterias (Davies, 1994; Poole, 2000).

El desarrollo de una vía metabólica alternativa, el aumento de la concentración de un metabolito que antagoniza al antibacteriano y el aumento de la producción de enzimas que son el blanco de la acción inhibitoria del antibiótico, son los otros mecanismos bioquímicos por los cuales las bacterias expresan resistencia a los antimicrobianos (Hayes and Wolf, 1990; Neu, 1992; WHO, 1997; Davies, 1994; Nikaido, 1994; Dölz, 1999).

El grave problema del aumento de la resistencia en los últimos años y la aparición de cepas bacterianas multirresistentes, es debido fundamentalmente al uso y sobre todo al mal uso y abuso que se hace de los antibacterianos en distintos ecosistemas (Neu, 1992; Witte, 1998; Levy 1998 a; Levy 1998 b; Khachatourians, 1998; Wise *et al*, 1998; WHO, 2000 a). Hay datos que indican que sobre el 75% del total de antibacterianos usados, es de valor terapéutico cuestionable (Wise *et al*, 1998). Prescripciones empíricas, tratamientos incompletos, subdosificación, abuso de agentes antimicrobianos de amplio espectro, uso en animales tales como profilaxis o promoción del crecimiento, favorece el acelerado surgimiento de cepas multirresistentes, disminuyendo cada vez más el limitado arsenal terapéutico con el que se cuenta hoy día (Levy, 1998 a; Khachatourians, 1998; Dölz, 1999; WHO, 2000 a; WHO, 2001).

Consciente de la gravedad del problema, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha considerado la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos, como la crisis emergente de la Salud Pública que requiere urgente atención (WHO, 1997; WHO, 2000 a; WHO, 2000 b; WHO, 2001). Consecuentemente, la OMS es la organización internacional que en estos momentos se encuentra coordinando las acciones globales para evaluar, contener y reducir el impacto de la resistencia a los antibacterianos.

Entre las diferentes acciones consideradas como fundamentales para caracterizar y enfrentar la amenaza del problema de la resistencia, está el establecer sistemas de vigilancia. La vigilancia de la resistencia a los antibacterianos es de crítica importancia, por cuanto provee información de la magnitud, de la tendencia de la resistencia y permite, en consecuencia, ejercer las acciones que tiendan a su contención y a la reducción del problema. Los datos obtenidos de la vigilancia son, por lo tanto, esenciales para el desarrollo de normas de uso prudente y establecer los cambios necesarios para mantener la eficiencia del arsenal farmacológico existente,

asegurando con ello la salud de la población (Levy, 1998 b; WHO, 2000 b; WHO, 2001; APUA, 2002).

Los países deben fomentar sistemas de control y de desarrollo científico sostenible, para detectar los agentes patógenos resistentes a los antibacterianos tempranamente, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria. Por otra parte, es de importancia monitorear volúmenes y patrones de uso de antimicrobianos, así como evaluar periódicamente el impacto de las medidas de control. La OMS ha considerado que dentro de las medidas que urge fomentar, está la reducción del uso de antimicrobianos en los animales destinados para el consumo humano (WHO 1997; WHO, 2000 a; WHO, 2000 b), así como también vigilar la resistencia a los antimicrobianos entre patógenos zoonóticos y comensales responsables de infecciones en el hombre y también estudiar el grado de contaminación bacteriana de los productos alimenticios de origen animal y vegetal, así como el grado de resistencia a los antimicrobianos de los agentes contaminantes (WHO, 2001).

La OMS celebró en Ginebra, en junio de 2000, la adopción de los “Principios Globales para la Contención de la Resistencia a los Antimicrobianos en los Animales Destinados para Consumo”, estos principios constituyen un marco de recomendaciones para reducir la administración excesiva y la administración indebida de antimicrobianos a los animales destinados para alimento y cuyo objetivo es la protección de la salud humana. Este tema fue luego incluido en la “Estrategia Mundial OMS de Contención de la Resistencia a los Antimicrobianos” (“WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance”), publicada en septiembre del mismo año. Anticipándose a estas recomendaciones Dinamarca, en 1997, estableció un programa de vigilancia que estudia el consumo de antibacterianos en el hombre y en los animales productores de alimentos (Wegener *et al*, 1997).

Cada vez hay más evidencia científica que da cuenta de la conexión entre el uso indiscriminado de agentes antimicrobianos en producción animal y la agroindustria, lo que se ha puesto de manifiesto con la frecuente aparición y extensión de bacterias patógenas resistentes a los antibacterianos que son usados en tales áreas (Khachatourians, 1998; Levy, 1998 c; Witte, 1998; APUA, 1999; Falkow, 2001; Gorbach, 2001; White *et al*, 2001; WHO, 2001). Lo anterior, además, se ha relacionado con el aumento de los fracasos de los tratamientos de enfermedades infecciosas en los humanos, causadas por bacterias resistentes provenientes de granjas agrícolas (WHO, 2001). Un ejemplo que demuestra lo anterior, es el caso de un niño de doce años que estaba afectado por una salmonelosis resistente a ceftriaxona, adquirida en una granja de ganado bovino. La cepa de *Salmonella* resistente a ceftriaxona aislada del niño, era indistinguible de una cepa aislada del ganado. (Fey *et al*, 2000).

Las bacterias entéricas de los animales de alimento, están expuestas a una gran presión selectiva, porque muchos fármacos antimicrobianos son administrados en el alimento o en el agua durante el proceso productivo. Además, muchos fármacos antimicrobianos son excretados en forma activa desde la orina o las fecas y persisten en el ambiente por períodos prolongados de tiempo, donde pueden ejercer presión selectiva sobre el ambiente bacteriano (WHO, 2001). Un estudio en pollos de una granja, mostró como el tratamiento con dosis subterapéuticas de oxitetraciclina producía cambios dramáticos en la flora fecal de los pollos tratados. Se demostró que más del 90% de coliformes eran resistentes a dicho fármaco, dentro de las 24 a 36 horas siguientes a la introducción del antibacteriano. Además del cambio en la flora de los pollos, se observó un cambio en la flora intestinal de los humanos que vivían en la granja, situación observada dentro de 3 a 6 meses después de la introducción del alimento suplementado con

oxitetraciclina para los pollos. Estos individuos comenzaron a excretar gran cantidad de organismos resistentes y multirresistentes (Levy, 1987).

Otro ejemplo es en el cultivo de peces, donde se ha estimado que entre el 70-80% de los antimicrobianos administrados pueden acumularse en el sedimento acuático (WHO, 2001). Las implicaciones de esta exposición ambiental son poco conocidas (Oróstegui, 1999; WHO, 2001). En Chile, un trabajo en un centro de cultivo de salmones reveló que la multirresistencia de bacterias alóctonas como autóctonas a los antimicrobianos es un fenómeno real y que se presenta para antibacterianos de uso en medicina humana y para antibacterianos de uso en medicina veterinaria (Oróstegui, 1999).

Se estima que el 50% de todos los antimicrobianos producidos en Estados Unidos, son administrados a los animales (Gorbach, 2001; Pugliese and Favero, 2001; WHO, 2001) y, de esta cantidad cerca del 90% son dados como promotores del crecimiento y como agentes profilácticos (Khachatourians, 1998). La mayoría de estos agentes son administrados al ganado a través del forraje. Los piensos con antimicrobianos en bajas dosis, incrementan la ganancia de peso de un 3% a 5% (ej; 35 grs de bacitracina, clortetraciclina o eritromicina por cabeza por día o 7140 grs de tilosina o neomicina por tonelada de pienso) (Khachatourians, 1998; Witte, 1998). El uso de antibacterianos a dosis subterapéuticas se convierte, en consecuencia, en el mejor escenario para la emergencia de bacterias resistentes a los antibióticos (Levy, 1987; Khachatourians, 1998). Ya en 1963, en Gran Bretaña, se documentó por primera vez, una cepa de *Salmonella typhimurium* con elevados niveles de resistencia en distintos lotes de forraje (D'Aoust, 1992). Por otra parte, un estudio realizado en productos acuícolas, que incluía peces y mariscos exportados desde Canadá a Estados Unidos, entre 1986 y 1989, describió también cepas de *Salmonella* con altos niveles de resistencia (D'Aoust, 1992).

Antecedentes seleccionados en la literatura consultada, indican que la cantidad de antibacterianos que ingresa para producción animal es 100 a 1000 veces mayor que lo destinado para uso en la población humana (Khachatourians, 1998; Witte, 1998). En Australia, desde 1992 a 1996, se importaron en promedio 582 kilos de vancomicina por año para propósitos médicos y, 62.642 kilos de avoparcina por año para producción animal (Witte, 1998). Es conveniente destacar que vancomicina y avoparcina son glicopéptidos muy similares en estructura y mecanismo de acción, por lo que la posibilidad de resistencia cruzada es alta (Witte, 1998). Hay estudios que confirman lo anterior y demuestran que el uso de avoparcina como promotor de crecimiento en animales de alimento, ha creado un reservorio de cepas de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (VRE) en estos animales. Asimismo, se ha documentado la transferencia de VRE desde los animales a los humanos (Wegener *et al*, 1999; WHO, 2001). La Unión Europea, atendiendo a las evidencias científicas de tal uso, prohibió la utilización de promotores del crecimiento que sean análogos o tengan alguna relación estructural con aquellos antibacterianos empleados en el hombre (DANMAP, 2000). Países como Dinamarca y Alemania han monitoreado la prevalencia de la resistencia del VRE, y han demostrado que ella ha disminuido en animales destinados para alimento desde la prohibición de los promotores de crecimiento (Aarestrup *et al*, 2001; WHO, 2001).

El uso de quinolonas y fluoroquinolonas ha sido identificado como un área de creciente preocupación (Witte, 1998; WHO, 1998; Wegener, 1999; WHO, 2000 b; WHO, 2001), debido a la importancia que esta familia de antimicrobianos representa para el tratamiento de una amplia clase de infecciones en humanos, incluyendo las infecciones causadas por bacterias zoonóticas transmitidas a humanos vía cadena alimentaria, por ejemplo *Campylobacter spp* y *Salmonella*

(Heriskstad *et al*, 1997; Piddock, 1998; WHO, 1998; Wegener, 1999; Aarestrup *et al*, 2000; WHO, 2000 a).

### **3.1 Generalidades sobre las quinolonas y fluoroquinolonas.**

Las quinolonas y fluoroquinolonas constituyen una gran familia de antimicrobianos ampliamente usados en clínica. Se clasifican en dos grupos: las quinolonas de primera generación, de espectro reducido y, las quinolonas de segunda generación que son las quinolonas fluoradas o fluoroquinolonas de amplio espectro (Cordiés *et al*, 1998). Descubierta al azar en 1962, en plena síntesis de la cloroquina, el ácido nalidíxico fue el primer miembro de las quinolonas con actividad contra algunos microorganismos aerobios Gram negativos y dado que alcanzaba altas concentraciones en la orina, comenzó a ser utilizado en el tratamiento de infecciones urinarias (Cordiés *et al*, 1998). Otros miembros del grupo aparecieron después, como el ácido oxolínico, el ácido piromídico y el ácido pipemídico. El descubrimiento de que cambios en la estructura química de éste grupo de moléculas, modificaban su espectro antibacteriano y sus características farmacocinéticas, llevó a la síntesis en 1973 de la primera quinolona con un átomo de flúor, la flumequina. Luego, a partir del año 1978, comienza la denominada era de las fluoroquinolonas con las síntesis del norfloxacin, ciprofloxacino, enoxacin y otras moléculas más (Florez, 1997) (Figuras N° 3 y N° 4).

#### **3.1.1 Modo de acción y mecanismos de resistencia.**

El primer sitio de acción descrito para las quinolonas y fluoroquinolonas fue la enzima bacteriana DNA girasa. La DNA girasa es una enzima esencial, responsable, en parte, de la mantención de la topología del DNA dentro de la célula bacteriana. Esta enzima está constituida

por dos proteínas, GyrA y GyrB, las cuales forman un complejo  $A_2B_2$  en la enzima activa (Berger *et al*, 1996; Bagel *et al*, 1999). La DNA girasa (topoisomerasa II bacteriana), es una enzima que participa en la segregación de pares de cromosomas recién replicados, en la condensación de cromosomas y mantiene, en las células bacterianas, a todos los DNA circulares en forma superenrollada. Durante la replicación, estas enzimas son capaces de aumentar o disminuir el grado de superenrollamiento del DNA, produciendo cortes en ambas hebras de esta macromolécula, permitiendo así el avance de la horquilla de replicación, para reparar después los cortes con gran rapidez (Lehninger *et al*, 1995; Brock *et al*, 1998; Barnard and Maxwell, 2001). En rigor, lo que la DNA girasa hace es introducir cambios en la topología del DNA circular cerrado, separando la hélice en ambas hebras y produciendo en el DNA una escisión o corte transitorio, constituido por cuatro pares de bases, pasando otro segmento de DNA a través de esta ruptura transitoria y resellando los terminales que habían sido separados (Figura N° 5). En este contexto, las quinolonas y fluoroquinolonas ejercen su toxicidad sobre la célula bacteriana, estabilizando el DNA de doble hebra que ha sido roto por la DNA girasa, de manera que el posterior ligamiento no puede ocurrir. El complejo ternario, DNA- DNA girasa- quinolona, bloquea la transcripción (Willmott *et al*, 1994) y, más importante en términos de sobrevivencia celular, la replicación del DNA (Hiasa *et al*, 1996; Wentzell and Maxwell, 2000; Barnard and Maxwell, 2001). En las bacterias expuestas a quinolonas se inician una serie de eventos, las cuales incluyen filamentación, inducción del sistema de reparación SOS, y cambios en la permeabilidad, los que, uno u otro, todos o algunos en combinación, traen como consecuencia la muerte de la bacteria (Courtright *et al*, 1988). Las evidencias experimentales que demuestran que el efecto bactericida de las quinolonas es reducido cuando hay inhibición de la síntesis de proteínas o RNA, apoyan la hipótesis que la muerte bacteriana condicionada por éstos fármacos

está mediada, ya sea por la inducción de un crecimiento desbalanceado o por la síntesis de proteínas específicas (Courtright *et al*, 1988). Hasta ahora, no hay un modelo definitivo para la interacción de las quinolonas con la girasa, aunque se piensa que el DNA y el  $Mg^{2+}$  están involucrados en el complejo formado con las quinolonas (Hoope, 1995; Barnard and Maxwell, 2001). Se ha observado que mutaciones en residuos aminoacídicos de las subunidades GyrA y GyrB, son capaces de conferir resistencia o hipersensibilidad a quinolonas (Barnard and Maxwell, 2001).

La mayoría de las cepas clínicas de *E. coli* resistentes a quinolonas, contienen sustituciones entre la posición 67 y 106 (ambas inclusive) de la **subunidad A de la girasa**. Esta zona, llamada región determinante de la resistencia a quinolonas (QRDR), se encuentra ubicada dentro del dominio N-terminal de la subunidad A y cercana a la tirosina 122, el cual es uno de los sitios catalíticos de la DNA girasa, donde se produce la escisión del DNA. Por lo tanto, es ésta, probablemente, la región en la cual las quinolonas se unen al complejo DNA-enzima (Hoope, 1995). Específicamente, Ser<sup>83</sup> y Asp<sup>87</sup> parecen ser aminoácidos importantes involucrados en el complejo DNA-quinolona-DNA girasa, ya que mutaciones en estos aminoácidos se acompañan de incrementos de resistencia (Willmott and Maxwell, 1993; Hoope, 1995; Bagel *et al*, 1999; Barnard and Maxwell, 2001). No obstante lo anterior, se ha publicado que residuos de aminoácidos de la **subunidad B**, también están involucrados en la interacción con las quinolonas. Han sido identificadas y caracterizadas mutaciones en las posiciones aminoacídicas 426 y 447 de la subunidad B, las cuales confieren resistencia a quinolonas (Barnard and Maxwell, 2001). Por lo tanto, es posible concluir, con los antecedentes descritos, que ambas subunidades A y B contribuyen de manera combinada a la sensibilidad o resistencia a fluoroquinolonas (Yoshida *et al*, 1993; Hoope, 1995).

El descubrimiento de la topoisomerasa IV, presente en *Escherichia coli*, reveló gran homología entre los genes que codifican para las subunidades de ambas enzimas. Los genes *parC* y *parE* que codifican las subunidades proteicas ParC y ParE de la topoisomerasa IV, son análogos a los genes *gyrA* y *gyrB* que codifican para las subunidades proteicas A y B de la DNA girasa, siendo demostrada la analogía del gen *parC* con el gen *gyrA* y la del gen *parE* con el gen *gyrB* (Kato *et al*, 1990; Bagel *et al*, 1999). Posteriormente, fue demostrado que la topoisomerasa IV de *E. coli*, también era inhibida por fluoroquinolonas, aunque a concentraciones más altas que las requeridas para inhibir la DNA girasa (Hoshino *et al*, 1994). Para muchas bacterias Gram negativas, las mutaciones que confieren resistencia a quinolonas ocurren en *gyrA*, y en menor proporción, en *gyrB*. Al contrario, en bacterias Gram positivas, las mutaciones que confieren resistencia a quinolonas ocurren en la topoisomerasa IV, principalmente en el gen *parC* y, con menor frecuencia, en el gen *parE*. La DNA girasa de *E. coli* es más sensible a la mayoría de las quinolonas que la topoisomerasa IV. En cambio, la topoisomerasa IV de *Staphylococcus aureus* es más sensible que la DNA girasa al agente quimioterápico. Por lo tanto, la enzima más sensible, generalmente, determina el blanco farmacológico principal de las quinolonas en un microorganismo dado (Hoope, 1995). Los antecedentes descritos más arriba, ponen en evidencia que la DNA girasa no es el único blanco de acción de las fluoroquinolonas, si bien fue el primero demostrado.

La resistencia a fluoroquinolonas se produce, como se mencionara antes, por mutación de los genes que codifican para la DNA girasa y para la topoisomerasa IV. La expresión bioquímica de la resistencia puede ocurrir a través de dos mecanismos a) disminución de la afinidad de las enzimas por el fármaco y/o b) disminución de la acumulación intracelular de las fluoroquinolonas. Esta disminución puede ocurrir por cambios en proteínas específicas

importantes en la permeabilidad de la membrana de la bacteria, lo que puede condicionar variaciones en el flujo determinado por la absorción y la eliminación de las fluoroquinolonas (Piddock, 1999). Se sugiere, por otra parte, que la eliminación activa, a través de una bomba de eflujo, es uno de los mecanismos importantes envueltos en la resistencia clínica en especies bacterianas tales como *S. aureus* y *S. pneumoniae* (Piddock, 1999; Poole, 2000). La descripción de sistemas de bombas de eflujo codificados cromosomalmente, que hacen resistentes a las bacterias frente a múltiples drogas (MDR), es un tema de actualidad en investigación científica (Martínez *et al*, 1998). De hecho el análisis de bacterias, para las cuales está disponible la secuencia completa de su genoma, ha demostrado que las bombas MDR son probablemente esenciales en la fisiología bacteriana (Saier *et al*, 1998).

Un aspecto importante a destacar de esta familia de antibacterianos es que, hasta el momento, no se han reportado plásmidos que codifiquen resistencia a quinolonas, lo cual ha sido clamado pero aún no confirmado (Martínez-Martínez *et al*, 1998). Sin embargo, cabe la pregunta si esta ausencia de plásmidos que codifican resistencia a quinolonas es real o aparente (Courvalin, 1990). Es más, las quinolonas tienden a curar de plásmidos (Courtright *et al*, 1988; Courvalin, 1990) y también, incluyen una reducción de la transferencia de resistencia por conjugación (Courtright *et al*, 1988). Estos cambios en la mantención y transmisibilidad pueden ser atribuidos a efectos directos sobre la topología del plásmido, a efectos sobre la expresión de genes del plásmido, así como también, a la inhibición selectiva de la subunidad B de la girasa, o en menor grado, a la alteración del complejo girasa, a través de la subunidad A (Courtright *et al*, 1988). Esta condición le confiere a las fluoroquinolonas una importante ventaja sobre el resto de los antimicrobianos, ya que disminuye la probabilidad de transmisión horizontal de resistencia, razón por la cual estos fármacos son de gran utilidad e importancia en medicina, lo que hace necesario

salvaguardar las fluoroquinolonas para su uso clínico en el hombre. Especies bacterianas, de importancia médica, como *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter*, *Salmonella* y *Streptococcus pneumoniae* ya han desarrollado resistencia o han disminuido su susceptibilidad a fluoroquinolonas en diversas partes del mundo (Piddock, 1998; WHO, 1998; Mølbak *et al*, 1999; Smith *et al*, 1999; Mølbak *et al*, 2002). Sin embargo, existen evidencias que un uso indiscriminado de tales fármacos pueden generar condiciones favorables para que, a través de varios mecanismos, lleguen a producirse estructuras extracromosomales que codifiquen resistencia a fluoroquinolonas (Courvalin, 1990; Martínez-Martínez *et al*, 1998; Martínez *et al*, 1998). Lo anterior se fundamenta en que, si bien las quinolonas tienden a eliminar los plásmidos, la adquisición de un determinante de resistencia a quinolonas debiera ser beneficiosa para el plásmido. Por otra parte, se ha demostrado la existencia de algunos alelos mutantes del gen *gyrA* dominantes sobre el alelo tipo salvaje (Troung *et al*, 1997). Asimismo, han sido descritos plásmidos naturales que codifican la expresión de DNA topoisomerasas (Fouet *et al*, 1994). Tales antecedentes, hacen que sea concebible la emergencia de plásmidos con resistencia a quinolonas como resultado del efecto dominante de una topoisomerasa mutante, codificada por el plásmido, sobre la topoisomerasa cromosomal tipo salvaje. En adición a lo anterior, existe otra posibilidad para una resistencia a quinolonas mediada por plásmidos y es la expresión de sistemas de bombas eflujo (Martínez *et al*, 1998). Existen varios ejemplos de resistencia *in vitro* mediada por plásmidos contruidos genéticamente, los cuales contienen sistemas de bombas de eflujo, codificados cromosomalmente, que hacen resistentes a las bacterias frente a múltiples drogas (MDR), no obstante, la presencia de estos sistemas en plásmidos naturales, aún no ha sido reportada. Sin embargo, han sido encontrados plásmidos naturales que codifican sistemas de bombas de eflujo involucrados en resistencia a metales pesados (Silver and Phung, 1996) y

antisépticos (Rouch *et al*, 1990). Los sistemas de eflujo que expulsan antibióticos y metales pesados están estrechamente relacionados de manera que los sistemas MDR, que son probablemente codificados por plásmidos, puedan estar presentes en bacterias (Takiff *et al*, 1996).

De importancia es el hallazgo de un plásmido encontrado en una cepa de *Klebsiella pneumoniae*, aislado de la orina de un paciente, que codifica resistencia a quinolonas por un mecanismo desconocido. Este plásmido demostró tener un amplio rango de huéspedes, el cual incluía otras Enterobacteriaceae y *P. aeruginosa*, las cuales también expresaron resistencia a las quinolonas. Aunque el nivel de resistencia a quinolonas adquirido con el plásmido era bajo, la cantidad de mutantes resistentes a quinolonas de alto nivel fue 100 veces más alto en las cepas que portaban este plásmido, que cuando se comparaban con las cepas salvajes sin el plásmido. Este hallazgo, está de acuerdo con la teoría de que son necesarias varias mutaciones en las cepas susceptibles a quinolonas, para producir un fenotipo de resistencia a quinolonas clínicamente relevantes. Sin embargo, si este tipo de determinantes de transferencia de resistencia pudiese o no acelerar el desarrollo y la difusión de la resistencia a estos valiosos antimicrobianos, es una interrogante que debe ser dilucidada (Martínez-Martínez *et al*, 1998).

Cabe mencionar que el amplio uso de antibacterianos ha promovido la emergencia de la resistencia de varias especies bacterianas patógenas de peces en centros de cultivos en Japón. Entre las cepas bacterianas que presentan resistencia a múltiples antibacterianos están: *Aeromonas hydrophila*, *A. salmonicida*, *Edwardsiella tarda*, *Pasteurella piscicida*, *Streptococcus* sp no hemolítico, *Vibrio anguillarum* y *Vibrio* sp, **en casi todas las cuales se ha demostrado la presencia de plásmidos que portaban determinantes genéticos de resistencia** (Aoki, 1992). Este autor expresa “ admito no tener idea como prevenir el aumento y difusión de la resistencia a

los antibacterianos en cepas patógenas de peces en centros de cultivo intensivo”. Agrega, si no se usaran antibacterianos, para tratar infecciones en centros de cultivo, las cepas resistentes a ellos disminuirían. Propone, por lo tanto, que para controlar las infecciones bacterianas es necesario mantener las mejores condiciones higiénicas y de manejo en los centros de cultivos y propiciar y estimular políticas de prevención con vacunas.

Los antecedentes expuestos confirman el concepto de que el mejor escenario para el desarrollo de la resistencia, en cualquiera de sus manifestaciones, es aquel donde los antibacterianos se usan en grandes cantidades, por períodos prolongados y en esquemas terapéuticos no validados científicamente, circunstancia que refleja la actual situación que está aconteciendo con las quinolonas y fluoroquinolonas, fundamentalmente en la industria del salmón y en la acuicultura en general.

### **3.1.2 Áreas de uso de quinolonas y fluoroquinolonas y estado actual de la resistencia clínica.**

En medicina las fluoroquinolonas son utilizadas en infecciones urinarias, enfermedades de transmisión sexual, infecciones de piel, osteomielitis, infecciones respiratorias, infecciones gastrointestinales, etc. Cabe destacar aquí también, su importancia en el tratamiento de enfermedades transmitidas por los alimentos y patógenos zoonóticos (Hooper and Wolfson, 1991). La importancia clínica de las fluoroquinolonas, radica en el hecho de que son utilizados como agentes terapéuticos de última línea en el tratamiento de infecciones que no responden a los compuestos de primera línea (WHO, 2001), ellas son consideradas salvadoras de vidas. Un hecho de actualidad, que refleja claramente esta situación, es el caso de los ataques terroristas a la población de Estados Unidos, desde principios de Octubre de 2001, con el microorganismo

responsable del ántrax. El ántrax es una zoonosis bacteriana producida por un microorganismo llamado *Bacillus anthracis*, Gram positivo, encapsulado y formador de esporas muy resistentes. La enfermedad puede manifestarse como infección cutánea, infección gastrointestinal o infección pulmonar, ésta última provocada por respirar las esporas y produce síntomas (después de tres a cinco días) tales como, insuficiencia respiratoria aguda, fiebre, shock y muerte. El tratamiento de elección para tratar esta afección es el ciprofloxacino, una fluoroquinolona.

Lamentablemente, la resistencia a fluoroquinolonas se ha puesto de manifiesto en el escenario clínico y ha aumentado significativamente en el mundo. Un estudio del Centers for Diseases Control (CDC) de los Estados Unidos realizado en un hospital, demostró que las cepas del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) aumentaron su resistencia al ciprofloxacino desde un 5% a más del 80% dentro del período de un año. El MRSA resistente a fluoroquinolonas está presente en el Reino Unido, Japón y otras partes del mundo (Neu, 1992). En el Reino Unido se estudió, entre los años 1990-1999, la tendencia de la resistencia al ciprofloxacino (la fluoroquinolona más usada) de los microorganismos Gram negativos más prevalentes. Los datos del estudio demostraron que para *E. coli* la resistencia al ciprofloxacino aumentó desde un 0.8% el año 1990 a un 3.7% el año 1999. La prevalencia de la resistencia en *Klebsiella spp* aumentó desde un 3.5% el año 1990, a un 9.5% el año 1996, disminuyendo a un 7.1% el año 1999, mientras que en las cepas de *Enterobacter spp* el incremento fue desde un 2.1% el año 1990 a un 10.5% el año 1996 y aumentando a un 10.9% en el año 1999 (Livermore *et al*, 2002). En Chile, un reciente estudio de vigilancia de resistencia en cepas aisladas en la comunidad, demuestra que la resistencia a fluoroquinolonas es un fenómeno real y en aumento (Molt, 2001).

El empleo de las fluoroquinolonas, en muchos países, no sólo se limita al campo de la medicina humana, sino que también se extiende a aves, ganado vacuno, cerdos y peces. Chile lamentablemente no está exento de esta situación. Las quinolonas y fluoroquinolonas que se utilizan en estos ecosistemas, en nuestro país, son las mismas o relacionadas estructuralmente a aquellas quinolonas y fluoroquinolonas empleadas en medicina humana. La resistencia a una quinolona es conferida a una fluoroquinolona y viceversa. Por ejemplo, cepas resistentes al ácido nalidíxico son significativamente más resistentes a las nuevas fluoroquinolonas que las cepas susceptibles al ácido nalidíxico (Goldstein and Acar, 1995; WHO, 1998). Altos niveles de resistencia pueden ser seleccionados por exposiciones de concentraciones crecientes de fluoroquinolonas (Hooper and Wolfson, 1991), esta situación ocurre en la producción intensiva de animales, por ejemplo en la salmonicultura, un rubro de producción muy importante en nuestro país y junto a Noruega líderes en el mundo.

Una publicación indica que después de la introducción de fluoroquinolonas para uso veterinario en Dinamarca en 1993, se observó un incremento en la resistencia entre las bacterias causantes de infecciones en animales de producción de alimentos (Aarestrup *et al*, 2000). Cepas de *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas fueron aisladas de aves de corral en Arabia Saudita (Bazile-Pham-Khac, *et al*; 1996). En Holanda, la medicación del agua con enrofloxacino -una fluoroquinolona de uso veterinario- en producción de aves de corral fue seguida de la emergencia de especies de *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas entre aves y humanos (WHO, 1998). Las fluoroquinolonas usadas en aves de corral han causado la creciente aparición de cepas de *Campylobacter jejuni* resistente a fluoroquinolonas, las cuales han sido detectadas en productos cárneos y en pacientes humanos infectados (Witte, 1998; WHO, 1998; WHO, 2001). En un estudio realizado en Minnesota (Estados Unidos), se demostró que las infecciones por

*Campylobacter jejuni* resistente a fluoroquinolonas han aumentado. La proporción de cepas aisladas de este microorganismo resistente a fluoroquinolonas aumentó desde un 1.3% el año 1992 a un 10.2% el año 1998 (Smith *et al*, 1999). En los Estados Unidos, el enrofloxacino y el sarafloxacino, dos fluoroquinolonas que fueron registradas y autorizadas para uso en aves, fueron ampliamente empleadas a mediados de los años noventa para reducir la mortalidad por infecciones causadas por *E. coli* y *Pasteurella multocida* en pollos y en pavos. La evidencia de que el uso de fluoroquinolonas en aves, las cuales comenzaron a utilizarse en los Estados Unidos en 1995, ha creado un reservorio de *Campylobacter jejuni* resistente, llevó a la FDA (US Food and Drug Administration), en Octubre de 2000, a anunciar la intención de prohibir la aprobación de las fluoroquinolonas para su uso en aves (Swartz, 2002). Las fluoroquinolonas están especialmente indicadas para aquellas infecciones causadas por *Salmonella* mutirresistente (Herikstad *et al*, 1997; Malorny, *et al*, 1999). Las cepas de *Salmonella* que son resistentes a los agentes antimicrobianos han llegado a ser un problema mundial. En los Estados Unidos estas han ido en aumento y la prevalencia de cepas de *Salmonella typhimurium* con patrones de resistencia a cinco antimicrobianos, aumentó desde un 0.6% en el período 1979-1980 a un 34% en el año 1996 (Glynn *et al*, 1998). En Alemania, ha aumentado el número de cepas de *Salmonella typhimurium* DT 104 resistente a fluoroquinolonas en animales de producción animal (aves, ganado vacuno y cerdos). En Dinamarca, la resistencia a quinolonas en *Salmonella enterica* serotipo *Enteritidis* ha incrementado desde un 0.8% el año 1995 a un 8.5% el año 2000 (Mølbak *et al*, 2002). En este mismo país, se reportó un caso fatal de un brote de *Salmonella typhimurium* DT 104 resistente a quinolonas, este brote estaba asociado con el consumo de cerdo contaminado (Malorny *et al*, 1999). Lo anterior destaca la transferencia de cepas resistentes a fluoroquinolonas

desde los animales a los humanos y el potencial peligro asociado al tratamiento de pacientes infectados con estas cepas (Malorny *et al*, 1999; Mølbak *et al*, 1999).

### **3.2 Antecedentes seleccionados que fundamentan la hipótesis del trabajo.**

La OMS señala, con respecto a las fluoroquinolonas, que es necesario obtener información del uso de ellas en alimentos de origen animal y como primer paso obtener la documentación del uso total a escala nacional por especie, tipos de moléculas, dosis y distribución geográfica (WHO, 1998; WHO, 2000 b).

Dada la importancia clínica de las fluoroquinolonas en el tratamiento de diversas enfermedades en el hombre y a la ventaja que poseen, en cuanto a que no se han aislado plásmidos que codifiquen resistencia a ellas, hace necesario establecer sistemas de vigilancia que protejan a estos fármacos, para que sigan siendo una herramienta farmacológica útil en el tratamiento de las enfermedades infecciosas del hombre a través del tiempo.

El aumento de la resistencia a fluoroquinolonas, es resultante de la emergencia de mutantes resistentes frente a la presión selectiva que ejercen sobre las comunidades bacterianas en las que actúan. Hasta el momento la transmisión de la resistencia es vertical, mientras no aparezcan plásmidos que codifiquen resistencia para las fluoroquinolonas. Las recomendaciones internacionales expresan que las fluoroquinolonas sólo debieran emplearse en medicina humana y que se disminuya o se estimule su uso prudente o, en definitiva, se termine su uso en medicina veterinaria (WHO, 1998; APUA, 1999; Heilig *et al*; 2002). Entre las acciones emprendidas, cabe destacar aquella realizada por una compañía farmacéutica internacional que cesó la producción de fluoroquinolonas para uso en animales (Falkow and Kennedy, 2001). Dado que en nuestro país se sigue una tendencia opuesta a las recomendaciones internacionales, o sea se usan en otros

campos aparte del área de medicina humana, es necesario establecer que es lo que está aconteciendo con el uso de las fluoroquinolonas en Chile. Determinar, por otra parte, si los procedimientos involucrados en el control de los antimicrobianos, que existen en este momento en nuestro país, son los adecuados y si el ejercicio de las acciones correspondientes se llevan a cabo correctamente, garantizando el adecuado empleo de estos fármacos antibacterianos.

En Chile los escasos datos acerca del consumo de antibacterianos existente a escala nacional no han considerado el consumo de fluoroquinolonas, ni tampoco información con respecto al destino que toma cada una de estas sustancias, una vez que han ingresado al país. Es necesario tener presente que las moléculas de esta familia, usadas en medicina humana como medicina veterinaria, son las mismas – esto sucede con el norfloxacin –, o están relacionadas estructuralmente, tal es el caso del ciprofloxacino y enrofloxacin, análogos estructurales, el primero empleado en humanos y el segundo de uso veterinario.

Chile es el segundo productor mundial de salmónes, después de Noruega, y el primer productor de truchas del mundo (Petersen, 2001), tal condición determina que el uso de antibacterianos, entre ellos las quinolonas y fluoroquinolonas, sean de gran utilidad terapéutica para enfrentar las enfermedades infecciosas que afectan a dicho sector productivo. Por lo tanto, resulta de particular importancia el caracterizar cualitativa y cuantitativamente el uso de esta familia de quimioterápicos y comparar, estas características, con los perfiles de uso en medicina humana. Un dato que ilustra el uso excesivo de los antibacterianos en nuestro país, nace de la comparación con Noruega. En tanto Noruega produce alrededor de 600.000 toneladas de salmón usando aproximadamente 300 toneladas de antimicrobianos (0.5 Kg de principio activo por tonelada cosechada), Chile produce 300.000 toneladas de salmón y usa del orden de 600 toneladas de antimicrobianos (2 Kg de principio activo por tonelada cosechada). Es conveniente

destacar que Noruega, en 10 años, redujo la cantidad de antimicrobiano usado desde 0.5 a 0.001 Kg de principio activo por tonelada cosechada, en tanto Chile no ha reducido la cantidad usada de principio activo por tonelada cosechada (Niklitschek, 2001). Cabe destacar también, que las fluoroquinolonas en Chile son empleadas además, en áreas como la producción avícola, de cerdos y ganado bovino, por lo cual de igual forma es necesario conocer la cantidad empleada en todas las áreas de medicina veterinaria, para comparar la cantidad total utilizada en este sector con lo empleado en el ámbito de la medicina humana.

El uso intensivo de antibacterianos es crítico por la gran presión selectiva que se ejerce en un área determinada, esto favorece la aparición de mutantes resistentes, además de la bioacumulación del fármaco en el ecosistema donde es empleado, provocando un impacto que trae, como consecuencia, el deterioro de la calidad del medio ambiente. Las fluoroquinolonas son escasamente biodegradables, lo que es demostrado en un estudio realizado en Chile, donde se encontró en el sedimento de un ex-centro de cultivos de peces, bacterias resistentes a ácido oxolínico y flumequina, la primera una quinolona y la segunda una fluoroquinolona, después de 10 meses de inactividad de ese centro (Montesinos, 1999). Esto da cuenta de la persistencia de estos fármacos en el ambiente acuático, lo que se traduce en un aumento de la exposición a las fluoroquinolonas de las bacterias, tanto alóctonas como autóctonas, lo que favorece la expresión y la creciente resistencia de las bacterias y con ello la posible transferencia de genes de resistencia al hombre, siendo principalmente expuestos aquellos grupos humanos que laboran o se encuentran en las proximidades de los centros de cultivo.

El uso de quinolonas y fluoroquinolonas en nuestro país, en distintos ecosistemas, es intenso, con escaso control y aparentemente poco prudente, por lo tanto es necesario que todas las instituciones ligadas al uso de fármacos antimicrobianos a escala nacional, logren una acción

conjunta para detener el avance de la resistencia. Uno de los procedimientos, para conocer la evolución de la resistencia a los antibacterianos, es establecer programas de vigilancia. Por otra parte, el determinar el consumo de quinolonas y fluoroquinolonas en el Chile, permitirá saber en que ecosistema ellos están ejerciendo mayor presión selectiva y, por lo tanto, desarrollar estrategias preventivas que limiten su utilización excesiva y resguardar así el potencial antimicrobiano de estas valiosas armas terapéuticas para la salud humana.

La obtención de datos de consumo de quinolonas y fluoroquinolonas en el país, servirá de antecedente para demostrar la necesidad de instaurar una política nacional de antimicrobianos, a través de un sistema centralizado, que establezca las bases para la vigilancia microbiológica y farmacológica a escala nacional y en el que participen todos los agentes e instituciones relacionadas al uso de los antibacterianos.

Los antecedentes que hasta ahora han sido expuestos, determinan la necesidad de realizar estudios que permitan conocer la cantidad de quinolonas y fluoroquinolonas a escala nacional, esto es las cantidades importadas para medicina humana y para medicina veterinaria. Respondiendo a esta necesidad, el presente trabajo tiene como hipótesis: “el uso de quinolonas y fluoroquinolonas en el país, es excesivo, inadecuado y poco prudente, siendo la cantidad que se destina para producción animal muy superior a lo destinado para medicina humana, fundamentalmente en acuicultura.”

El objetivo general es la caracterización, mediante un estudio retrospectivo, del arsenal farmacológico de quinolonas y fluoroquinolonas existente en el país durante los años 1998, 1999, 2000 y 2001, de manera cualitativa y cuantitativa.

Dentro de los objetivos específicos están:

1. Identificar las quinolonas y fluoroquinolonas que se internan al país para medicina humana y medicina veterinaria (cualitativo).
2. Determinar la cantidad de quinolonas y fluoroquinolonas totales que ingresan al país, expresadas como toneladas durante los años 1998, 1999, 2000 y 2001 (cuantitativo).
3. Determinar el porcentaje del ingreso de quinolonas y fluoroquinolonas que corresponde a medicina humana y medicina veterinaria.
4. Establecer los patrones de uso de quinolonas y fluoroquinolonas.
5. Determinar la tendencia de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas a través de los años, para uso en medicina humana y en medicina veterinaria.
6. Conocer los mecanismos de ingreso, de la regulación y del control respecto de fármacos como las fluoroquinolonas, las cuales representan en la actualidad uno de los fármacos de mayor utilidad para el tratamiento de diversas infecciones en el hombre.

## 4. MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio retrospectivo cualitativo y cuantitativo de las quinolonas y fluoroquinolonas que fueron importadas al país para medicina humana y veterinaria. Asimismo, se estudió y analizó la documentación que el Instituto de Salud Pública (ISP) y el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG) exige, para cumplir con lo estipulado por la legislación vigente en materia de fármacos y medicamentos.

### 4.1 Fuentes de información.

En Chile no hay síntesis de principios activos y por lo tanto, para obtener los medicamentos que son demandados por la población, los laboratorios farmacéuticos deben importar al territorio nacional las moléculas requeridas para tal efecto. Así, para obtener la cantidad de un principio activo determinado que ingresa al país, se han de revisar las importaciones del principio activo del que se desea obtener la información. Esta información se encuentra en Banco Central de Chile y en la Cámara de Comercio de Santiago. La Ley Orgánica Constitucional N° 18.840 del Banco Central de Chile le otorga la responsabilidad a esta institución de emitir los informes de importación\*.

Por otra parte, la Cámara de Comercio de Santiago es una asociación gremial que ofrece productos y servicios para el mejor desarrollo de las operaciones comerciales realizadas por las compañías chilenas, comercializando la información detallada de las importaciones de los diversos productos que se internan al país, entre ellos los fármacos y medicamentos.

\* Al momento de realizar el estudio del Banco Central de Chile era la Institución encargada de emitir los informes de importación, hoy ellos han sido eliminados y corresponde ahora al Servicio Nacional de Aduanas emitir las declaraciones de ingreso de mercaderías al país, procedimiento que se encuentra en etapa de marcha blanca.

Una vez que un principio activo o producto farmacéutico es importado al país, debe ser autorizado por las entidades correspondientes para su uso y disposición. La Ley 18.164, que establece normas de carácter aduanero, en los artículos 2, 3, 4 y 5, asigna funciones y responsabilidades al Instituto de Salud Pública y al Servicio Agrícola y Ganadero, según corresponda a un producto de uso humano o veterinario, respectivamente, para que se facilite a los importadores la gestión de internación, destinación, uso y disposición de productos al país, sin perjuicio de salvaguardar los intereses sanitarios.

Por lo tanto, para obtener la información de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas al país, se revisaron informes de importaciones en el Banco Central de Chile y en la Cámara de Comercio de Santiago. Para obtener la información de lo que se autoriza para uso y disposición en el país, se revisaron en el Instituto de Salud Pública de Chile y en el Servicio Agrícola y Ganadero los documentos correspondientes. Cabe destacar que la Cámara de Comercio de Santiago vende la información, pero por tratarse de un trabajo de investigación científica la información obtenida fue gratuita.

## **4.2 Recolección de datos.**

### **4.2.1 Vademécum.**

Uno de los procedimientos utilizados para obtener los nombres de las moléculas de quinolonas y fluoroquinolonas que se utilizan en Chile fue la revisión de los vademécum humano (PR Vademécum, 2001; MDs ediciones, 2001) y veterinario (Vademécum Veterinario, 2001), ya que ésta familia de antimicrobianos es utilizada en el país tanto en medicina humana como medicina veterinaria. Como resultado de la revisión de los vademécum se obtienen los nombres de los distintos principios activos y de los distintos nombres comerciales de estos antibacterianos

empleados en el país. Es a través de tales nombres como los diferentes productos son importados y autorizados para su uso y disposición y finalmente comercializados en el país.

#### **4.2.2 Banco Central de Chile.**

La primera fuente de información oficial de importaciones revisada, fue el Banco Central de Chile. En el Departamento de Publicaciones de dicha institución se encuentra la información de importaciones y de exportaciones en microfichas (Anexo I). Se revisan las microfichas de importaciones de medicamentos del período en estudio y dentro de este grupo se revisan los antibacterianos y dentro de estos últimos, se buscan las quinolonas y fluoroquinolonas. Las mercancías, para efectos de importaciones y exportaciones, tienen un código arancelario que las identifica, este código es un número que pertenece a un sistema único de clasificación internacional que identifica a un producto determinado o a una familia de productos (Arancel Aduanero Chileno, 2001). Este sistema que se observa en las microfichas, tiene una estructura que ordena las mercancías sistemáticamente. Si bien hay ítems de este sistema de clasificación que se refieren exclusivamente a fármacos, se observa que hay fármacos que se encuentran dentro de códigos arancelarios que clasifican de acuerdo a familias de estructuras químicas y derivados de ellas. Para el caso de este estudio, se observa en las microfichas que las quinolonas y fluoroquinolonas no se encuentran catalogadas en códigos arancelarios que clasifiquen explícitamente para ellas. Por ejemplo, el código 29414000 clasifica para “cloramfenicol y sus derivados; sales de estos productos” y el código 29419090 clasifica para “los demás antibióticos”. Luego, de las revisiones de las microfichas de importación revisadas en el Banco Central de Chile, se obtienen los códigos arancelarios que clasifican para los antibacterianos y aquellos códigos arancelarios que clasifican para diversos tipos de estructura químicas, donde

eventualmente estarían las quinolonas y fluoroquinolonas. Por lo tanto, se tomaron en cuenta para la revisión, todas aquellos códigos arancelarios cuya descripción involucrara nombres de antibacterianos o estructuras químicas similares o relacionadas a las quinolonas y fluoroquinolonas. Otro ejemplo que fundamentó nuestro procedimiento de considerar estructuras químicas similares o ligadas a las quinolonas y fluoroquinolonas lo constituyó el código 29340000 que clasifica para “ácidos nucleicos y sus sales”, bajo el cual fueron ingresadas algunas de ellas. Las microfichas además, contenían la información de los kilos importados por grupo, por lo tanto no se pudo obtener de esta fuente información, el detalle preciso de las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas que se importaron al país durante el período en estudio, teniendo que recurrir para tal efecto a la Cámara de Comercio de Santiago.

#### **4.2.3 Cámara de Comercio de Santiago.**

La segunda fuente revisada que tiene que ver con las importaciones que se realizan al país, es la Cámara de Comercio de Santiago. La información emanada de esta fuente se consiguió con los códigos arancelarios obtenidos en el Banco Central de Chile, citados anteriormente. La Cámara de Comercio Santiago cuenta con una base de datos que busca los productos utilizando el código arancelario. Dado que los códigos arancelarios de los fármacos y productos químicos codifican para una gran cantidad de mercancías, se obtuvo desde aquella base la información de todos los productos importados que ingresan al país bajo los códigos consultados (Anexo II). Con los antecedentes obtenidos se generó, desde el período de Enero de 1998 a Mayo de 2001, una hoja de Excel (programa de Microsoft Office) con más de veintiséis mil filas con diversos productos farmacéuticos importados. Cada fila contenía 22 columnas, de las cuales se seleccionaron 3, las que aportaban antecedentes de nuestro interés y relevante para la búsqueda

de la información requerida. Estas columnas seleccionadas tenían la siguiente descripción: importación, variedad y marca (las que en la planilla Excel se encontraban juntas). Bajo estas tres columnas aparecía el principio activo o el nombre del medicamento indistintamente, vale decir podían encontrarse las quinolonas y fluoroquinolonas. Para cada caso positivo de la búsqueda, esto es cuando se encontraba una quinolona o una fluoroquinolona, se copiaba toda la fila con sus 22 columnas en una nueva planilla. En esta nueva planilla, la cual contenía el total de quinolonas y fluoroquinolonas, se procedió a eliminar toda la información de las columnas que no eran de nuestro interés y se dejó sólo aquella que era de interés para los objetivos del estudio, así se conservaron las columnas que contenían la fecha, descripción, variedad, marca y kilos netos. La información obtenida, fue ordenada por principio activo y kilos totales importados por año. Como resultado de la búsqueda se obtuvieron tres quinolonas (ácido oxolínico, ácido nalidíxico y ácido pipemídico) y seis fluoroquinolonas (flumequina, enrofloxacino, ciprofloxacino, norfloxacino, moxifloxacino y levofloxacino).

En consecuencia, de la revisión de las declaraciones de importaciones en la Cámara de Comercio de Santiago, se obtuvo el total de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país.

#### **4.2.4 Servicio Agrícola y Ganadero (SAG).**

El Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), fue la tercera fuente en ser revisada, por cuanto tiene que ver con la autorización de uso y disposición de productos farmacéuticos para uso veterinario. En el Subdepartamento fármacos, de dicho Servicio, se revisaron los documentos, entregados por la Dra. Gabriela Comberti, que autorizan el uso y disposición de los distintos fármacos utilizados en medicina veterinaria (Anexo III). Se revisaron aproximadamente siete mil registros, que están ordenados correlativamente según se van autorizando, de los cuales se obtuvo

los datos de quinolonas y fluoroquinolonas desde enero de 1998 a junio de 2001. Un producto farmacéutico veterinario puede ingresar al país como producto a granel, como producto terminado, también como materia prima para estudios clínicos o desarrollo de producto y, finalmente, como producto nuevo para ser registrado por un laboratorio farmacéutico. Para la obtención de los datos, se revisaron las resoluciones que autorizaban el uso de productos a granel y producto terminado ya que ambos consignaban prácticamente el total de las autorizaciones de uso y disposición por el SAG. Se recolectan, por lo tanto, desde el documento que autoriza uso y disposición, los siguientes datos: principio activo, kilos y fecha. Esta fuente permitió la obtención de las quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso veterinario por kilos de principio activo por año. Como resultado de la búsqueda, se encontraron una quinolona (ácido oxolínico) y tres fluoroquinolonas (flumequina, norfloxacin y enrofloxacin).

En consecuencia, de la revisión de las resoluciones de uso y disposición emanadas del SAG, se obtuvo el total de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para empleo en medicina veterinaria.

#### **4.2.5 Instituto de Salud Pública (ISP).**

Para la obtención de la cantidad de quinolonas y fluoroquinolonas que se utilizan en medicina humana, se revisaron setenta mil registros de uso y disposición de productos farmacéuticos y cosméticos que fueron autorizados por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), durante el período enero de 1998 a junio de 2001 (Anexo IV a y IV b). Estos registros están numerados y ordenados correlativamente. Un producto farmacéutico o cosmético puede ingresar al país como producto a granel, como producto terminado, también como materia prima para estudios clínicos o desarrollo de producto y, finalmente, como producto nuevo para ser

registrado por un laboratorio farmacéutico o cosmético. Para la obtención de los datos, se revisaron los ítem que autorizaban el uso de productos a granel y producto terminado, ya que ambos consignaban prácticamente el total de las autorizaciones de uso y disposición por el ISP. Se recolectaron de los registros los siguientes datos: principio activo, cantidad, fecha y laboratorio. Como resultado de la búsqueda, se encontraron dos quinolonas (ácido nalidíxico y ácido pipemídico) y seis fluoroquinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, fleroxacino y ofloxacino).

### **4.3 Procesamiento de datos.**

Una vez recolectados todos los datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país y autorizadas para uso y disposición en medicina humana y veterinaria, los que fueron obtenidos en la revisión de cada una de las fuentes de información, se procedió a sumar las cantidades de kilos netos de cada principio activo por año encontrado en cada una de las fuentes. La regla N° 3, sobre las unidades del Arancel Aduanero Chileno, entiende como peso neto, el peso de la mercadería desprovista de todos sus envases y embalajes (Arancel Aduanero Chileno, 2000), por lo tanto en la revisión de las fuentes se seleccionaron los kilos netos que se informaba en las fuentes.

Los datos recolectados para el año 2001 fueron hasta mayo en la Cámara de Comercio de Santiago y hasta junio en el SAG y el ISP. Con el objeto de comparar los volúmenes de quinolonas y fluoroquinolonas importadas el año 2001 con las importaciones de los años anteriores, tales datos fueron proyectados hasta diciembre. Para ello se utilizó una simple proyección aritmética.

Hecha la corrección correspondiente al año 2001, con los datos obtenidos de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en Chile para los años 1998, 1999, 2000 y 2001, se calculó el porcentaje de variación por año, utilizando la fórmula:

$$\% \text{ Variación: } \frac{\text{Final} - \text{Inicial}}{\text{Inicial}} \times 100$$

Una vez calculado los porcentajes de variación 1998-1999, 1999-2000 y 2000-2001, los resultados se promediaron y se obtuvo la tendencia de variación promedio de las importaciones de cada una de las quinolonas y fluoroquinolonas.

#### **4.4 Presentación de resultados.**

Con el objeto de comparar las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas, que se emplean en medicina humana y medicina veterinaria, y su variación a través de los años, se diseñaron las tablas y los gráficos correspondientes en concordancia y coherencia con los objetivos del trabajo.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSION

El carácter de nuestro país de ser el segundo productor mundial de salmones y primer productor de truchas del mundo, determina un sinnúmero de medidas tendientes a mejorar y aumentar la calidad de su producción acuícola. Entre estas medidas, el uso de antibióticos y quimioterápicos ocupa un lugar muy importante, debido a que las condiciones de cultivo intensivo favorecen la ocurrencia y difusión de enfermedades infecciosas (Alderman and Michel, 1992). De esta manera, el consumo de agentes antibacterianos en la acuicultura ha alcanzado un alto nivel, el cual ha llegado a una situación crítica. Estas grandes cantidades de fármacos antibacterianos terminan en el ambiente acuático y las consecuencias de la exposición de las poblaciones bacterianas a concentraciones crecientes de antibacterianos han sido escasamente estudiadas (Oróstegui, 1999). En medicina humana y en medicina veterinaria, los potenciales peligros que el uso intensivo de los antimicrobianos representan para la salud pública, han sido claramente establecidos (WHO, 1997; WHO, 1998; WHO, 2001). Sin embargo, el impacto del uso de los antibacterianos en la acuicultura, en el ambiente y también en la salud pública, es casi desconocido y requiere una urgente y especial atención (WHO, 2001). Aparentemente, en Chile y en otras partes del mundo, parece no existir conciencia respecto de la importancia del conocimiento de los sitios de uso y de la proporción de la cantidad total de antimicrobianos que es usado en los humanos en comparación con lo empleado en los animales, sobre todo cuando se trata de semejantes sino iguales estructuras químicas, las cuales determinan a través de presión de selección, el aumento de cepas bacterianas mutantes resistentes donde quiera que ellas sean usadas (Smith *et al* citado por WHO, 2000 b).

Datos publicados provenientes de diversas partes del mundo ponen de manifiesto la emergencia de la resistencia bacteriana a quinolonas y fluoroquinolonas (Bazile-Pham-Khac *et al*, 1996; Herikstad *et al*, 1997; WHO, 1998; Aarestrup *et al*, 2000; Livermore *et al*, 2002). Existe además un incremento de la resistencia, cuya evidencia está directamente relacionada a la introducción del uso de quinolonas y fluoroquinolonas en producción animal (Malorny *et al*, 1999; Molbak *et al*, 1999; Smith *et al*, 1999; Aarestrup *et al*, 2000). La WHO (World Health Organization) destaca este problema como crítico y preocupante, a causa de las nocivas consecuencias para la salud humana y para el medio ambiente (WHO, 1997; WHO, 1998, WHO, 2000 a; WHO, 2000 b; WHO, 2001). Las quinolonas y fluoroquinolonas, representan en Chile el 70% de los registros de los antibacterianos autorizados para uso en peces (Niklitschek, 2001) y dada la productividad de esta industria, resulta de particular importancia conocer en nuestro país el volumen de las importaciones y el volumen de las autorizaciones de uso y disposición en la acuicultura, así como también conocer las demás áreas donde se empleen estos antimicrobianos. La importancia fundamental de obtener tal conocimiento, radica en el poder dimensionar el grado de presión de selección que se está ejerciendo sobre los ecosistemas microbianos y, por otro lado, determinar si los procedimientos reglamentarios que controlan y regulan el uso de estos compuestos están protegiendo la salud pública, cautelando su uso prudente y racional en los ámbitos donde ellos son empleados.

En la presentación de los resultados, se considerará básicamente los datos obtenidos de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en el período que va comprendido entre los años 1998 y 2001. Como se ha planteado anteriormente, tales datos fueron obtenidos desde tres fuentes: Cámara de Comercio de Santiago, Instituto de Salud Pública de Chile y Servicio Agrícola y Ganadero.

## **5.1 Datos obtenidos en la Cámara de Comercio de Santiago.**

### **5.1.1 Datos totales de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país, según Cámara de Comercio de Santiago.**

Los datos obtenidos de las importaciones de las distintas quinolonas y fluoroquinolonas en el período 1998-2001, se presentan en la tabla N° 1, donde puede observarse los distintos principios activos y las cantidades totales de cada uno de ellos que han sido importados al país. Se importaron las quinolonas ácido nalidíxico, ácido pipemídico y ácido oxolínico y las fluoroquinolonas ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, enrofloxacino y flumequina. En conjunto, se importó, durante el período 1998-2001, un total de 366.6 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas, de las cuales 117.8 toneladas correspondieron a quinolonas y 248.8 toneladas correspondieron a fluoroquinolonas. Se observa en esta tabla, que las importaciones totales de quinolonas y fluoroquinolonas en Chile aumentaron en el período comprendido entre los años 1998 y 2000, desde 67.3 toneladas el año 1998, a 74.7 toneladas el año 1999 y a 112.5 toneladas el año 2000, manteniéndose las cantidades importadas el año 2001 en 112.1 toneladas (ver gráfico N° 1). La quinolona que alcanzó el mayor volumen de importación durante el período en estudio, fue el ácido oxolínico (de uso exclusivo veterinario), alcanzando la cifra de 115.2 toneladas. Esta quinolona tuvo un volumen creciente de importación, el cual fluctuó desde 19 toneladas el año 1998, a 27.8 toneladas el año 1999, a 30.9 toneladas el año 2000 y alcanzándose el máximo de 37.6 toneladas el año 2001. Las importaciones de esta quinolona, superaron ampliamente a las quinolonas ácido nalidíxico y ácido pipemídico, ambas importadas para ser usadas en medicina humana, las que en su conjunto en todo el período sumaron apenas 2.6 toneladas. Dentro del grupo de las fluoroquinolonas, la que alcanzó el mayor nivel de importación durante el período en estudio fue la flumequina (de uso exclusivo en

medicina veterinaria), alcanzando la cifra de 170.3 toneladas. El año 1998 se importó la cantidad de 33.9 toneladas de flumequina, las cuales disminuyeron el año 1999 a 29.0 toneladas, aumentando el año 2000 a una cifra máxima de 56.8 toneladas, la cual disminuyó levemente a 50.6 toneladas importadas en el año 2001. Estas cantidades superaron ampliamente a las importaciones de la fluoroquinolona más utilizada en medicina humana, la que corresponde al ciprofloxacino, cuyas importaciones alcanzaron durante el período en estudio las 34.7 toneladas, estando significativamente muy por debajo de las cantidades totales importadas de la flumequina y del ácido oxolínico. Las importaciones del ciprofloxacino fluctuaron de 5.9 toneladas el año 1998, a 7.5 toneladas durante el año 1999, manteniéndose las importaciones el año 2000, para alcanzar las 13.6 toneladas el año 2001. El enrofloxacinó ocupó el cuarto lugar dentro de las cantidades totales importadas al país, dentro del período 1998- 2001, alcanzando una cantidad de 31.2 toneladas. El norfloxacinó ocupó el quinto lugar dentro del total de las importaciones, alcanzando la cantidad de 11.4 toneladas en el mismo período.

Los resultados presentados ponen de manifiesto de una manera clara y contundente que en nuestro país, las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para ser utilizadas en medicina veterinaria superaron significativamente a las cantidades importadas para ser empleadas en medicina humana, durante el período 1998-2001.

### **5.1.2 Datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso en medicina humana, según Cámara de Comercio de Santiago.**

Los datos obtenidos de las importaciones de las distintas quinolonas y fluoroquinolonas para ser empleadas en medicina humana se presentan en la tabla N° 2, donde se puede observar los distintos principios activos y las cantidades totales de cada uno de ellos importados al país. Se

importaron para medicina las quinolonas ácido pipemídico y ácido nalidíxico y las fluoroquinolonas ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino y moxifloxacino. Durante el período en estudio, se importó un total de 40.3 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para medicina humana, lo que equivale al 11% de las cantidades totales importadas. De este total, 2.6 toneladas correspondieron a quinolonas y 37.7 toneladas correspondieron a fluoroquinolonas. Se observa en esta tabla que las importaciones se mantuvieron desde el año 1998 al año 2000 entre las 8.2 y 8.7 toneladas, aumentando sustancialmente las importaciones en el año 2001 a 15.0 toneladas (ver gráfico N° 2). La quinolona que alcanzó el mayor volumen de importación para medicina humana durante el período en estudio, fue el ácido pipemídico, alcanzando las 2.0 toneladas. El ciprofloxacino fue la fluoroquinolona que alcanzó el mayor nivel de importación para uso en medicina humana, durante todos los años del período de estudio, alcanzando un total de 34.7 toneladas, lo que equivale al 86.1 % de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas para el sector. Se importaron 5.9 toneladas de ciprofloxacino el año 1998, 7.5 toneladas el año 1999, manteniéndose en 7.6 toneladas el año 2000 y aumentando notoriamente el año 2001 a 13.6 toneladas.

El norfloxacino fue la fluoroquinolona que siguió en cantidad importada al ciprofloxacino entre los años 1998 y 1999, alcanzando los 1140 y 290 kilos, respectivamente. Sin embargo, en los años 2000 y 2001, fue la fluoroquinolona levofloxacino la que ocupó el segundo lugar en importaciones para medicina humana, alcanzando la cifra de 520 y 756 kilos, respectivamente. De la nueva fluoroquinolona moxifloxacino, no se pudo obtener la cantidad de principio activo importado durante los años 1999 a 2001, ya que esta fluoroquinolona se importaba sólo como producto terminado, y en estos casos la información declarada era incompleta sin que en tales

condiciones pudiera obtenerse la información de las cantidades importadas del principio activo (Anexo N° 5).

Las quinolonas ácido pipemídico y ácido nalidíxico, alcanzaron bajos niveles de importaciones si se comparan con el ciprofloxacino durante los años 1998 y 2001, pero ellas tuvieron cantidades similares a las importaciones de las demás fluoroquinolonas empleadas en medicina humana. En el año 1998 se importaron 1.137 kilos de ácido pipemídico (cantidad que casi igualó a las importaciones de la fluoroquinolona norfloxacino), y el año 2000 las importaciones de este principio activo alcanzaron los 600 kilos, los que superaron las importaciones del levofloxacino. Asimismo, el ácido nalidíxico en el año 1999 alcanzó los 350 kilos, superando incluso a la segunda fluoroquinolona más importada ese año, el norfloxacino.

De lo expuesto anteriormente podemos inferir que el ciprofloxacino es la fluoroquinolona más importada para ser empleada en medicina humana. Las demás quinolonas y fluoroquinolonas se importan en cantidades mucho menores al ciprofloxacino pero en cantidades similares entre ellas.

### **5.1.3 Datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso en medicina veterinaria, según Cámara de Comercio de Santiago.**

Los datos obtenidos de las importaciones de las distintas quinolonas y fluoroquinolonas empleadas en medicina veterinaria se presentan en la tabla N° 3, donde se puede observar los distintos principios activos y las cantidades totales de cada uno de ellos importados al país. Los principios activos importados fueron las fluoroquinolonas flumequina, enrofloxacino y norfloxacino, siendo la única quinolona importada para medicina veterinaria el ácido oxolínico. Se importó un total de 326.2 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para uso en medicina

veterinaria durante el período en estudio, lo que equivale al 89 % de las cantidades totales importadas al país. De este total, 115.2 toneladas correspondieron específicamente a la quinolona ácido oxolínico y 211.0 toneladas correspondieron a las fluoroquinolonas. Se observa en la tabla N° 3, que las importaciones de estos principios activos para uso en medicina veterinaria aumentaron, entre el año 1998 y el año 2000, desde 59.1, a 66.3 y hasta 103.7 toneladas respectivamente, disminuyendo levemente las importaciones el año 2001 a 97.1 toneladas (ver gráfico N° 3). Estos datos coinciden con lo publicado en un estudio del uso de antibióticos en la salmonicultura chilena (Niklitschek, 2001).

Como se explicó anteriormente, el total de ácido oxolínico importado fue de 115.2 toneladas, lo que equivale al 35.3 % del total importado para el sector y su comportamiento durante el período en estudio fue el siguiente: durante el año 1998 se importaron 19.0 toneladas, las que ascendieron a 27.8 toneladas el año 1999 y a 30.9 toneladas el año 2000, alcanzándose la cifra máxima de 37.6 toneladas el año 2001. Las importaciones del ácido oxolínico durante el período 1998-2001 siguieron un aumento sostenido, pero permanecieron significativamente por debajo de las cantidades importadas de flumequina. Esta fluoroquinolona, es la molécula que alcanzó el mayor nivel de importación para medicina veterinaria durante el período en estudio, sumando en total 170.3 toneladas, lo que equivale al 52.2 % del total importado para el sector. La flumequina tuvo un creciente volumen de importación entre los años 1998 y 2000, el cual fluctuó desde 33.9 toneladas de principio activo importado el año 1999, a 29 toneladas el año 1999, alcanzando las 56.8 toneladas el año 2000, disminuyendo levemente el año 2001 a 50.6 toneladas. Además, como se citara anteriormente, la flumequina fue la fluoroquinolona con la mayor cantidad de importaciones al país (esto incluye el total de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana y veterinaria). Las importaciones de enrofloxacino, durante el

período en estudio, alcanzaron las 31.2 toneladas, lo que equivale al 9.6 % del total importado para el sector. Las importaciones de enrofloxacinó tuvieron un incremento entre los años 1998 y 2000, con cifras que fueron desde 4.0 toneladas el año 1998, a 7.7 toneladas el año 1999, para llegar a la cifra máxima de 14.0 toneladas importadas el año 2000. Las importaciones de esta fluoroquinolona disminuyeron a 5.3 toneladas en el año 2001. Por otra parte, el norfloxacinó fue la fluoroquinolona que alcanzó el menor nivel de importación para uso en medicina veterinaria, durante el período en estudio, alcanzando las 9.5 toneladas. Las cantidades importadas se mantuvieron durante los años 1998 y 2000 entre 2.1, 1.8 y 2.0 toneladas, respectivamente. El año 2001 las importaciones de norfloxacinó para uso en veterinaria aumentaron considerablemente a 3.6 toneladas.

Como se mencionara anteriormente, el ácido oxolínico alcanzó la suma de 115.2 toneladas importadas entre 1998 y 2001 (4 años), ésta cifra es muy superior a las importaciones de Noruega, donde el consumo de ácido oxolínico entre 1985 y 1991 (7 años) fue sólo de 65 toneladas (Oppegaard, 1994).

Estos resultados nos indican de modo patente, que la flumequina fue la fluoroquinolona de mayor importación en nuestro país, seguida por la quinolona ácido oxolínico, lo que pone de relevancia la importancia del uso de estos antimicrobianos en la salmonicultura. El impacto de tal uso requiere una reflexión y análisis profundo por cuanto está afectando sensiblemente a la salud pública del país, sin que aún haya una respuesta por parte de la autoridad competente para prevenir y contener la resistencia bacteriana emergente y así como también los nocivos cambios que están ocurriendo en los ecosistemas, objetos directos del impacto del uso masivo de antibacterianos.

## **5.2 Datos obtenidos en el Instituto de Salud Pública de Chile y en el Servicio Agrícola y Ganadero.**

### **5.2.1 Datos obtenidos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina humana por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).**

Los datos obtenidos de las distintas quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas por el ISP para uso y disposición en medicina humana durante el período 1998-2001, se presentan en la tabla N° 4, donde puede observarse los distintos principios activos y las cantidades totales autorizadas para cada uno de ellos. Se autorizaron para uso y disposición en medicina las quinolonas ácido pipemídico y ácido nalidíxico, así como las fluoroquinolonas ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, fleroxacino y ofloxacino. Se autorizaron para uso y disposición en medicina humana, un total de 40.1 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas durante el período 1998-2001, de las cuales 3.1 toneladas correspondieron al grupo de las quinolonas y 37.0 toneladas correspondieron al grupo de las fluoroquinolonas. Las cantidades autorizadas por año fueron las siguientes: 8.9 toneladas el año 1998, 9.6 toneladas el año 1999, las cuales disminuyeron a 8.7 toneladas el año 2000, para aumentar nuevamente el año 2001 a 12.9 toneladas. Se desprende de lo anterior, que las toneladas autorizadas para uso y disposición en medicina humana aumentaron durante el período 1998-2001 (ver gráfico N° 4).

El ciprofloxacino fue el principio activo que en mayor cantidad fue autorizado para uso y disposición por el ISP, alcanzando la cifra de 33.5 toneladas, durante el período en estudio. Se autorizaron 6.4 toneladas el año 1998, 8.8 toneladas el año 1999, 7.3 toneladas el año 2000, alcanzando finalmente el año 2001 la cantidad de 11 toneladas. Se observa en este caso, que las cantidades autorizadas de ciprofloxacino aumentaron durante el período en estudio. Le sigue en cantidad total de principio activo autorizado para uso y disposición, el ácido pipemídico,

alcanzando las 2.5 toneladas. El norfloxacinó alcanzó las 1.8 toneladas autorizadas durante el período en estudio, ocupando el tercer lugar de las autorizaciones dentro del total. Las cantidades autorizadas por año fluctuaron entre los 1.206 kilos al año 1998, disminuyendo a 290 kilos el año 1999, alcanzando la cifra mínima de 25 kilos autorizados el año 2000 y aumentando nuevamente las cantidades autorizadas a 360 kilos el año 2001. En cuarto lugar aparece el levofloxacinó, el cual tuvo un aumento espectacular entre los años 1998 y 2001, desde 69 kilos el año 1998, a 119 kilos el año 1999, para aumentar notoriamente el año 2000 a 409 kilos, y alcanzando finalmente los 861 kilos el año 2001. Durante los años 1998 y 1999 no se encontraron registros de autorizaciones de uso y disposición para la fluoroquinolona moxifloxacinó, no así en los años 2000 y 2001, donde la cantidad de principio activo que se autorizó se mantuvo con 58 y 57 kilos, respectivamente. Para el fleroxacinó sólo se encontraron registros el año 1998, la suma fue de 15 kilos. El ofloxacinó fue la fluoroquinolona con la menor cantidad de autorizaciones para uso y disposición con 1 kilo el año 1998, 3 kilos el año 1999, disminuyendo nuevamente a 1 kilo el año 2000, para alcanzar la cantidad mínima de 0.4 kilos el año 2001. No se encontraron registros de autorizaciones de uso y disposición el año 1998 para la quinolona ácido nalidíxico y las cantidades autorizadas durante los otros tres años se mantuvieron constantes, alcanzando la cifra de 250 kilos el año 1999, de 100 kilos el año 2000 y de 200 kilos el año 2001.

### **5.2.2 Datos obtenidos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria por el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG).**

Los datos obtenidos de las distintas quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas por el SAG para uso y disposición en medicina veterinaria durante el período 1998-2001, se presentan en la tabla N° 5, donde puede observarse los distintos principios activos y las cantidades totales de las

toneladas autorizadas para cada uno de ellos. Se autorizó para uso y disposición la quinolona ácido oxolínico y las fluoroquinolonas norfloxacino, enrofloxacino y flumequina. De los datos obtenidos en el SAG, se desprende que se autorizaron para uso y disposición en medicina veterinaria un total de 121.1 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas durante el período 1998-2001, de las cuales 47.5 toneladas correspondieron específicamente a la quinolona ácido oxolínico y las 73.6 toneladas restantes correspondieron a las fluoroquinolonas. Se observa además en la tabla N° 5, que las toneladas totales autorizadas para uso y disposición por el SAG durante el período 1998-2001, disminuyeron desde 40 toneladas el año 1998, a 37.9 toneladas el año 1999, luego a 33.6 toneladas el año 2000, para finalmente llegar a la cifra mínima de 9.6 toneladas el año 2001 (ver gráfico N° 5).

Como se explicó anteriormente, el total de ácido oxolínico autorizado durante el período en estudio, fue de 47.5 toneladas y su comportamiento fue el siguiente: durante el año 1998 se autorizó la cantidad de 10.4 toneladas, las que ascendieron a 14.6 toneladas el año 1999 y a 15.5 toneladas el año 2000, para disminuir a 7.0 toneladas el año 2001. La fluoroquinolona flumequina fue el principio activo que en mayor cantidad fue autorizado para uso y disposición por el SAG, durante el período en estudio, sumando un total de 51.5 toneladas. Las autorizaciones de flumequina disminuyeron en el período 1998-2001, desde 25.0 toneladas el año 1998, a 14.8 toneladas en el año 1999, a 10.0 toneladas el año 2000, alcanzando la cifra mínima de 1.8 toneladas el año 2001. El enrofloxacino, otra fluoroquinolona de uso veterinario, de empleo en aves, cerdos, terneros y peces, alcanzó las 17.4 toneladas autorizadas dentro del período en estudio. Las autorizaciones, al contrario que flumequina aumentaron en el período, desde 2.3 toneladas el año 1998 a 7.8 toneladas el año 1999. Sin embargo, en el período 2000-2001, al igual que flumequina las cantidades que se autorizaron disminuyeron desde 6.6 toneladas el año 2000 a

sólo 768 kilos en el año 2001. El norfloxacinó fue la fluoroquinolóna que alcanzó la menor cantidad de autorizaciones para uso y disposición en medicina veterinaria, con 2.3 toneladas el año 1998, 800 kilos el año 1999 y 1.5 toneladas el año 2000. El año 2001 no se encontraron registros de autorizaciones de norfloxacinó.

Al analizar cual fue la prevalencia de las autorizaciones por el SAG para las quinolónas y fluoroquinolónas, se observó que en los años 1998 y 1999 la flumequina fue el compuesto autorizado que alcanzó las cifras más altas. Sin embargo, llama la atención que en el período 2000 y 2001, el ácido oxolínico ocupó el primer lugar en cantidades autorizadas por el SAG.

Finalmente, para una discusión posterior, cabe destacar la no coincidencia entre los datos de las cantidades importadas de fluoroquinolónas, según la Cámara de Comercio de Santiago y aquellas obtenidas del Servicio Agrícola y Ganadero, donde es evidente la menor cantidad de autorizaciones respecto de las importaciones. Tal circunstancia también es aplicable a las quinolónas como el ácido oxolínico.

### **5.3 Comparación de la cantidad total de quinolónas y fluoroquinolónas importadas, según Cámara de Comercio de Santiago, con la cantidad total de autorizaciones de uso y disposición de quinolónas y fluoroquinolónas emanadas del ISP y SAG, conjuntamente.**

Al comparar la información de las distintas fuentes, importaciones según Cámara de Comercio de Santiago, con las autorizaciones de uso y disposición emanadas del Instituto de Salud Pública y del Servicio Agrícola y Ganadero, se observó que en nuestro país hubo una gran diferencia entre las quinolónas y fluoroquinolónas que se importaron y las quinolónas y fluoroquinolónas que se autorizaron para uso y disposición por el ISP y SAG, en conjunto. Los datos obtenidos en la Cámara de Comercio de Santiago arrojaron un total de 366.6 toneladas de

quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso en medicina humana y en medicina veterinaria. En cambio, la suma de las autorizaciones de uso y disposición emanadas del ISP y el SAG, conjuntamente, alcanzaron la cantidad de 161.2 toneladas. Es decir, hubo una diferencia de 205.4 toneladas entre lo que se importó y lo que se autorizó para uso y disposición durante el período 1998-2001.

En el gráfico N° 6 se muestra la relación de los valores obtenidos para el total de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país según la Cámara de Comercio de Santiago, y el total de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina humana y veterinaria por el ISP y el SAG, conjuntamente. Las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas superaron a las cantidades autorizadas por el ISP y el SAG conjuntamente, y se puede observar que hay una tendencia al alza en las cantidades importadas al país, mientras que las quinolonas y fluoroquinolonas que se autorizaron para uso y disposición en Chile tuvieron una tendencia opuesta.

Estos datos totales ponen de manifiesto que no todo lo que se importó se autorizó por las Instituciones contraloras (ISP-SAG). Sin embargo, falta definir cual es el grado de influencia de cada una de la Instituciones contraloras en la evidente diferencia encontrada. Con el objeto de caracterizar tal diferencia se comparan los datos de la Cámara de Comercio de Santiago con los datos del Instituto de Salud Pública y Servicio Agrícola y Ganadero por separado. A continuación se presentan:

- 1.- Los resultados de la relación entre las cantidades totales de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana obtenidas en la Cámara de Comercio de Santiago con las cantidades totales de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas por el Instituto de Salud Pública de Chile, durante el período 1998-2001.

2.- Los resultados de la relación entre las cantidades totales de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria obtenidas en la Cámara de Comercio de Santiago con las cantidades totales de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas por el Servicio Agrícola y Ganadero, durante el período 1998-2001.

### **5.3.1 Comparación de los datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana, según Cámara de Comercio de Santiago, con los datos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición por el Instituto de Salud Pública de Chile.**

En el gráfico N° 7 se representa la relación entre las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas y autorizadas para uso y disposición en medicina humana, obtenidas en la Cámara de Comercio de Santiago y en el Instituto de Salud Pública, respectivamente. Al comparar las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas para medicina humana, obtenidas en ambas fuentes, se observa que hay una correlación entre las cantidades que se importaron al país y las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas que se autorizaron para uso y disposición por el ISP. Las cantidades obtenidas en la Cámara de Comercio de Santiago y en el Instituto de Salud Pública de Chile tuvieron la misma tendencia, siendo las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas importadas y autorizadas similares entre los años 1998 y 2001. En el período del estudio se importó un total de 40.3 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas y se autorizó para uso en medicina humana un total de 40.1 toneladas, vale decir se autorizó el 99.5 % de lo que se importó, durante los años 1998-2001. El análisis por año demuestra que en el año 1998 se importó un total de 8.2 toneladas y se autorizó un total de 8.9 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para uso en medicina humana. La diferencia muestra que lo autorizado superó

en 700 kilos a la cifra que se importó. El año 1999 se importó un total de 8.4 toneladas y se autorizó un total de 9.6 toneladas, observándose el mismo comportamiento del año 1998, donde nuevamente lo autorizado superó a lo importado, alcanzando una diferencia de 1.200 kilos. El año 2000 se igualaron las cantidades importadas y autorizadas en 8.7 toneladas. Finalmente en el año 2001 se importó un total de 15.0 toneladas y se autorizó un total de 12.9 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para emplearse en medicina humana. La diferencia de 2.1 toneladas encontrada muestra que la cantidad que se importó es mayor que la cantidad que se autorizó. De los datos citados anteriormente, pudo establecerse que las cantidades autorizadas por el ISP son mayores a las cantidades importadas en los años 1998 y 1999. Un antecedente que puede explicar tal resultado, es que no fue posible obtener la cantidad total de las quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana, por cuanto hay un porcentaje de la cantidad total que corresponde a productos terminados. Para obtener la información de los principios activos contenidos en las importaciones de las formulaciones terminadas, se requiere contar con el apoyo de los laboratorios importadores, circunstancia que no fue posible lograr en cada uno de los casos. No obstante, cabe destacar que la magnitud de la incidencia de estas cantidades de principios activos en las formulaciones correspondientes no supera el 6% del total importado. Un ejemplo que puede graficar y respaldar tal acercamiento, es el producto Baycip de la firma Bayer AG, cuyo principio activo es el ciprofloxacino, el cual fue la fluoroquinolona que en mayor proporción se importó como producto terminado para uso en medicina. Al analizar los datos obtenidos del ISP, fue posible observar que la cantidad promedio autorizada del Baycip es de alrededor de los 400 kilos, lo cual constituye en el período de un año, aproximadamente al 5% de las cantidades totales de fluoroquinolonas autorizadas por el ISP.

Los datos de las toneladas totales de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para uso en medicina humana, obtenidas de la Cámara de Comercio de Santiago, coincidieron con las toneladas totales autorizadas para uso y disposición por el ISP, durante el período en estudio 1998-2001. Esta información indica que del total de las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas que se importaron al país, prácticamente la totalidad fue autorizada para uso y disposición en medicina humana por la autoridad correspondiente, en este caso el ISP. Tal comportamiento refleja una tendencia que pone de relevancia la eficiente tarea reguladora y controladora de medicamentos del principal organismo técnico del Ministerio de Salud de Chile.

### **5.3.2 Comparación de los datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria, según Cámara de Comercio de Santiago, con los datos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición por el Servicio Agrícola y Ganadero.**

En el gráfico N° 8 se representa la relación entre las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas y las cantidades autorizadas para uso y disposición en Chile en medicina veterinaria, obtenidas en la Cámara de Comercio de Santiago y en el Servicio Agrícola y Ganadero, respectivamente. Al comparar las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas para uso veterinario obtenidas en ambas fuentes, se observa que en el período estudiado la tendencia de las importaciones va en aumento y que la tendencia de las autorizaciones para uso y disposición va en disminución. Se importó un total de 326.2 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas y sólo se autorizó para uso y disposición para medicina veterinaria un total de 121.1 toneladas, durante el período 1998-2001. Vale decir, sólo se autorizó el 37.1 % de lo que se importó. Luego existe una diferencia equivalente a 205.1 toneladas las cuales se usaron sin autorización. El análisis por año demuestra que en el año 1998 se importó un total de 59.1

toneladas y se autorizó un total de 40 toneladas, la diferencia es de 19.1 toneladas. El año 1999 se importó un total de 66.3 toneladas y se autorizó un total de 37.9 toneladas, lo que arroja una diferencia de 26.4 toneladas. El año 2000 se importó un total de 103.7 toneladas y se autorizó un total de 33.6 toneladas, la diferencia es de 70.1 toneladas. El año 2001 se importó un total de 97.1 toneladas y se autorizó un total de 9.6 toneladas, la diferencia es 87.5 toneladas. En todos los años del período en estudio fue mayor la cantidad que se importó que la cantidad que se autorizó por el SAG. Durante los años 2000 y 2001 aumentó significativamente la importación de quinolonas y fluoroquinolonas y disminuyó considerablemente la cantidad de autorizaciones de uso y disposición de quinolonas y fluoroquinolonas para medicina veterinaria. Esta información indica que del total de las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas que se importaron al país para medicina veterinaria, no todas ellas fueron autorizadas para uso y disposición por el SAG, durante el período en estudio.

Hay que destacar que las importaciones siguieron siempre un patrón de crecimiento durante el período 1998-2001. Tal comportamiento es claramente determinante de que los productos fueron vendidos y utilizados. Es obvio que productos de un alto costo y de caducidad temprana o de períodos de expiración reducidos, no se importan para almacenar. Por b tanto, resulta inexplicable que lo importado no tenga correlación con lo autorizado por la Institución que regula y controla los productos que serán usados en el sector agropecuario.

Como se mencionara anteriormente, los datos de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas para uso en medicina humana obtenidos en la Cámara de Comercio de Santiago, coincidieron con los datos de las autorizaciones de uso y disposición obtenidos en el Instituto de Salud Pública. Sin embargo, los datos de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas para uso en medicina veterinaria obtenidos en la Cámara de Comercio de

Santiago, no coincidieron con los datos de las autorizaciones de uso y disposición emanadas del Servicio Agrícola y Ganadero, por lo tanto los análisis siguientes se llevan a cabo en base a en la información obtenida en la Cámara de Comercio de Santiago.

#### **5.4 Comparación de las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana y para medicina veterinaria, según Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998-2001.**

En el gráfico N° 9 se puede observar las cantidades importadas de quinolonas y fluoroquinolonas para uso en medicina humana y en medicina veterinaria, durante el período en estudio. Se puede observar que en el año 1998 se importaron 7.2 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para uso en medicina humana y se importaron 59.1 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para uso en medicina veterinaria. En el año 1999 se importaron 8.4 toneladas para uso en medicina humana y se importaron 66.3 toneladas para uso en medicina veterinaria. El año 2000 se importaron para uso en medicina humana 8.7 toneladas y se importaron 103.7 toneladas para uso en medicina veterinaria. El año 2001 se importaron 15 toneladas para uso en medicina humana y se importaron 97.1 toneladas para uso en medicina veterinaria. A partir de estos datos se puede concluir que las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para uso en medicina veterinaria son muy superiores a las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para uso en medicina humana, durante todo el período en estudio. Ésta realidad nacional es opuesta a países como Dinamarca, donde la cantidad empleada en medicina humana excede el uso en animales, ya que estos fármacos son de uso muy restringido en medicina veterinaria y no son fármacos de primera línea para el tratamiento de infecciones en animales (DANMAP, 2000). Siendo las quinolonas y fluoroquinolonas usadas en ambos ámbitos,

análogos estructurales con pequeñas diferencias en sus moléculas (ver figuras N° 3 y N° 4) y existiendo un común mecanismo de resistencia bacteriana a ellas (mutación en la subunidad GyrA de la enzima DNA girasa) (Hoshino *et al*, 1994; Bagel *et al*, 1999; Barnard and Maxwell, 2001), la posibilidad de emergencia de resistencia cruzada es elevada y real (Goldstein and Acar, 1995), así como también el incremento del grado de resistencia en el área donde existe mayor presión de selección, por la persistencia de su uso (Hooper and Wolfson, 1991). Tales antecedentes conforman un escenario que inevitablemente también traerá como consecuencia que la resistencia sea transferida a través de cualquiera de sus mecanismos de expresión (Martínez *et al*, 1998), entre los que es necesario incluir la vía de la cadena alimentaria (Heriskstad *et al*, 1997; Glynn *et al*, 1998; WHO, 1998; WHO, 2001). Sumado a lo anterior, existen evidencias que microorganismos, aislados del personal humano que trabaja en áreas de uso intensivo de antibacterianos con fines de producción animal, incrementan su resistencia a ellos (Levy, 1987; WHO, 1998; WHO, 2002).

### **5.5 Análisis y discusión de los porcentajes de las importaciones de las quinolonas y fluoroquinolonas, obtenidas en la Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998-2001.**

En la tabla N° 7 se muestran los porcentajes de las importaciones de las distintas quinolonas y fluoroquinolonas con respecto al total del período en estudio y con respecto al total por año. Se observa en esta tabla, que del total de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país, durante el período 1998-2001, la fluoroquinolona flumequina fue la molécula que en mayor cantidad fue importada, alcanzando el 46.4 % del total de las importaciones. Hay que destacar que en los años 1998 y 2000 las importaciones de la flumequina correspondieron a más del 50 %

de las importaciones. Sin embargo, el año 1999, la flumequina, correspondió al 38.8 % de las importaciones y el año 2001 correspondió al 45.1 % de las importaciones. Le sigue en volumen importado el ácido oxolínico, quinolona que alcanzó un 31.4 % del total de las importaciones durante el período en estudio. Cabe destacar que el año 1999 el ácido oxolínico alcanzó el 37.1 % de las importaciones, valor que casi igualó el porcentaje de las importaciones de flumequina durante ese año (38.8 %). Los porcentajes de las importaciones del ácido oxolínico fueron menores en los años 1998, 2000 y 2001, alcanzando el 28.2 %, 27.4 % y 33.5 %, respectivamente. En tercer lugar, aparece el ciprofloxacino, esta fluoroquinolona alcanzó el 9.5 % del total de las importaciones durante el período en estudio. Destacando el año 2001 donde alcanzó la cifra más alta, el 12.1 % de las importaciones. Los porcentajes de las importaciones de ciprofloxacino fueron menores en los años 1998, 1999 y 2000, alcanzando el 8.8 %, 10 % y 6.7% de las importaciones, respectivamente. El enrofloxacino alcanzó el 8.5 % del total de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas al país, durante el período en estudio. Destacando el año 2000 donde alcanzó la cifra más alta, el 12.5 % de las importaciones. Los porcentajes de las importaciones del enrofloxacino fueron menores durante los años 1998, 1999 y 2001, alcanzando el 10.3 %, 6.0 % y 4.7 %, respectivamente. Hay que enfatizar que en los años 1999 y 2000 los porcentajes de importaciones del enrofloxacino superaron a los porcentajes de las importaciones del ciprofloxacino. El enrofloxacino es una fluoroquinolona que se emplea en aves, cerdos, terneros y peces. Sin embargo, a partir de los datos obtenidos no se pudo determinar que porcentaje de la cantidad total de enrofloxacino correspondió al uso en cada una de estas áreas. De los cuatro principios activos más importados al país, tres corresponden a moléculas empleadas en medicina veterinaria y dos de ellas se usan principalmente en acuicultura, estas son flumequina y ácido oxolínico, las que en conjunto sumaron el 77.8 % de las importaciones al

país, durante el período 1998-2001. El año 1998 la flumequina y el ácido oxolínico sumaron el 78.6 % de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas al país. El año 1999, la flumequina, el ácido oxolínico sumaron el 75.9 % de las importaciones. El año 2000 sumaron el 77.9 % de las importaciones. Finalmente el año 2001 estos dos principios activos sumaron el 78.6 % de las importaciones. Este resultado pone de manifiesto la crítica y alarmante situación que vive nuestro país y para la cual aparentemente no hay conciencia del peligro que se cierne sobre la salud pública de parte de las autoridades correspondientes.

A nuestro juicio, es prioritario y de alta urgencia que las autoridades de la salud prohíban el uso de las quinolonas y fluoroquinolonas en áreas diferentes a las de la medicina. Una alternativa menos radical sería promover un uso prudente bajo la responsabilidad de profesionales altamente especializados y debidamente acreditados por organismos institucionales, profesionales o científicos competentes. En la lectura del presente trabajo se han dado un conjunto de antecedentes que dan fundamento a lo que proponemos, entre los cuales están:

- 1.- Comportamiento de países desarrollados en sus políticas de uso de antimicrobianos.
- 2.- Recomendaciones y advertencias de la Organización Mundial de la Salud.
- 3.- Uso de quinolonas y fluoroquinolonas, sólo cuando los antimicrobianos de primera línea han resultado inefectivos.

Los análisis que son presentados a continuación, se realizaron en base a los porcentajes de variación de las importaciones de las distintas quinolonas y fluoroquinolonas los años 1998-1999, 1999-2000 y 2000-2001, así como también el porcentaje de variación promedio o tendencia promedio de las importaciones, durante el período en estudio.

## **5.6 Análisis y discusión de los porcentajes de variación de las importaciones de las quinolonas y fluoroquinolonas, obtenidas en la Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998-2001.**

El porcentaje de variación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas, nos permitió observar el grado de fluctuación de las importaciones de un año respecto al anterior, durante el período en estudio, y con ello se pudo conocer la tendencia de las importaciones de estos compuestos. Si el resultado obtenido del porcentaje de variación es positivo, nos indica que las importaciones aumentaron, y si el valor del porcentaje de variación obtenido es negativo, nos indica lo contrario. Finalmente, el porcentaje de variación promedio, es el valor que nos indica la variación promedio de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas durante el período en estudio, es decir, cuanto aumentaron o disminuyeron las importaciones entre los años 1998 y 2001.

En la tabla N° 8 se muestran los porcentajes de variación de las importaciones de cada una de las quinolonas y fluoroquinolonas en Chile en los períodos 1998-1999, 1999-2000 y 2000-2001, así como también el porcentaje de variación promedio durante el período 1998-2001. Se observa en esta tabla, que el porcentaje de variación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas, durante el período 1998- 1999, fue de un 11 %. El porcentaje de variación de las importaciones, durante el período 1999-2000, fue de un 50 %, siendo el mayor porcentaje de variación de las importaciones de estos antibacterianos, dentro del período en estudio. Finalmente, la variación en el período 2000-2001 fue de un -0.3 %, siendo el porcentaje de variación más bajo dentro del período en estudio. Este resultado indica que las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas disminuyeron levemente en este período. El porcentaje de variación promedio de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas, de estos tres

períodos, fue de un 20.4 %, es decir, las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas aumentaron en promedio, por cada año del período en estudio un 20.4 %.

Al analizar en detalle, podemos observar que la fluoroquinolona flumequina, tuvo un porcentaje de variación negativa en el período 1998-1999, con un valor de  $-14.7$  %. El porcentaje de variación de las importaciones de flumequina, durante el período 1999-2000, fue de un 95.9%, siendo el mayor porcentaje de variación de flumequina, dentro del período en estudio. Finalmente, el porcentaje de variación de las importaciones de flumequina disminuyeron, durante el período 2000-2001, alcanzando el valor de  $-11.0$  %. A pesar de las fluctuaciones en las importaciones de flumequina de un año respecto a otro, se puede observar que el porcentaje de variación promedio de las importaciones de esta molécula, fue de un 23.4 %, dentro del período en estudio. El porcentaje de variación del ácido oxolínico, durante el período 1998-1999, fue de un 46.1 %, el cual resultó ser el mayor porcentaje de variación de las importaciones de ácido oxolínico durante el período en estudio. El porcentaje de variación de las importaciones de ácido oxolínico, durante el período 1999-2000, fue de un 11.2 %. El porcentaje de variación en el último período, 2000-2001, fue de un 21.9 %. Durante los tres períodos el porcentaje de variación de las importaciones de ácido oxolínico fueron positivas. El porcentaje de variación promedio de las importaciones de ácido oxolínico, durante el período en estudio, fue de un 26.4 %. El enrofloxacino tuvo un porcentaje de variación, durante el período 1998-1999, de un 90.4 %. El porcentaje de variación de las importaciones de enrofloxacino, durante el período 1999-2000, fue de 81.9 %. Finalmente la variación de las importaciones, durante el período 2000-2001, tuvo un valor negativo, el cual fue de un  $-62.3$  %. Se observa que este último porcentaje de variación fue el menor en el último período. El porcentaje de variación promedio del enrofloxacino, fue de un 36.3 %, durante el período en estudio.

La industria salmonera en los últimos años ha tenido un aumento sostenido de su producción (Niklitschek, 2001) y, en el futuro, ésta seguirá en aumento. Un ejemplo de lo anterior, lo constituye las peticiones de concesiones para la producción de salmón en la XI y XII regiones, lo cual, de ser concedidas, nos permite anticipar que el porcentaje de variación promedio de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas, cuyo valor fue de 20.4 % anual, seguirá en alza en un próximo período. De ser así, este comportamiento puede reflejar que a pesar del crecimiento de la industria salmonera, ésta ha tenido una conducta en materia de medicamentos, en donde no se han observado esfuerzos para hacer un uso prudente de los antimicrobianos y, en consecuencia, disminuir en particular el uso de quinolonas y fluoroquinolonas, por el significado de lo que ellas representan para la salud pública del país.

Siguiendo con el análisis de los porcentajes de variación de las quinolonas y fluoroquinolonas empleadas en medicina humana, podemos observar en la tabla N° 8 los siguientes resultados. El porcentaje de variación de las importaciones del ciprofloxacino, en el período 1998-1999, alcanzó el valor de 26.9 %. El porcentaje de variación de las importaciones del ciprofloxacino, en el período 1999-2000, fue de un 0.3%. Finalmente, el porcentaje de variación en el período 2000-2001, fue de un 79.6 %. Durante los tres períodos, el porcentaje de variación de las importaciones de ciprofloxacino fue positivo. El porcentaje de variación promedio de las importaciones de ciprofloxacino, durante el período en estudio, fue de un 26.4%. El levofloxacino tuvo un porcentaje de variación durante el período 1999-2000, de un 99.2 %. El porcentaje de variación durante el período 2000-2001, fue de un 31.2 %. El porcentaje de variación promedio del levofloxacino, durante el período en estudio fue de 65.2 %. El porcentaje de variación promedio de las quinolonas ácido pipemídico y ácido nalidíxico, durante el período en estudio, fueron de -148 % y 27.5 %, respectivamente.

De los datos expuestos anteriormente, se puede concluir que las importaciones del ciprofloxacino tienen una variación positiva dentro del período en estudio y que las demás moléculas para ser empleadas en medicina, a excepción del ácido pipemídico, también tienen una tendencia promedio positiva de las importaciones.

### **5.7 Comparación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en medicina humana y en medicina veterinaria como grupos, durante el período 1998-2001.**

Al analizar las quinolonas y fluoroquinolonas como grupos de antibacterianos, se observa que para medicina humana se importaron en mayor cantidad las fluoroquinolonas que los fármacos pertenecientes al grupo de las quinolonas, cuyos valores fueron de 37.7 y 2.6 toneladas, respectivamente. Las importaciones de las fluoroquinolonas para medicina humana, aumentaron en el período comprendido entre el año 1998 y el año 2001, mientras que las importaciones de las quinolonas disminuyeron, durante el mismo período (ver gráfico N° 10). Sin embargo, en el caso de las importaciones para uso en medicina veterinaria, hubo una diferencia menor entre las importaciones del grupo de las fluoroquinolonas y las importaciones del grupo de las quinolonas, cuyos valores fueron de 211.0 y 115.5 toneladas, respectivamente. Para ambos grupos las importaciones para uso en medicina veterinaria aumentaron durante el período en estudio (ver gráfico N° 11).

Otro punto que parece de alto interés destacar, es el hecho de que el norfloxacino es importado y autorizado para uso y disposición tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, lo cual representa un hecho grave e inédito en la actualidad en los países desarrollados. Al respecto, las recomendaciones internacionales establecen, que los fármacos antimicrobianos usados en el hombre no tengan relación estructural alguna con aquellos

antibacterianos usados en los animales, lo cual en países como Alemania es una norma y ya es motivo de reglamentación en la mayoría de los países que constituyen la Comunidad Económica Europea. Por los datos que emergen de este estudio, se puede asegurar que esto no ocurre en nuestro país, lo cual es especialmente crítico en el caso de las fluoroquinolonas, considerados fármacos de última alternativa y cuando los de primera línea resultan inefectivos, en el tratamiento de varias enfermedades infecciosas y de algunas enfermedades transmitidas vía cadena alimentaria en medicina humana (WHO, 1998).

Los resultados que hemos presentado, analizado y discutido nos muestran un panorama que debe ser conocido y difundido, de modo de lograr con ello despertar conciencia respecto de los riesgos a los que se expone la salud pública de los chilenos. Para ello, es que a continuación se da a conocer una síntesis de los riesgos del uso indiscriminado de los antibacterianos, otorgando entre ellos una especial atención a las quinolonas y fluoroquinolonas:

- 1.- La resistencia de las bacterias a los antimicrobianos y su gran incremento en la actualidad, es considerada, por la Organización Mundial de la Salud, la crisis emergente de la salud pública del mundo (WHO, 1997; APUA, 1999; WHO, 2000 a; WHO, 2000 b; WHO, 2001).
- 2.- Se ha establecido que el uso masivo de antibacterianos trae como consecuencia el desarrollo de bacterias resistentes. A nuestro juicio lo que puede denominarse un testimonio histórico, el cual establece que “donde quiera que se usen antibacterianos y el grado de persistencia de su uso, determina siempre, invariablemente, que aumente la resistencia de las bacterias a ellos” (ver figura N° 6).
- 3.- Diversos grupos científicos en el mundo han demostrado que el uso de agentes antibacterianos en animales productores de alimento, tiene un efecto nocivo en la salud pública

(Levy, 1987; Glynn *et al*, 1998; Khachatourians, 1998; Levy, 1998 c; APUA, 1999; Fey *et al*, 2000; Gorbach, 2001; WHO, 2001; APUA, 2002).

4.- Muchos de los antibacterianos usados en producción animal y en general en medicina veterinaria, son los mismos o están relacionados estructuralmente a aquellos antimicrobianos usados en medicina humana. Tal es el caso de las fluoroquinolonas en nuestro país (Dölz, 1992; Dölz, 1999).

5.- Atendiendo a todos los puntos citados anteriormente, y tomando en consideración aquellas sugerencias destinadas a reducir los riesgos para la salud pública y para el medio ambiente, se destacan aquellas características del antibacteriano ideal para ser usado en salmonicultura (Austin and Austin, 1987; Dölz, 1999) y se comparan con las quinolonas y fluoroquinolonas.

a.- El compuesto antibacteriano debe ser rápidamente biotransformado a compuestos inactivos biológicamente y no tóxicos. Las quinolonas y fluoroquinolonas no cumplen este enunciado, porque ellas no son biodegradables. Se ha demostrado su larga persistencia en el ambiente acuático (Lunestad, 1992; Samuelsen, 1992; Montesinos, 1999).

b.- No debe presentar posibilidades de resistencia mediada por plásmidos. Esta característica la parecen cumplir las fluoroquinolonas, ya que hasta el momento no se han aislado plásmidos que codifiquen resistencia para ellas (Martínez-Martínez *et al*, 1998). Sin embargo, la resistencia para las quinolonas y fluoroquinolonas, emerge en condiciones de exposición de las bacterias a concentraciones crecientes de ellas y por períodos prolongados (Courvalin, 1990; Hooper and Wolfson, 1991), tal es el caso de la salmonicultura en nuestro país. Lamentablemente Chile, es el país que en valores proporcionales, más fluoroquinolonas usa en el mundo entero y la presión de selección que se ejerce con ellas en el ambiente acuático, se podría convertir en el escenario

donde se aísle el primer plásmido que codifique resistencia a fluoroquinolonas. De ocurrir tal fenómeno, significaría la pérdida a corto plazo de estos invaluable agentes antimicrobianos y por otro lado constituirse en el comienzo del fin de las exportaciones de la industria salmonera.

c.- No debe presentar resistencia cruzada con otros grupos de fármacos antimicrobianos. Idealmente deben ser desde un punto de vista químico estructural, absolutamente diferentes. Esta situación no ocurre en nuestro país y este estudio pone de manifiesto que las quinolonas y fluoroquinolonas empleadas en medicina humana y veterinaria están relacionadas estructuralmente (ciprofloxacino y enrofloxacino) o son las mismas (norfloxacino).

d.- No deben ser de importancia médica. Con ello se resguarda y protege el arsenal farmacológico requerido para tratar las infecciones en el hombre. Este último punto es el de mayor relevancia, ya que las fluoroquinolonas son fármacos de alta utilidad e importancia en medicina. Ellas son empleadas en un número importante de enfermedades infecciosas, tales como infecciones urinarias, infecciones respiratorias, infecciones de la piel, osteomielitis, enfermedades de transmisión sexual e infecciones gastrointestinales. Dentro de estas últimas, cabe destacar aquellas infecciones transmitidas por los alimentos y patógenos zoonóticos. Se ha observado que después de la introducción de fluoroquinolonas para uso en animales productores de alimento, han aumentado las cepas de *Salmonella* y *Campylobacter* con reducida susceptibilidad y resistentes a fluoroquinolonas, en diversas partes del mundo (Glynn *et al*, 1998; Malorny *et al*, 1998; WHO, 1998; Mølbak *et al*, 1999; Smith *et al*, 1999; Falkow and Kennedy, 2001; WHO; 2001; APUA, 2002; Livermore *et al*, 2002; Mølbak *et al*, 2002). Esto ha sido asociado al aumento de los fracasos de los tratamientos de las infecciones causadas por estas cepas en pacientes humanos (Heriskstad *et al*, 1997; WHO, 1998; Falkow and Kennedy, 2001; WHO 2001). A pesar de estos antecedentes, algunos países han aprobado estos fármacos para su empleo

en medicina veterinaria. Un ejemplo de ello es nuestro país, donde se emplean en gran cantidad para el tratamiento de infecciones y en producción animal, especialmente en peces.

Tal escenario exige que en nuestro país se tomen decisiones importantes, entre las cuales estimamos deben estar:

- 1.- Prohibir el uso de agentes antibacterianos en otras áreas que no sea medicina humana, sobre todo para aquellos compuestos que son salvadores de vidas y que son última alternativa en el tratamiento de infecciones del hombre.
- 2.- Una alternativa a la propuesta anterior, es el uso prudente de los antibacterianos en tela de juicio y que ellos sean prescritos por profesionales altamente especializados en las áreas donde se empleen antimicrobianos, circunstancia que puede ser regulada y controlada por una sola institución en el país, el Instituto de Salud Pública de Chile, y esencialmente por las respectivas asociaciones acreditadas de médicos veterinarios especialistas en producción acuícola.
- 3.- Generar información del uso de antimicrobianos, como las del presente estudio, y relacionarlas con los patrones de resistencia a antibacterianos en diversos ecosistemas, con el fin de estimular la vigilancia farmacológica y microbiológica para lograr contener y reducir la resistencia bacteriana.

Siendo consecuente con las acciones que el Ministerio de Salud (MINSAL) ha emprendido y desarrollado en los últimos 3-4 años con el objetivo de promover un uso racional de los antibacterianos, es inadmisibles que en Chile pueda llegarse a privilegiar intereses económicos por sobre los intereses de la salud pública del país, y que estas conductas nos lleven en un futuro cercano a perder a las fluoroquinolonas, armas terapéuticas de indudable valor, reduciéndose así el cada vez más escaso arsenal farmacológico del que disponemos hoy día para enfrentar las enfermedades infecciosas que afectan al hombre.

## 6. CONCLUSIONES

Del presente estudio se puede concluir:

- 1.- La hipótesis de nuestro estudio es correcta, por cuanto la cantidad de quinolonas y fluoroquinolonas empleadas en medicina veterinaria superan ampliamente a la cantidad de quinolonas y fluoroquinolonas empleadas en medicina humana, durante el período 1998-2001.
- 2.- De las quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile en el período 1998- 2001, la mayor proporción es usada en acuicultura.
- 3.- En Chile, el inadecuado control de los antimicrobianos que se usan en sectores diferentes al humano, no garantizan la protección de la salud pública ni la del medio ambiente al favorecer la expresión de la resistencia bacteriana.
- 4.- La flumequina fue la molécula de mayor empleo en veterinaria, por cuanto su importación correspondió al 52.2 % del total importado para el sector y al 46.4 % del total de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas al país.
- 5.- El ácido oxolínico fue la quinolona de mayor empleo en veterinaria, por cuanto su importación correspondió al 35.3 % del total importado para el sector y al 31.4 % del total de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas al país.
- 6.- El ciprofloxacino fue la fluoroquinolona de mayor empleo en clínica, por cuanto su importación correspondió al 86.1 % del total importado para medicina y al 9.5 % del total de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas al país.
- 7.- En Chile el uso de antibacterianos se realiza contraviniendo normas internacionales y recomendaciones de la OMS, por cuanto son utilizadas las mismas estructuras químicas en

medicina humana y en otros ámbitos como el sector agropecuario y especialmente en el sector acuícola.

8.- Se concluye que las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas seguirán en aumento en un próximo período de estudio, por cuanto su porcentaje de variación promedio fue de un 20.4% anual, por otra parte el incremento promedio en la productividad del sector salmonero en el último quinquenio y el conocimiento de la petición de concesiones en la XI y XII regiones para la producción acuícola, que de ser concedidas, se traducirán en un aumento de la producción del salmón y, en consecuencia, en un mayor consumo de quinolonas y fluoroquinolonas.

A la luz de las conclusiones presentadas, reiteramos nuestro juicio de que Chile debe prestar una especial atención y adecuarse a las recomendaciones internacionales para el uso prudente de antimicrobianos y vigilar y contener la resistencia bacteriana a ellos. Tal comportamiento puede lograrse si sólo una Institución en Chile es responsable del registro, control y regulación de los antibacterianos, función que debe corresponder al Instituto de Salud Pública de Chile.

Antes de finalizar me cabe expresar una especial satisfacción, por cuanto el presente trabajo responde en una significativa medida a las recomendaciones de la OMS, en su documento “Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance”, en el sentido de obtener con rigor científico información especializada respecto de las quinolonas y fluoroquinolonas, en los siguientes aspectos: conocimiento del tipo de moléculas, de las cantidades importadas a escala nacional para medicina y para veterinaria, así como también los sitios de uso y ecosistemas impactados. Queda pendiente la obtención de la información, concerniente a dosis y esquemas de tratamiento terapéutico y volumen de uso profiláctico, la cual es de difícil acceso y en algunos sectores de uso, heterogénea y no validada científicamente. Lo que las autoridades de la salud no

pueden desconocer ni menos soslayar, es la evidencia sólida e histórica que ha demostrado, desde el descubrimiento de los antibióticos, que en todos los ambientes donde se utilizan agentes antibacterianos emerge la resistencia, y la persistencia de su uso, se traduce en un continuo incremento de la resistencia, por cuanto las bacterias continúan respondiendo con múltiples y nuevos mecanismos de resistencia con los cuales evaden la acción antimicrobiana.

Finalizando, y pensando en la salud pública y en la importancia del sector acuícola para nuestro país, cabe dejar expuesta la siguiente interrogante que invita a la reflexión **¿Qué pasaría con la salud pública de los chilenos y la industria salmonera, si se aísla un plásmido que codifique resistencia para las quinolonas y fluoroquinolonas?**

## 7. BIBLIOGRAFIA

- AARESTRUP, F. JENSEN, N. JORSAL, S. NIELSEN, T. 2000. Emergence of resistance to fluoroquinolones among bacteria causing infections in food animals in Denmark. *Vet Rec* 146: 76-78.
- AARESTRUP, F. M. SEYFARTH, A. M. EMBORG, H. D. PEDERSEN, K. HENDRIKSEN, R. S. BAGER, F. 2001. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal *enterococci* from food animals in Denmark. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (7): 2054-2059.
- ALDERMAN, D. MICHEL, C. 1992. Chemotherapy in aquaculture today. In Chemotherapy in aquaculture: from the theory to reality. Symposium, Paris, 12-15 March 1991. C. Michel and D. J. Alderman. Office International Des Epizooties. p 3-24.
- ALLIANCE FOR THE PRUDENT USE OF ANTIBIOTICS (APUA). 1999. APUA's position on the FDA' proposed framework for antimicrobial drug use in food- producing animals. En: <http://www.healthsci.tufts.edu/apua/News/AnimalFeed.html>.
- ALLIANCE FOR THE PRUDENT USE OF ANTIBIOTICS (APUA). 2002. The need to improve antimicrobial use in agriculture. Ecological and human health consequences. *Clin Infect Dis* 34 (Suppl 3): 71-144.
- AOKI, T. 1992. Present and future problems concerning the development of resistance in aquaculture. In Chemotherapy in aquaculture: from the theory to reality. Symposium, Paris, 12-15 March 1991. C. Michel and D. J. Alderman. Office International Des Epizooties. p 254-262.

- ARANCEL ADUANERO CHILENO. 2000. "Diario Oficial" de la República de Chile, N° 37.148, de 31 de Diciembre de 2001.
- En: <http://www.aduana.cl/norm/Arancel/Introduccion.htm> .
- AUSTIN, B. AUSTIN, D. 1987. Bacterial fish pathogens. Disease in farmed and wild fish. Ellis Horwood Ltd., Chichester, England, 364 p.
- BAGEL, S. HÜLLEN, V. WIEDEMANN, B. HEISIG, P. 1999. Impact of *gyrA* and *parC* mutations on quinolone resistance, doubling time, and supercoiling degree of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 43 (4): 868-875.
- BARNARD, F. MAXWELL, A. 2001. Interaction between DNA gyrase and quinolones: effects of alanine mutations at GyrA subunit residues Ser<sup>83</sup> and Asp<sup>87</sup>. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (7): 1994-2000.
- BAZILE-PHAM-KHAC, S. TRUONG, Q. LAFONT, J. GUTMANN, L. ZHOU, X. OSMAN, M. & MOREAU, N. 1996. Resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* isolated from poultry. *Antimicrob Agents Chemother* 40 (6): 1504-1507.
- BERGER, R. GAMBLIN, S. HARRISON, S. 1996. Structure and mechanism of DNA topoisomerase II. *Nature* 379: 225-232.
- BROCK, T. MADIGAN, M. MARTINKO, J. PARKER, J. 1998. Brock: biología de los microorganismos. 8ª. Ed. Prentice Hall, Madrid, España. 1064 p.
- CORDIÉS, L. MACHADO, L. HAMILTON, M. 1998. Quinolonas y terapia antimicrobiana. *Acta Medica* 8 (1): 58-65.
- COURTRIGHT, J. TUROWSKI, D. SONSTEIN, S. 1988. Alteration of bacterial DNA structure, gene expression, and plasmid encoded antibiotic resistance following exposure to enoxacin. *J Antimicrob Chemother* 21(Suppl, B): 1-18.

- COURVALIN, P. 1990. Plasmid-mediated 4-quinolone resistance: a real or apparent absence?. *Antimicrob Agents Chemother* 34 (5): 681-684.
- CUNHA, B. 1999. Antibiotic resistance: myths, truths, and rational formulary approach. *Formulary* 34:664-682.
- D' Aoust, J. SEWELL, A. DALEY, E. GRECO, P. 1992. Antibiotic resistance of agricultural and foodborne *Salmonella* isolates in Canada: 1986-1989. *J Food Protec* 55 (6): 428-434.
- DAVIES, J. 1994. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 264: 375-381.
- DANMAP. DANMAP 2000. Danmap-99. Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. The Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research programme.  
En: [http://www.svs.dk/uk/Organization/Frm\\_org.htm](http://www.svs.dk/uk/Organization/Frm_org.htm)
- DECRETO SUPREMO N° 139. 1995. Reglamento de productos farmacéuticos de uso exclusivamente veterinario. "Diario Oficial" de la República de Chile, N° 35.275, de 25 de Septiembre de 1995.
- DÖLZ, H. 1992. Consideraciones sobre el empleo de la quimioterapia antibacteriana en salmonicultura. *Actualidad Farmacéutica* 49 (2): 7-9.
- DÖLZ, H. 1999. La resistencia de las bacterias patógenas a los antimicrobianos, un fenómeno que requiere una urgente atención. *Pharmakon* Diciembre: 14-21.
- FALKOW, S. KENNEDY, D. 2001. Antibiotics, animals, and people-again!. *Science* 291: 397.
- FEY, P. SAFRANEK, T. RUPP, M. DUNNE, E. RIBOT, E. IWEN, P. BRADFORD, P. ANGULO, F. HINRICHS, S. 2000. Ceftriaxone-resistant *Salmonella* infection acquired by a child from cattle. *N Engl J Med* 342: 1242-1249.

- FLOREZ, J. 1997. Farmacología humana. 3ª edición. Masson, S. A. Barcelona, España. 1355 p.
- FOUET, A. SIRARD, J. MOCK, M. 1994. *Bacillus anthracis* pXO1 virulence plasmid encodes a type 1 DNA topoisomerase. *Molecular Microbiology* 11: 471-479.
- GARCÍA, J. 1998. Estructura, funcionamiento y significado de los integrones bacterianos. *Boletín informativo de la Soc. Española de microbiología*. 28:18-22.
- GLYNN, M. BOPP, C. DEWITT, W. DABNEY, P. MOKHTAR, M. ANGULO, F. 1998. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104 infections in the United States. *N Engl J Med* 338 (19):1333-1338.
- GOLDSTEIN, F. ACAR, J. 1995. Epidemiology of quinolone resistance: Europe and north and south America. *Drugs* 49 (suppl, 2): 36-42.
- GORBACH, S. 2001. Antimicrobial use in animal feed- time to stop. *N Engl J Med* 345 (16): 1202-1203.
- HAYES, J. WOLF, C. 1990. Molecular mechanisms of drug resistance. *Biochem J* 272 (2): 281-295.
- HEILIG, S. LEE, P. BRESLOW, L. 2002. Curtailing antibiotic use in agriculture. *West J Med* 176 (1): 9-11.
- HERISKSTAD, H. HAYES, P. MOKHTAR, M. FRACARO, M. THRELFALL, E. ANGULO, F. 1997. Emerging quinolone- resistant *salmonella* in the United States. *Emerg Infect Dis* 3 (3): 371-372.
- HIASA, H. YOUSEF, D. MARIANS, K. 1996. DNA strand cleavage is required for replication fork arrest by a frozen topoisomerase-quinolone-DNA ternary complex. *J Biol Chem* 271: 26424-26429.
- HOOPE, D. 1999. Mode de action of fluoroquinolones. *Drugs* 58 (suppl, 2): 6-10.

- HOOPER, D. WOLFSON, J. 1991. Fluoroquinolones antimicrobial agents. *N Engl J Med* 324 (6): 384-394.
- HOSHINO, K. KITAMURA, A. MORRISEY, I. SATO, K. KATO, J. IKEDA, H. 1994. Comparison of inhibition of *Escherichia coli* topoisomerase IV by quinolones with DNA gyrase inhibition. *Antimicrob Agents Chemother* 38 (11) : 2623-2627.
- KATO, J. NISHIMURA, Y. IMAMURA, R. NIKI, H. HIRAGA, S. SUZUKI, H. 1990. New topoisomerase essential for chromosome segregation in *E. coli*. *Cell* 63: 393-406.
- KHACHATOURIANS, G. 1998. Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. *Can Med Assn J* 159:1129-36.
- LEHNINGER, A. NELSON, D. COX, M. 1995. Principios de bioquímica. 2ª. Ed. Omega. Barcelona, España. 1074 p.
- LEVY, S. 1987. Antibiotic use for grow promotion in animals: ecologic and public health consequences. *J Food Protec* 50 (7) : 616-20.
- LEVY, S. 1998 a. The challenge of antibiotic resistance. *Sci Amer* 278 (3):32-9.
- LEVY, S. 1998 b. Antimicrobial resistance: bacteria on the defence. *Brit Med J* 317: 612-613.
- LEVY, S. 1998 c. Multidrug resistance – a sign of the times. *N Engl J Med* 338: 1376-1378.
- LEY 18.164. 1983. Establece normas de carácter aduanero y modifica la legislación pertinente. Recopilación de leyes y reglamentos. Tomo 81. Contraloría General de la República. Santiago, Chile. 725 p.
- LEY 18.840. 1990. Ley Orgánica Constitucional del Banco Central de Chile. Recopilación de leyes y reglamentos. Tomo 95. Contraloría General de la República. Santiago, Chile. 1324 p.

- LIVERMORE, D. JAMES, D. REACHER, M. GRAHAM, C. NICHOLS, T. STEPHENS, P. JOHNSON, A. GEORGE, R. 2002. Trends in fluoroquinolone (ciprofloxacin) resistance in *Enterobacteriaceae* from bacteremias, England and Wales, 1990- 1999. *Emerg Infect Dis* 8 (5): 473-478.
- LUNESTAD, B. 1992. Fate and effects of antibacterial agents in aquatic environments. Chemotherapy in aquaculture today. In Chemotherapy in aquaculture: from the theory to reality. Symposium, Paris, 12-15 March 1991. C. Michel and D. J. Alderman. Office International Des Epizooties. p 152-161.
- MALORNY, B. SHROETER, A. HELMUT, R. 1999. Incidence of quinolone resistance over the period 1986 to 1998 in veterinary *Salmonella* isolates from Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 43 (9): 2278-2282.
- MARTÍNEZ, J. ALONSO, A. GÓMEZ-GÓMEZ, J. BAQUERO, F. 1998. Quinolone resistance by mutations in chromosomal gyrase genes. Just the tip of the iceberg?. *J Antimicrob Chemother* 42: 683-688.
- MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L. PASCUAL, A JACOBY, G. 1998. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 351: 797-799.
- MF MANUAL FARMACOTERAPÉUTICO. 2001. MDs ediciones, Santiago. Chile. 1520 p.
- MØLBAK, K. BAGGESEN, D. AARESTRUP, F. EBBESEN, J. ENGBERG, J. FRYDENDAHL, K. *et al.* 1999. An outbreak of multidrug- resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104. *N Engl J Med* 341: 1420-1425.
- MØLBAK, K. GERNER-SMIDT, P. WEGENER, H. 2002. Increasing quinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype enteritidis. *Emerg Infect Dis* 8 (5): 514-515.

- MOLT, S. 2001. Vigilancia de la resistencia de *Escherichia coli*, aislada en la comunidad extrahospitalaria de Valdivia, a los antibacterianos de mayor uso en infecciones urinarias. *Tesis. Esc. Química y Farmacia, Fac. de Ciencias, Univ. Austral de Chile, Valdivia.*
- MONTESINOS, A. 1999. Resistencia de cepas bacterianas aisladas de un ex –centro de cultivo de salmonídeos frente a los antibacterianos flumequina y ácido oxolínico. *Tesis Esc. de Medicina Veterinaria, Fac. de Medicina Veterinaria, Univ Austral de Chile, Valdivia.*
- NEU, H. 1992. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 257: 1064-1073.
- NIKAIDO, H. 1994. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science* 264: 382-387.
- NIKLITSCHKEK, E. 2001. Pre-informe final. Documento de apoyo al sistema de evaluación de impacto ambiental uso de fármacos en salmonicultura. Comisión Nacional de mediomambiente, XII Región de Magallanes y Antártida Chilena. 53 p.
- OPPEGAARD, H. SØRUM, H. 1994. *gyrA* Mutations in quinolone-resistant isolates of the fish pathogen *Aeromonas salmonicida*. *Antimicrob Agents Chemother* 38 (10): 2460-2464.
- ORÓSTEGUI, M. 1999. Estructura comunitaria y respuesta a antibacterianos de bacterias Gram negativas aisladas desde una columna de agua y del sedimento en un centro de cultivo de salmones. *Tesis. Esc. Biología Marina, Fac. de Ciencias, Univ. Austral de Chile, Valdivia.*
- PETERSEN, T. 2001. Tendencias de la industria productora y procesadora de salmones en Chile. En: [http://www.aqua.cl/revistas/n58/tit\\_2.html](http://www.aqua.cl/revistas/n58/tit_2.html) .
- PIDDOCK, L. 1998. Fluoroquinolone resistance. *Brit Med J* 317: 1029-30.
- PIDDOCK, L. 1999. Mechanism of fluoroquinolone resistance: an update 1994-1998. *Drugs* 58 (Suppl, 2): 11-18.

- POOLE, K. 2000. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in Gram-positive bacteria and Mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 44 (10): 2595-2599.
- PRATT, W. 1981. Quimioterapia de la infección. Ed. Oxorf University Press, New York, USA. 431 p.
- PR VADEMÉCUM. 2001. 7ª edición. RL Editora Ltda. Santiago, Chile. 994 p.
- PUGLIESE, G. FAVERO, M. 2001. Antimicrobial in animal feed. *Infec Control Hosp Epidemiol* 22 (10): 661.
- ROUCH, D. CRAM, D. DIBERNARDINO, D. LITTLEJOHN, T. SKURRAY, R. 1990. Efflux-mediated antiseptic resistance gene *qacA* from *Staphylococcus aureus*: common ancestry with tetracycline and sugar-transport proteins. *Molecular Microbiology* 4: 2051-2062.
- ROY, P. 1995. Integrons: novel mobile genetic elements mediating antibiotic resistance in enterobacteria and *Pseudomonas*. *APUA Newsletter* 13 (3):1, 4-6.
- SAIER, M. PAULSEN, I. SLIWINSKI, M. PAO, S. SKURRAY, R. NIKAIDO, H. 1998. Evolutionary origins of multidrug and drug-specific efflux pumps in bacteria. *FASEB Journal* 12: 265-274.
- SAMUELSEN, O. 1992. The fate of antibiotics/chemotherapeutics in marine aquaculture sediments. In Chemotherapy in aquaculture: from the theory to reality. Symposium, Paris, 12-15 March 1991. C. Michel and D. J. Alderman. Office International Des Epizooties. p 162-173.
- SILVER, S. PHUNG, L. 1996. Bacterial heavy metal resistance: new surprises. *Annual Review of Microbiology* 50: 753-789.

- SMITH, K. BESSER, J. HEDBERG, C. LEANO, F. BENDER, J. WICKLUND, J. JOHNSON, B. MOORE, K. OSTERHOLM, M. 1999. Quinolone- resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *N Engl J Med* 340: 1525-1532.
- SPRATT, B. 1994. Resistance to antibiotic mediated by target alterations. *Science* 264: 388-393.
- SWARTZ, M. 2002. Human diseases caused by foodborne pathogens of animal origin. *Clin Infect Dis* 34 (Suppl 3): 111-122.
- TAKIFF, H. CIMINO, M. MUSSO, M. WEISBROD, T. MARTÍNEZ, R. DELGADO, M. *et al.* 1996. Efflux pump of the proton antiporter family confers low-level fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium smegmatis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the Unites States of America* 93: 362-366.
- TENOVER, F. MCGOWAN, J. 1996. Reasons for the emergence of antibiotic resistance. *Am J Med Sci* 311: 9-16.
- TOMASZ, A. 1994. Multiple antibiotic-resistant pathogenic bacteria. *N Engl J Med* 330: 1247-1251.
- TRUONG, Q. NGUYEN VAN, J. SHLAES, D. GUTMANN, L. MOREAU, N. 1997. A novel, double mutation in DNA gyrase A of *Escherichia coli* conferring resistance to quinolone antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 85-90.
- VADEMÉCUM VETERINARIO. 2001. Séptima Edición. Ediciones y Comunicaciones Ltda. Santiago, Chile.
- VIDAVER, A. 2002. Uses of antimicrobials in plant agriculture. *Clin Infect Dis* 34 (Suppl 3): 107-110.
- WEGENER, H.C. BAGER, F. AARESTRUP, F. 1997. Surveillance of antimicrobial resistance in humans, food stuffs and livestock in Denmark. *Eurosurveillance* 2 (3): 1-3.

- WEGENER, H.C. 1999. The consequences for food safety of the use of fluoroquinolones in food animals. *Brit Med J* 317: 609-610.
- WEGENER, H.C. AARESTRUP, F. M. JENSEN, L. B. HAMMERUM, A. M. BAGER, F. 1999. Use of antimicrobial growth promoters in food animals and *Enterococcus faecium* resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 5 (3):329-335.
- WENTZELL, L. MAXWELL, A. 2000. The complex of DNA gyrase and quinolone drugs on DNA forms a barrier to the T7 DNA polymerase replication complex. *J Mol Biol* 304: 779-791.
- WHITE, D. ZHAO, S. SUDLER, R. AYERS, S. FRIEDMAN, S. CHEN, S. MCDERMOTT, P. MCDERMOTT, S. WAGNER, D. MENG, J. 2001. The isolation of antibiotic-resistant salmonella from retail ground meats. *N Engl J Med* 345: 1147-1154.
- WILLMOTT, C. MAXWELL, A. 1993. A single point mutation in the DNA gyrase A protein greatly reduces binding of fluoroquinolones to the gyrase-DNA complex. *Antimicrob Agents Chemother* 37 (1): 126-127.
- WILLMOTT, C. CRITCHLOW, S. EPERON, I. MAXWELL, A. 1994. The complex of DNA gyrase and quinolone drugs with DNA forms a barrier to transcription by RNA polymerase. *J Mol Biol* 242: 351-363.
- WISE, R. HART, T. CARS, O. STREULENS, M. HELMUTH, R. HUOVINEN, P. SPRENGER, M. 1998. Antimicrobial resistance. *Brit Med J* 317: 609- 610.
- WITTE, W. 1998. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* 279: 996-997.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 1997. The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. Report of a WHO meeting. Berlin, Germany.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 1998. Use of quinolone in food animals and potential impact on human health. Report of a WHO meeting. Berlin, Germany.

En: <http://www.who.int/emc-documents/zoonoses/whoemczdi9810.html> .

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2000 a. Contengamos la resistencia microbiana.

En: <http://www.who.int/emc/globalstrategy/straategy.html> .

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2000 b. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2000.I-DRAFT.

En: <http://www.who.int/emc/globalstrategy/straategy.html> .

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2001. Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups. APUA. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.10.

En: [http://www.who.int/emc-documents/antimicrobial\\_resistance/docs/antibiotics.pdf](http://www.who.int/emc-documents/antimicrobial_resistance/docs/antibiotics.pdf) .

YOSHIDA, H. BOGAKI, M. NAKAMURA, M. NAKAMURA S. 1990. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrA* gene of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 34 (6): 1271-1272.

YOSHIDA, H. NAKAMURA, M. BOGAKI, M. ITO, H. KOJIMA, T. HATTORI, H. NAKAMURA S. 1993. Mechanism of action of quinolones against *Escherichia coli* DNA gyrase. *Antimicrob Agents Chemother* 37 (4): 839-845.

## 8. TABLAS

**TABLA N° 1. Kilos netos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile, según Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998-2001.**

<b>AÑOS</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>Toneladas totales período 1998-2001</b>
<b>QUINOLONAS (uso)</b>					<b>117.8</b>
<b>Ácido Pipemídico (M)</b>	<b>1.137</b>	<b>250</b>	<b>600</b>	<b>*</b>	<b>2.0</b>
<b>Ácido Nalidíxico (M)</b>	<b>0,4</b>	<b>350</b>	<b>*</b>	<b>240</b>	<b>0.6</b>
<b>Ácido Oxolínico (MV)</b>	<b>18.993</b>	<b>27.750</b>	<b>30.853</b>	<b>37.600</b>	<b>115.2</b>
<b>FLUOROQUINOLONAS</b>					<b>248.8</b>
<b>Ciprofloxacino (M)</b>	<b>5.945</b>	<b>7.545</b>	<b>7.571</b>	<b>13.600</b>	<b>34.7</b>
<b>Norfloxacino (M y MV)</b>	<b>3.282</b>	<b>2.090</b>	<b>2.025</b>	<b>4.032</b>	<b>11.4</b>
<b>Levofloxacino (M)</b>	<b>*</b>	<b>4</b>	<b>520</b>	<b>756</b>	<b>1.3</b>
<b>Moxifloxacino (M)</b>	<b>*</b>	<b>5</b>	<b>**</b>	<b>**</b>	<b>0.005</b>
<b>Enrofloxacino (MV)</b>	<b>4.059</b>	<b>7.729</b>	<b>14.062</b>	<b>5.300</b>	<b>31.2</b>
<b>Flumequina (MV)</b>	<b>33.900</b>	<b>29.000</b>	<b>56.825</b>	<b>50.600</b>	<b>170.3</b>
<b>Kilos Totales</b>	<b>67.316</b>	<b>74.723</b>	<b>112.456</b>	<b>112.128</b>	
<b>Toneladas totales</b>	<b>67.3</b>	<b>74.7</b>	<b>112.5</b>	<b>112.1</b>	<b>366.6</b>

\* No se encontraron registros del principio activo.

\*\* No se pudieron obtener los kilos netos del principio activo a partir de la información revisada.

M: Medicina

MV: Medicina Veterinaria

**TABLA N° 2. Kilos netos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile para uso humano, según Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998-2001.**

<b>AÑOS</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>Toneladas totales período 1998-2001</b>
<b>QUINOLONAS</b>					<b>2.6</b>
<b>Ácido Pipemídico</b>	<b>1.137</b>	<b>250</b>	<b>600</b>	<b>*</b>	<b>2.0</b>
<b>Ácido Nalidixíco</b>	<b>0,4</b>	<b>350</b>	<b>*</b>	<b>240</b>	<b>0.6</b>
<b>FLUOROQUINOLONAS</b>					<b>37.7</b>
<b>Ciprofloxacino</b>	<b>5.945</b>	<b>7.545</b>	<b>7.571</b>	<b>13.600</b>	<b>34.7</b>
<b>Norfloxacino</b>	<b>1.166</b>	<b>290</b>	<b>25</b>	<b>432</b>	<b>1.9</b>
<b>Levofloxacino</b>	<b>*</b>	<b>4</b>	<b>520</b>	<b>756</b>	<b>1.3</b>
<b>Moxifloxacino</b>	<b>*</b>	<b>5</b>	<b>**</b>	<b>**</b>	<b>0.005</b>
<b>Kilos Totales</b>	<b>8.248</b>	<b>8.444</b>	<b>8.716</b>	<b>15.028</b>	
<b>Toneladas totales</b>	<b>8.2</b>	<b>8.4</b>	<b>8.7</b>	<b>15.0</b>	<b>40.3</b>

\* No se encontraron registros del principio activo.

\*\* No se pudieron obtener los kilos netos del principio activo a partir de la información revisada.

**TABLA N° 3. Kilos netos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso veterinario, según Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998-2001.**

<b>AÑOS</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>Toneladas totales período 1998-2001</b>
<b>QUINOLONAS</b>					<b>115.2</b>
<b>Ácido Oxolínico</b>	<b>18.993</b>	<b>27.750</b>	<b>30.853</b>	<b>37.600</b>	<b>115.2</b>
<b>FLUOROQUINOLONAS</b>					<b>211.0</b>
<b>Norfloxacino</b>	<b>2.116</b>	<b>1.800</b>	<b>2.000</b>	<b>3.600</b>	<b>9.5</b>
<b>Enrofloxacino</b>	<b>4.059</b>	<b>7.729</b>	<b>14.062</b>	<b>5.300</b>	<b>31.2</b>
<b>Flumequina</b>	<b>33.900</b>	<b>29.000</b>	<b>56.825</b>	<b>50.600</b>	<b>170.3</b>
<b>Kilos Totales</b>	<b>59.068</b>	<b>66.279</b>	<b>103.740</b>	<b>97.100</b>	
<b>Toneladas totales</b>	<b>59.1</b>	<b>66.3</b>	<b>103.7</b>	<b>97.1</b>	<b>326.2</b>

**TABLA N° 4. Kilos netos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina humana, por Instituto de Salud Pública de Chile, durante el período 1998-2001.**

<b>AÑOS</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>Toneladas totales período 1998-2001</b>
<b>QUINOLONAS</b>					<b>3.1</b>
<b>Ácido Pipemídico</b>	<b>1.138</b>	<b>150</b>	<b>800</b>	<b>400</b>	<b>2.5</b>
<b>Ácido Nalidixíco</b>	<b>*</b>	<b>250</b>	<b>100</b>	<b>200</b>	<b>0.6</b>
<b>FLUOROQUINOLONAS</b>					<b>37.0</b>
<b>Ciprofloxacino</b>	<b>6.438</b>	<b>8.820</b>	<b>7.289</b>	<b>10.999</b>	<b>33.5</b>
<b>Norfloxacino</b>	<b>1.206</b>	<b>290</b>	<b>25</b>	<b>371</b>	<b>1.8</b>
<b>Levofloxacino</b>	<b>69</b>	<b>119</b>	<b>409</b>	<b>861</b>	<b>1.5</b>
<b>Moxifloxacino</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>58</b>	<b>57</b>	<b>0.1</b>
<b>Fleroxacino</b>	<b>15</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>0.015</b>
<b>Ofloxacino</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0,4</b>	<b>0.005</b>
<b>Kilos Totales</b>	<b>8.867</b>	<b>9.632</b>	<b>8.682</b>	<b>12.888,4</b>	
<b>Toneladas totales</b>	<b>8.9</b>	<b>9.6</b>	<b>8.7</b>	<b>12.9</b>	<b>40.1</b>

\* no se encontraron registros del principio activo.

**TABLA N° 5. Kilos netos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria, entre 1998 y 2001, por el Servicio Agrícola y Ganadero, durante el período 1998-2001.**

<b>AÑOS</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>Toneladas totales período 1998- 2001</b>
<b>QUINOLONAS</b>					<b>47.5</b>
<b>Ácido Oxolínico</b>	<b>10.417</b>	<b>14.550</b>	<b>15.500</b>	<b>7.000</b>	<b>47.5</b>
<b>FLUOROQUINOLONAS</b>					<b>73.6</b>
<b>Norfloxacino</b>	<b>2.300</b>	<b>800</b>	<b>1.500</b>	<b>*</b>	<b>4.6</b>
<b>Enrofloxacino</b>	<b>2.322</b>	<b>7.754</b>	<b>6.595</b>	<b>768</b>	<b>17.4</b>
<b>Flumequina</b>	<b>24.991</b>	<b>14.750</b>	<b>10.000</b>	<b>1.800</b>	<b>51.4</b>
<b>Kilos Totales</b>	<b>40.030</b>	<b>37.854</b>	<b>33.595</b>	<b>9.568</b>	
<b>Toneladas totales</b>	<b>40.0</b>	<b>37.9</b>	<b>33.6</b>	<b>9.6</b>	<b>121.1</b>

\* no se encontraron registros del principio activo.

**TABLA N° 6. Kilos netos totales de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición para medicina humana y veterinaria, por el ISP y el SAG, conjuntamente, durante el período 1998-2001.**

<b>AÑOS</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>Toneladas totales período 1998-2001</b>
<b>QUINOLONAS (uso)</b>					<b>50.6</b>
<b>Ácido Pipemídico (M)</b>	<b>1.138</b>	<b>150</b>	<b>800</b>	<b>400</b>	<b>2.5</b>
<b>Ácido Nalidíxico (M)</b>	<b>*</b>	<b>250</b>	<b>100</b>	<b>200</b>	<b>0.6</b>
<b>Ácido Oxolínico (MV)</b>	<b>10.417</b>	<b>14.550</b>	<b>15.500</b>	<b>7.000</b>	<b>47.5</b>
<b>FLUOROQUINOLONAS</b>					<b>110.6</b>
<b>Ciprofloxacino (M)</b>	<b>6.438</b>	<b>8.820</b>	<b>7.289</b>	<b>10.999</b>	<b>33.5</b>
<b>Norfloxacinó (M y MV)</b>	<b>3.506</b>	<b>1.090</b>	<b>1.525</b>	<b>371</b>	<b>6.5</b>
<b>Levofloxacino (M)</b>	<b>69</b>	<b>119</b>	<b>409</b>	<b>861</b>	<b>1.5</b>
<b>Moxifloxacino (M)</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>58</b>	<b>57</b>	<b>0.1</b>
<b>Fleroxacinó (M)</b>	<b>15</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>0.015</b>
<b>Ofloxacino (M)</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0,4</b>	<b>0.005</b>
<b>Enrofloxacino (MV)</b>	<b>2.322</b>	<b>7.754</b>	<b>6.595</b>	<b>768</b>	<b>17.4</b>
<b>Flumequina (MV)</b>	<b>24.991</b>	<b>14.750</b>	<b>10.000</b>	<b>1.800</b>	<b>51.5</b>
<b>Kilos totales</b>	<b>48.897</b>	<b>47.486</b>	<b>42.277</b>	<b>22.456</b>	
<b>Toneladas totales</b>	<b>48.9</b>	<b>47.5</b>	<b>42.3</b>	<b>22.5</b>	<b>161.2</b>

\* No se encontraron registros del principio activo.

M: Medicina

MV: Medicina Veterinaria

**TABLA N° 7. Importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas por principio activo, porcentaje de cada uno de ellos por año y porcentaje del total de los años, durante el período 1998 y 2001.**

AÑO	Importaciones de Quinolonas y Fluoroquinolonas por principio activo (KN)					Porcentaje por año (% año) y porcentaje del total de años (% t)				
	98	99	00	01	àKN	% 98	% 99	% 00	% 01	% t
PIP	1137	250	600	*	1987	1.7	0.3	0.5%		0.5
NAL	0.4	250	*	240	590.4	0.0006	0.5		0.2	0.2
OXO	18993	27750	30853	37600	115196	28.2	37.1	27.4	33.5	31.4
CIP	5945	7545	7541	13600	34661	8.8	10	6.7	12.1	9.5
NOR	3282	2090	2025	4032	11429	4.9	2.8	1.8	3.6	3.1
LEV	*	4	520	756	1280	0	0.005	0.5	0.7	0.3
MOX	*	5	**	**	5	0	0.007	0	0	
ENR	4059	7729	14062	5300	31150	6.0	10.3	12.5	4.7	8.5
FLU	33900	29000	56825	50600	170325	50.4	38.8	50.5	45.1	46.4
KN Totales	67316	74723	112456	112128	366623	100	100	100	100	100
TON Totales	67.3	74.7	112.5	112.1	366.6	100	100	100	100	100

PIP : ácido pipemídico

NAL : ácido nalidíxico

OXO : ácido oxolínico

CIP : ciprofloxacino

NOR : norfloxacino

LEV : levofloxacino

MOX : moxifloxacino

ENR : enrofloxacino

FLU : flumequina

\* No se encontraron registros del principio activo.

\*\* No se pudo obtener los kilos netos del principio activo a partir de la información revisada.

**TABLA N° 8. Variación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en los períodos 1998-1999, 1999-2000, 2000-2001 y variación promedio de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en Chile, según información obtenida en la Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998-2001.**

Importaciones de Quinolonas y Fluoroquinolonas (KN)					Porcentaje de variación			
AÑO	1998	1999	2000	2001	% V 98-99	% V 99-00	% V 00-01	Variación promedio
<b>QUINOLONAS</b>								
PIP	1137	250	600	*	-354.8	58.3	0	-148.3 %
NAL	0.4	350	*	240	99.9	***	-45.8	27.5 %
OXO	18993	27750	30853	37600	46.1 %	11.2 %	21.9 %	26.4 %
<b>FLUOROQUINOLONAS</b>								
CIP	5945	7545	7571	13600	26.9 %	0.3%	79.6%	35.6 %
NOR	3282	2090	2025	4032	-36.3 %	-3.1 %	99.1 %	19.9 %
LEV	*	4	520	756	0	99.2 %	31.2 %	65.2 %
MOX	*	5	**	**	***	***	***	****
ENR	4059	7729	14062	5300	90.4 %	81.9 %	-62.3 %	36.3 %
FLU	33990	29000	56825	50600	-14.7 %	95.9 %	-11.0 %	23.4 %
<b>Total</b>	<b>67.316,4</b>	<b>74.723</b>	<b>112.456</b>	<b>112.128</b>	<b>11.0 %</b>	<b>50.5 %</b>	<b>-0.3 %</b>	<b>20.4 %</b>

\* No se encontró registros del principio activo.

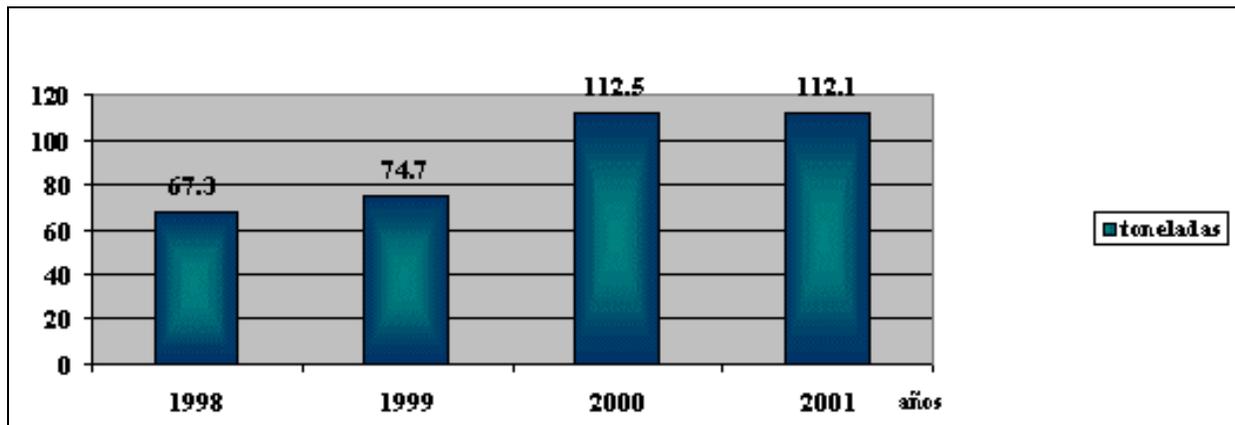
\*\* No se pudo obtener los kilos netos a partir de la información revisada.

\*\*\* No se pudo determinar el porcentaje de variación de ese período.

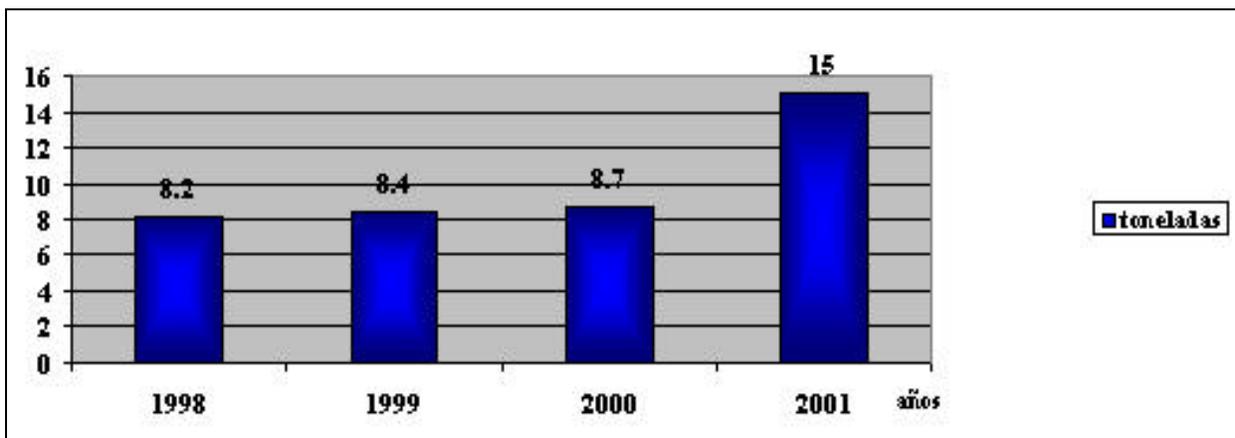
\*\*\*\* No se pudo determinar la tendencia promedio.

## 9. GRAFICOS

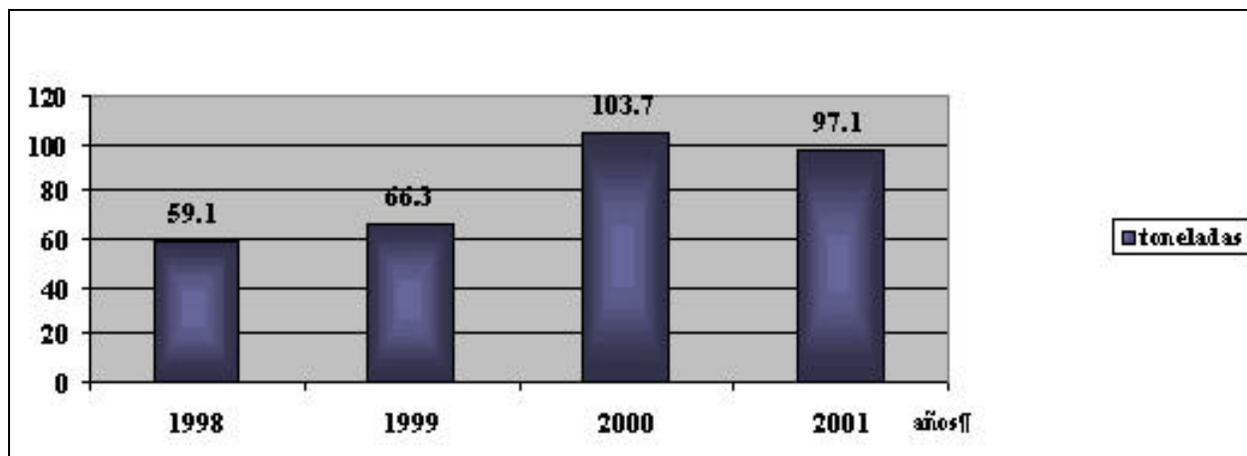
**GRÁFICO N° 1.** Toneladas totales de quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile para medicina humana y para medicina veterinaria, según Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998-2001.



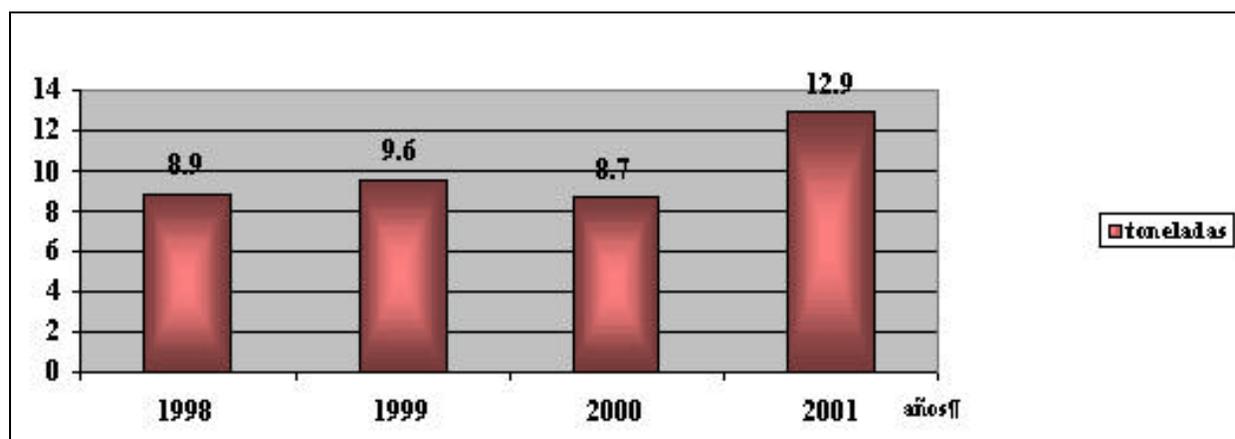
**GRÁFICO N° 2.** Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas, para uso en medicina humana en Chile, según Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998-2001.



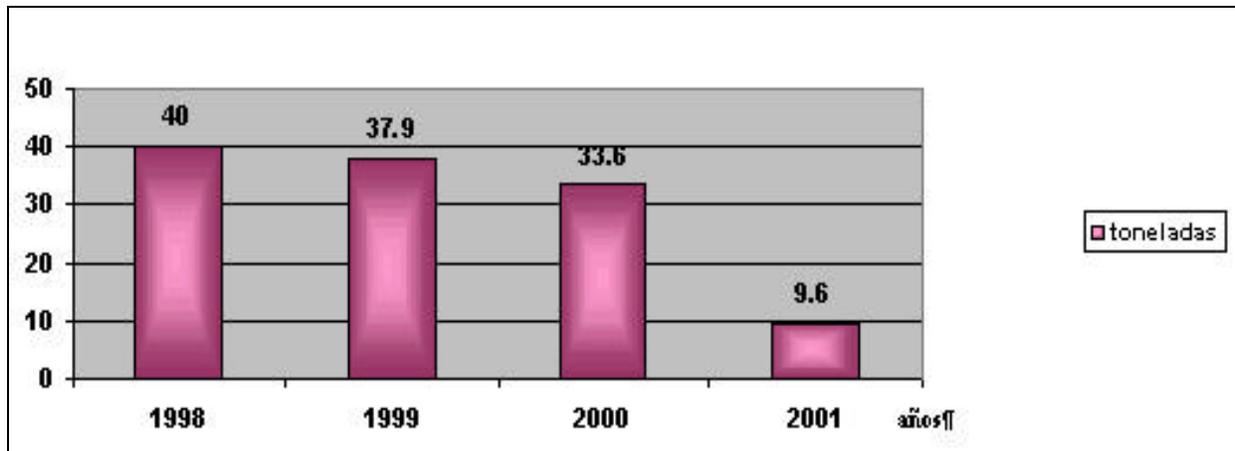
**GRÁFICO N° 3.** Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para uso en medicina veterinaria en Chile, según Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998 -2001.



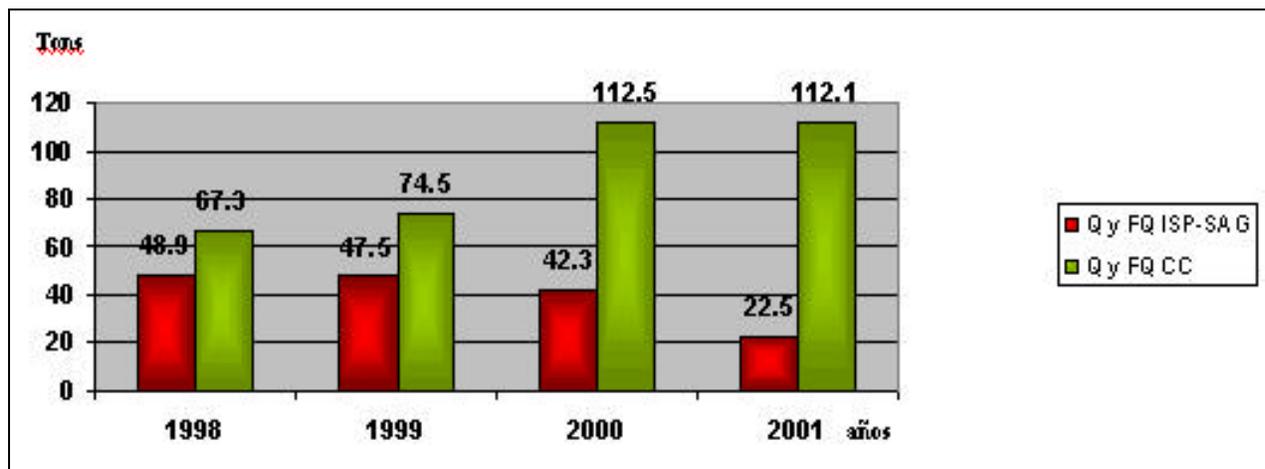
**GRÁFICO N° 4.** Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina humana por el Instituto de Salud Pública, durante el período 1998-2001.



**GRÁFICO N° 5. Toneladas totales de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria, según Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), durante el período 1998-2001.**



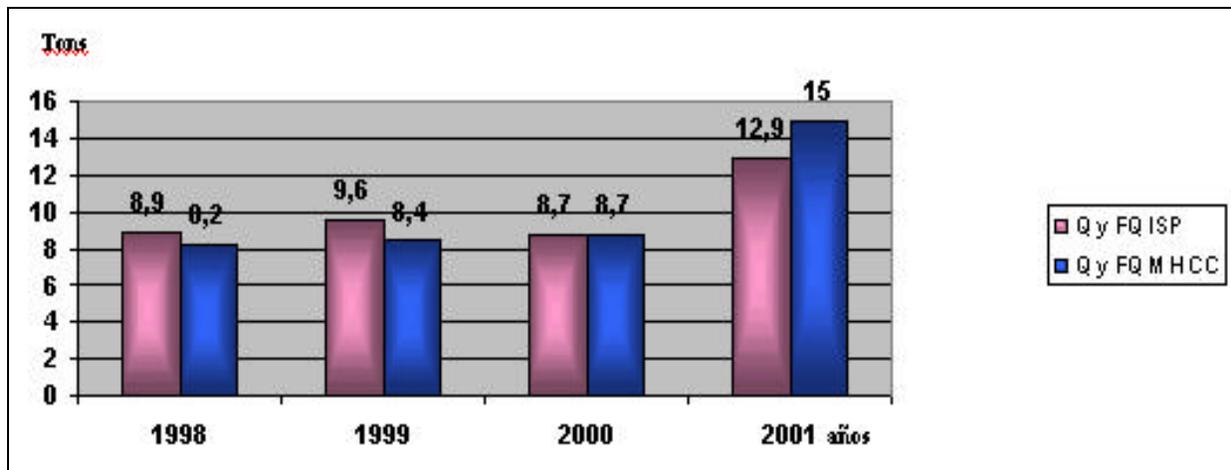
**GRÁFICO N° 6: Relación de valores obtenidos para el total de toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país, según Cámara de Comercio de Santiago y el total de toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina humana y medicina veterinaria por ISP y SAG, conjuntamente, durante el período 1998-2001.**



**Q y FQ CC** : Quinolonas y fluoroquinolonas totales importadas al país, según Cámara de Comercio

**Q y FQ ISP-SAG** : Quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas por el ISP y el SAG, conjuntamente.

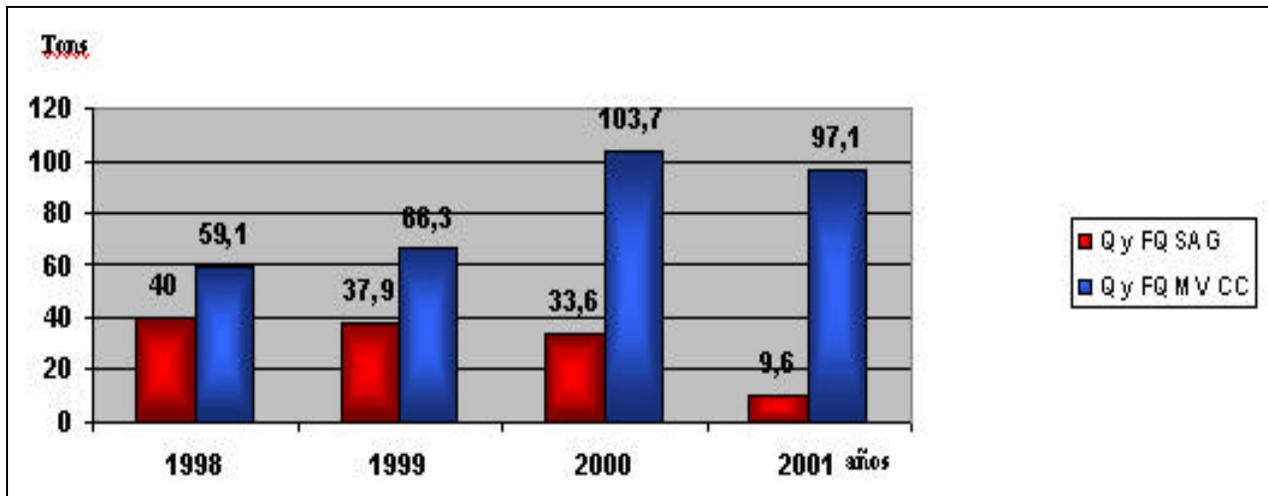
**GRÁFICO N° 7: Relación entre las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana, según Cámara de Comercio de Santiago y las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición por el ISP, durante el período 1998 y 2001.**



**Q y FQ M H CC** : Quinolonas y fluoroquinolonas importadas para uso en medicina humana según Cámara de Comercio.

**Q y FQ ISP** : Quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición por el Instituto de Salud Pública.

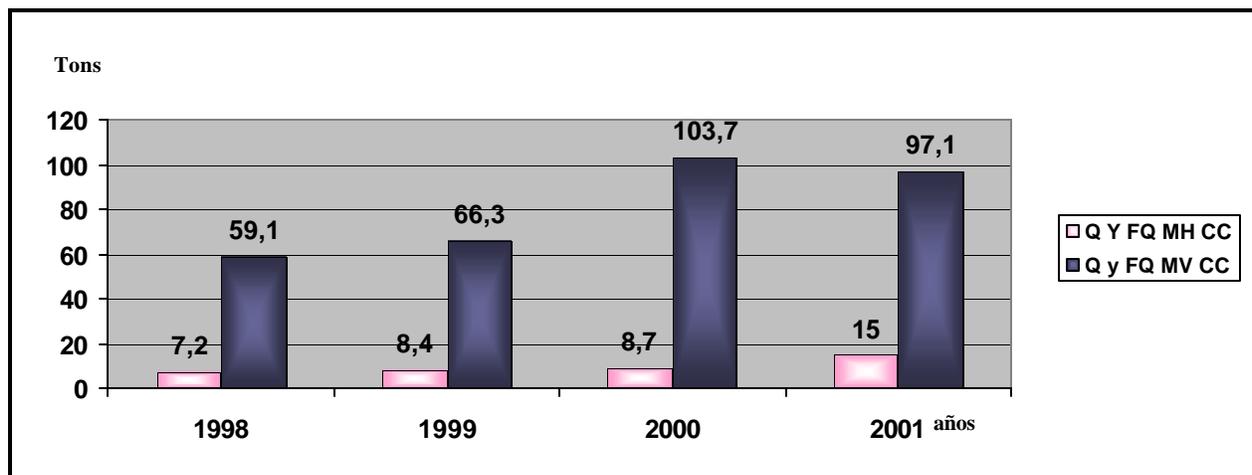
**GRÁFICO N° 8. Relación entre las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para medicina veterinaria, según Cámara de Comercio de Santiago y toneladas de las quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria por el SAG, durante el período 1998-2001.**



**Q y FQ MV CC** : Quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria, según Cámara de Comercio.

**Q y FQ SAG** : Quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición por el Servicio Agrícola y Ganadero.

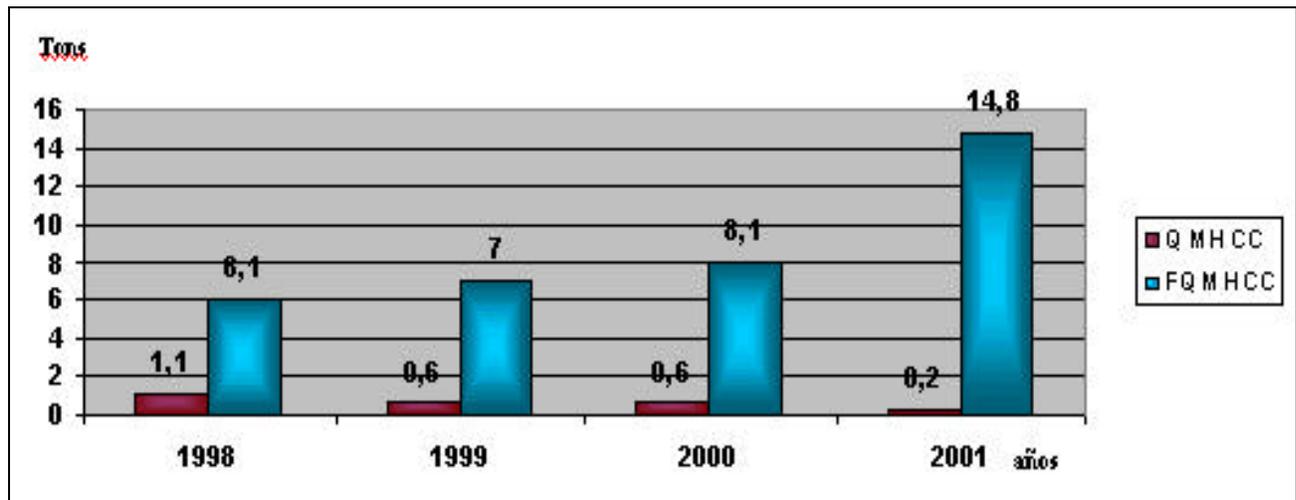
**GRÁFICO N° 9. Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana y medicina veterinaria, según Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998 - 2001.**



**Q y FQ MV CC : Quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria, según Cámara de Comercio.**

**Q y FQ MH CC : Quinolonas y fluoroquinolonas importadas para uso en medicina humana, según Cámara de Comercio.**

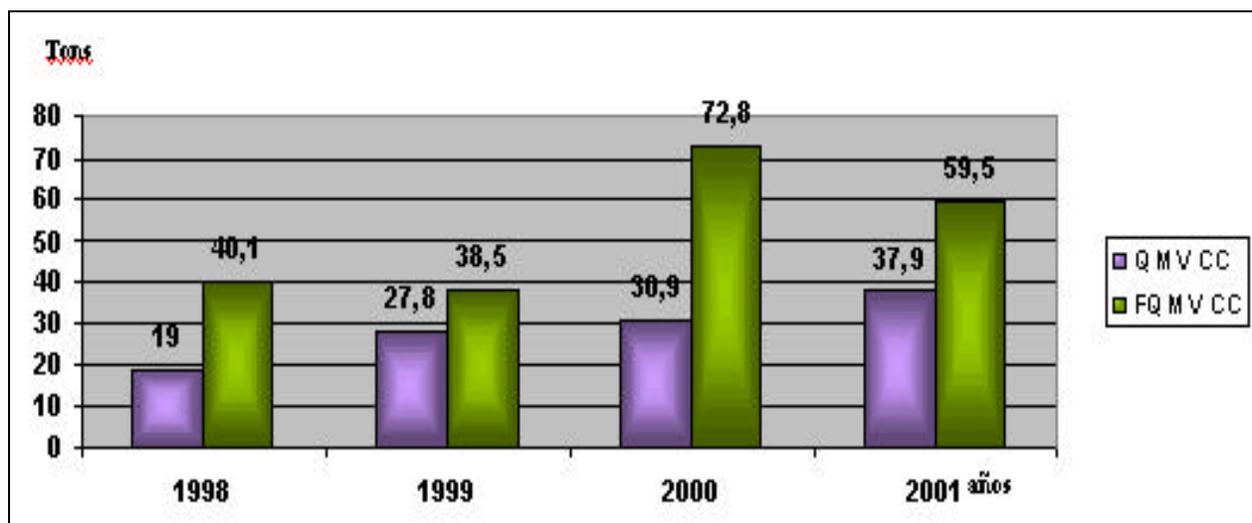
**GRÁFICO N° 10. Toneladas totales de quinolonas y toneladas totales fluoroquinolonas importadas para uso en medicina humana, según Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998-2001.**



**FQ MH CC :** Fluoroquinolonas importadas para uso en medicina humana, según Cámara de Comercio.

**Q MH CC :** Quinolonas importadas para uso en medicina humana, según Cámara de Comercio.

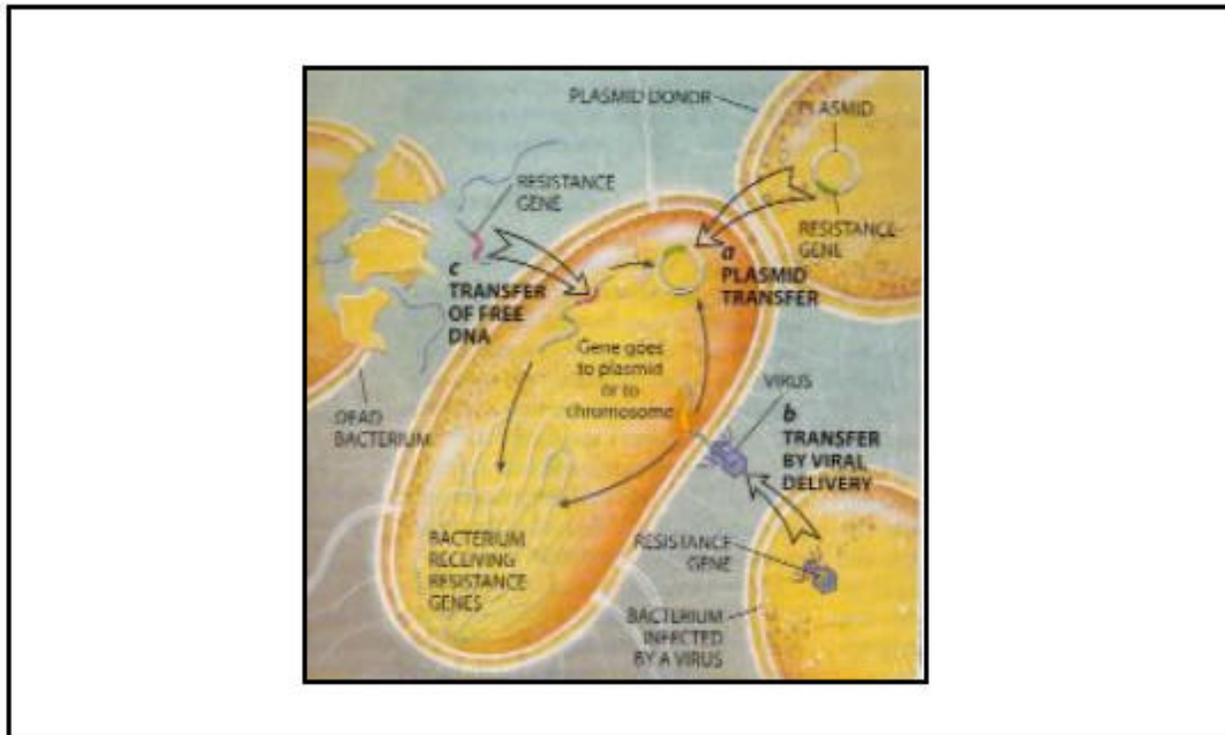
**GRÁFICO N° 11. Toneladas totales de quinolonas y las toneladas totales fluoroquinolonas importadas para uso en medicina veterinaria, según Cámara de Comercio de Santiago, durante el período 1998-2001.**



**FQ MV CC :** Fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria, según Cámara de Comercio.

**Q MV CC :** Quinolonas importadas para medicina veterinaria, según Cámara de Comercio.

## 10. FIGURAS



**Figura N° 1. Mecanismos de adquisición de resistencia extracromosómica. a. Conjugación:** transferencia de genes de resistencia a través de plásmidos, desde una célula donante a una célula receptor. **b. Transducción:** un bacteriófago que codifica un gen de resistencia adquirido en una bacteria, lo inyecta en otra. **c. Transformación:** una bacteria capta DNA desnudo libre en el medio, el cual porta un gen de resistencia y lo incorpora a su genoma.

Fuente: Levy, 1998 a.

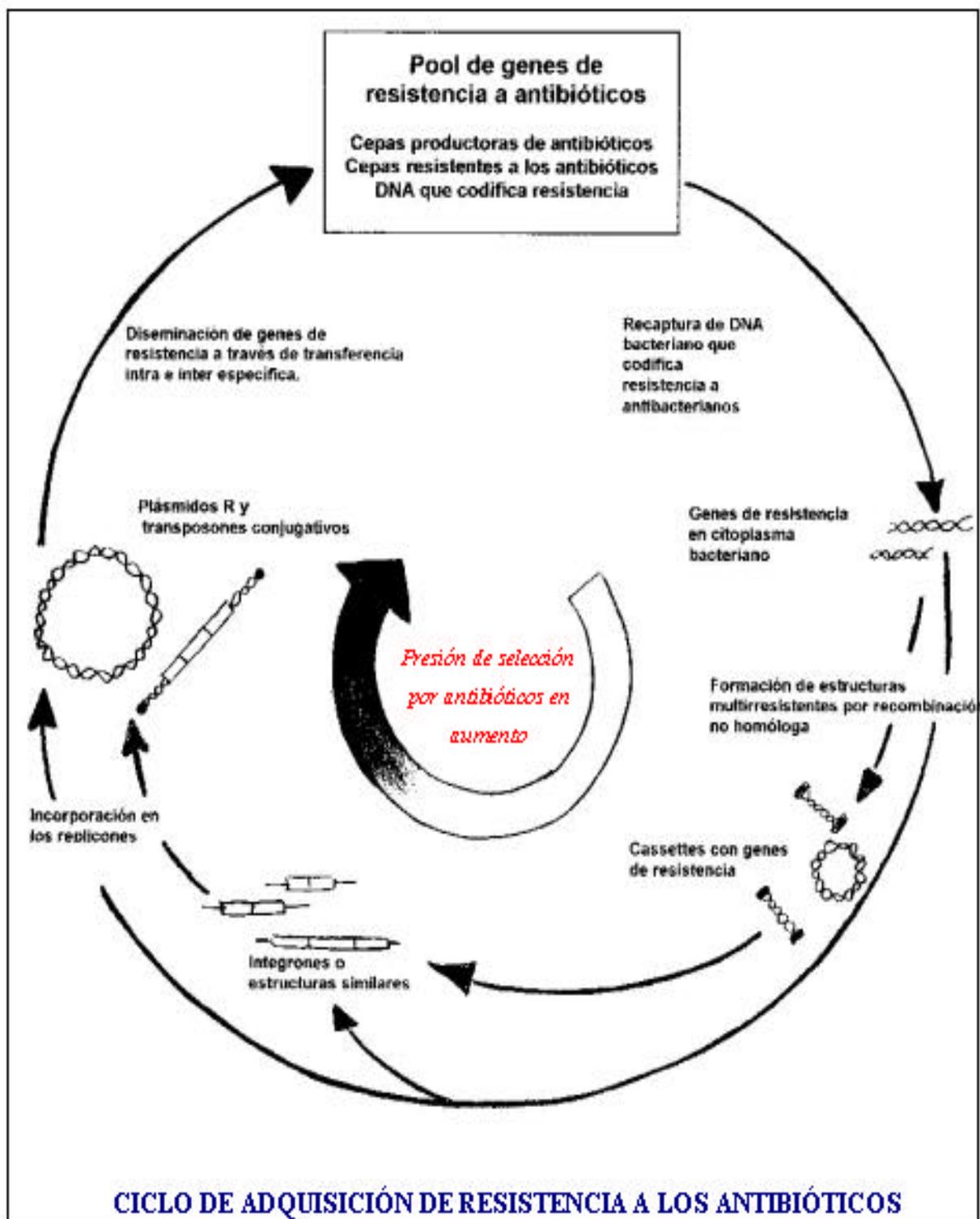


Figura N° 2. Esquema que muestra la ruta por la cual los genes de resistencia a los antibióticos son adquiridos en respuesta a la presión de selección del uso de los antibióticos.

Fuente: Davies, 1994.

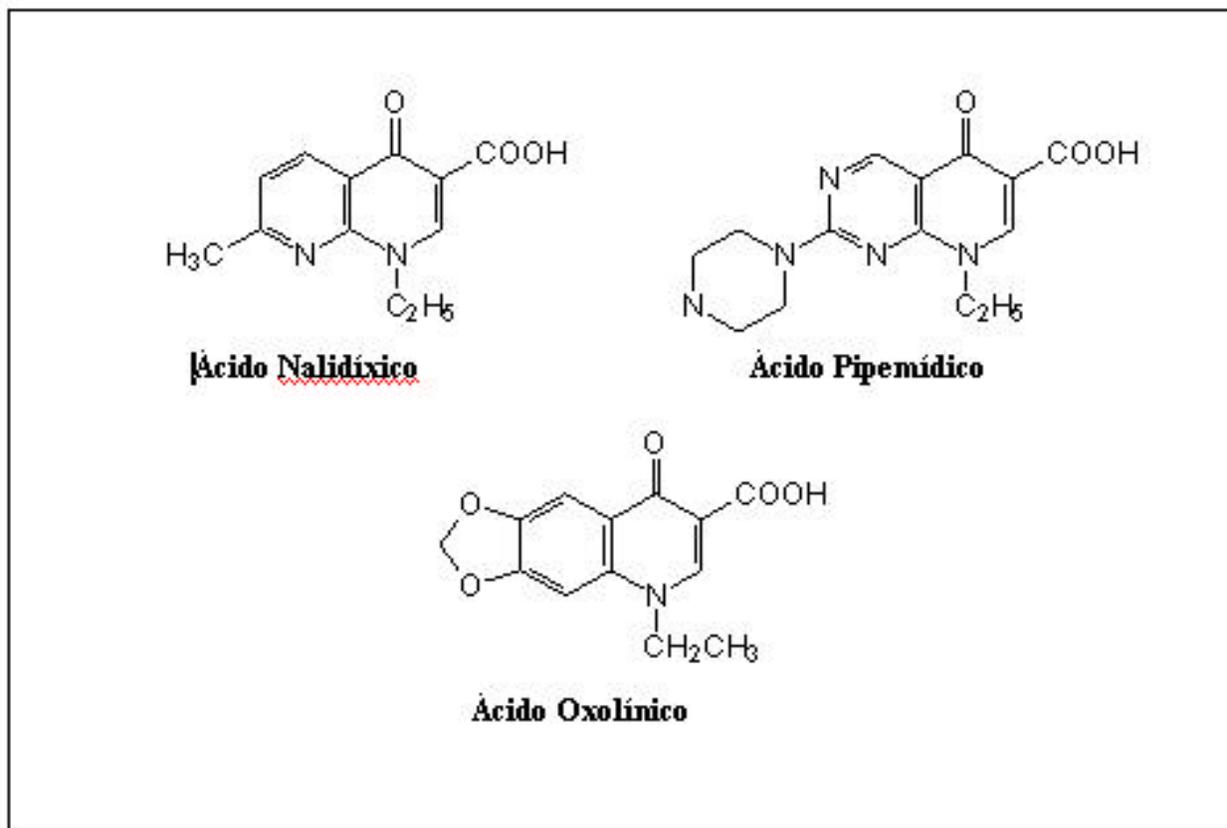


Figura N° 3. Estructuras químicas de las Quinolonas.

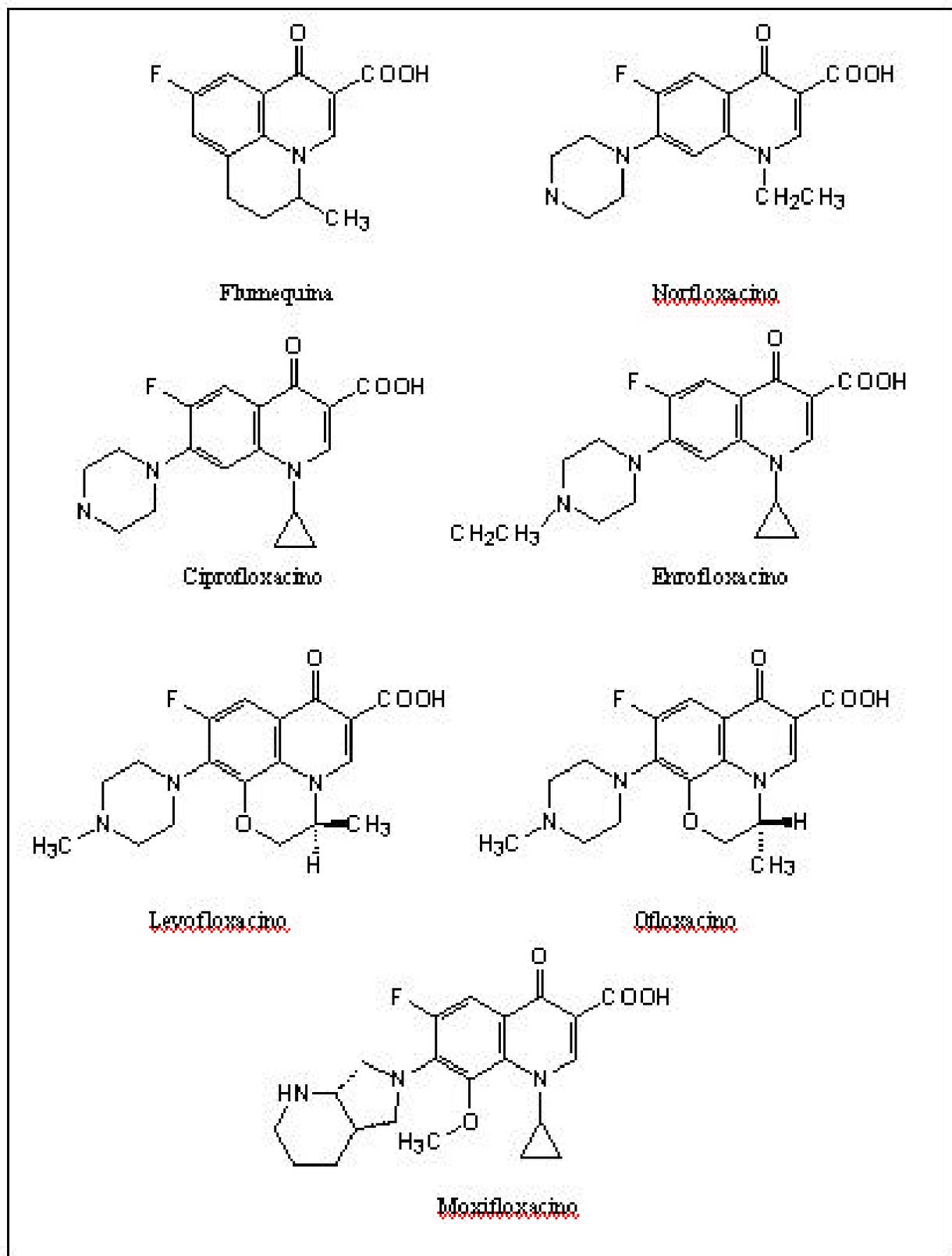


Figura N° 4. Estructuras químicas de las Fluoroquinolonas.

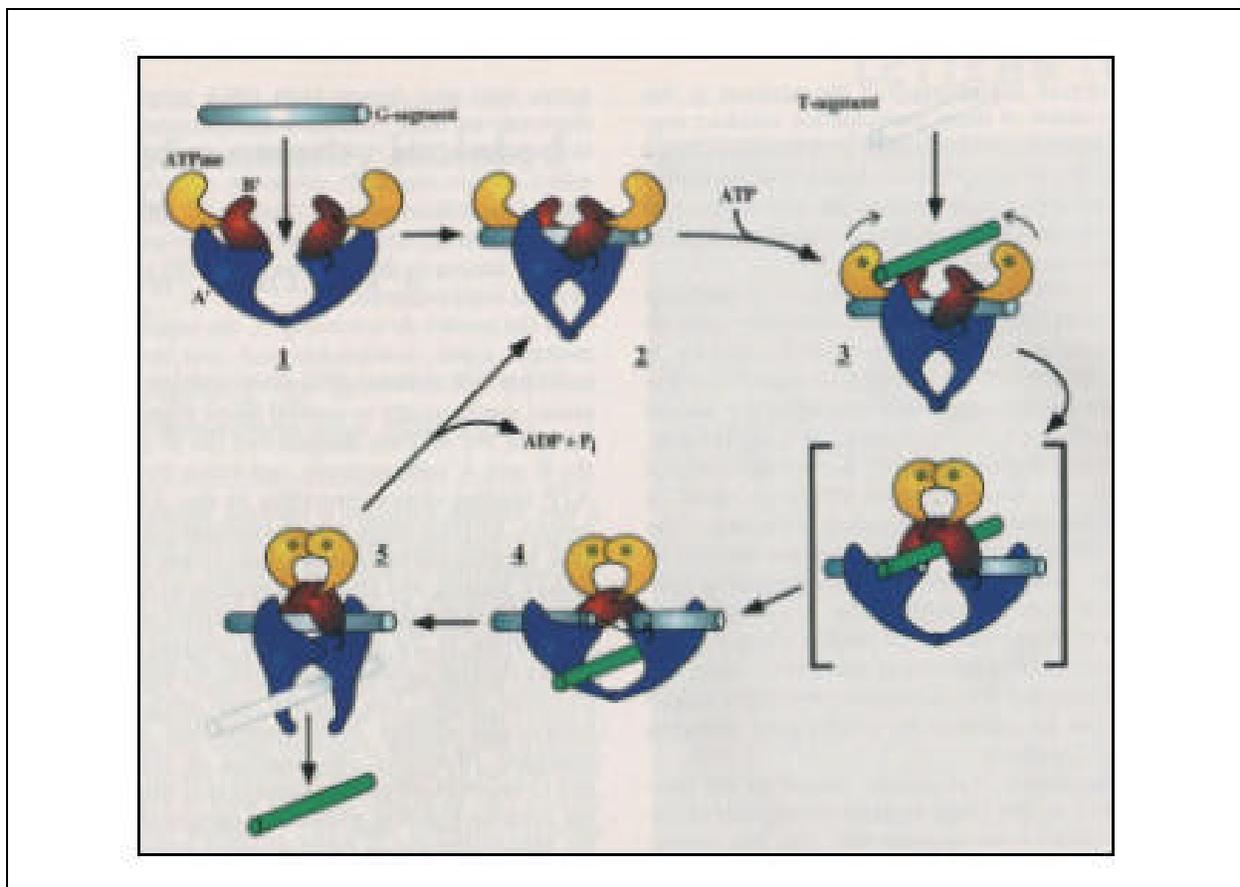
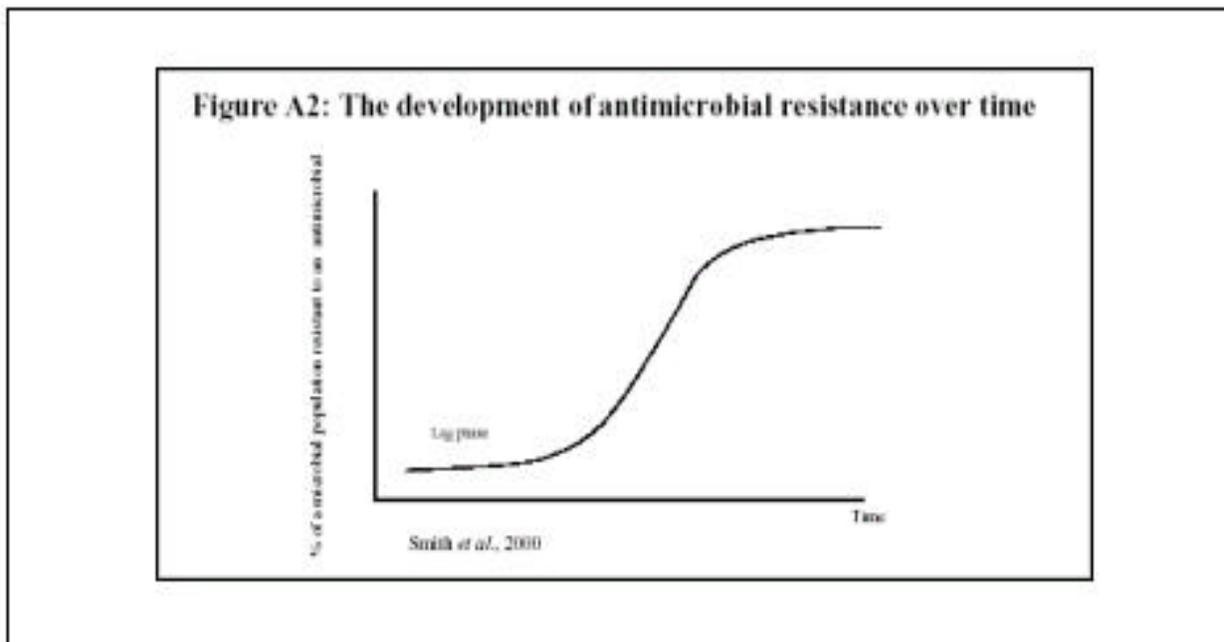


Figura N° 5. Un modelo molecular de la reacción catalítica de la DNA girasa. En azul las subunidades A, en rojo las subunidades B, en amarillo el dominio ATPasa. 1 la enzima se une al primer segmento de DNA, induciendo un cambio conformacional mostrado en 2. Al momento de unirse el segundo segmento (verde) 3, una serie de cambios conformacionales ocurren, en el cual el primer segmento (celeste) es separado y pasa el segundo segmento a través de la rotura formada por la girasa (corchetes y 4). En 5 el primer y el segundo segmento son liberados, se hidroliza ATP para regenerar el estado inicial 2.

Fuente: Berger *et al*, 1996.



**Figura N° 6. El desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos en el tiempo.**

Fuente: Smith *et al.*, citado por WHO, 2000 b.

# **ANEXOS**



<b>Declaración de Importación Glosa</b>						
<b>Solicitado por : PAULINA ATENAS</b>						
<b>Glosa : 29335900</b>						
<b>Descripción : LOS DEMAS COMPUESTOS CON UN CICLO PIRIMIDINA O PIPERAZINA;ACIDOS NUCLE</b>						
<b>Periodo : Enero 2001 a Mayo 2001</b>						
<b>Importador : 78,222,940 - 0 FARQUIMICA LTDA</b>						
Nº. Declaración : 171388 - 0	Via Trans. : AEREO	Bco. Com. : CENTRAL DE C	VAL-CIF : 17,950.00	VAL-FOB: 15,512.96		
F. Declaración : 25/05/2001	Aduana : METROPOLITAN	Pais Orig.: ITALIA	Pais Adq.: ITALIA	P/U CIF : 17.95		
Nº. Informe : 534424	Puerto : OTROS PUERT	Bulto : 2 PALLET/TA	Cla. Com.: CIF	Peso : 1,115.00	Kg.	
F. Informe : 04/05/2001	Corresp. a: 1000.000	KN NORFLOXACINA	POLVO CRISTALINO SINTOFARM-F			
Nº. Declaración : 919815 - 0	Via Trans. : MARITIMO	Bco. Com. : SUD AMERICA	VAL-CIF : 1,150.00	VAL-FOB: 1,138.75		
F. Declaración : 02/01/2001	Aduana : SAN ANTONIO	Pais Orig.: CHINA	Pais Adq.: CHINA	P/U CIF : 11.50		
Nº. Informe : 964517	Puerto : SHANGAI	Bulto : 80 TAMBOR	Cla. Com.: CIF	Peso : 2,240.00	Kg.	
F. Informe : 22/11/2000	Corresp. a: 100.000	KN TRIMETOPRIMA	POLVO SINOCEM-F			
Nº. Declaración : 915015 - 0	Via Trans. : MARITIMO	Bco. Com. : SUD AMERICA	VAL-CIF : 8,475.00	VAL-FOB: 8,395.85		
F. Declaración : 02/01/2001	Aduana : SAN ANTONIO	Pais Orig.: CHINA	Pais Adq.: CHINA	P/U CIF : 15.95		
Nº. Informe : 964517	Puerto : SHANGAI	Bulto : 80 TAMBOR	Cla. Com.: CIF	Peso : 2,240.00	Kg.	
F. Informe : 22/11/2000	Corresp. a: 500.000	KN NORFLOXACINA	POLVO CRISTALINO SINOCEM-F			
Nº. Declaración : 020616 - 0	Via Trans. : MARITIMO	Bco. Com. : A. EDWARDS	VAL-CIF : 1,090.00	VAL-FOB: 923.00		
F. Declaración : 05/01/2001	Aduana : SAN ANTONIO	Pais Orig.: CHINA	Pais Adq.: HOLAND	P/U CIF : 10.90		
Nº. Informe : 4226	Puerto : AMBERES	Bulto : 4 CUÑETES	Cla. Com.: CIF	Peso : 111.00	Kg.	
F. Informe : 02/01/2001	Corresp. a: 100.000	KN TRIMETOPRIM	POLVO/BP58 ORFFA-F			
<b>Total CIF Importador</b>			<b>28,665.00</b>	<b>Total FOB Importador</b>	<b>25,970.56</b>	
<b>Importador : 79,613,740 - 9 VINGERHOETS Y SCHEELJE LTDA</b>						
Nº. Declaración : 992273 - 0	Via Trans. : AEREO	Bco. Com. : SANTANDER C	VAL-CIF : 679.40	VAL-FOB: 648.53		
F. Declaración : 06/02/2001	Aduana : METROPOLITAN	Pais Orig.: ARGENTINA	Pais Adq.: ARGENT	P/U CIF : 13.59		
Nº. Informe : 995229	Puerto : BUENOS AIRES	Bulto : 104 BOLSA/PAGU	Cla. Com.: FOB	Peso : 328.91	Kg.	
F. Informe : 21/12/2000	Corresp. a: 50.000	KN FLOXAGEN POLVO 5 KG./POLV	COD 6855 VETANCO-F			
Nº. Declaración : 982273 - 0	Via Trans. : AEREO	Bco. Com. : SANTANDER C	VAL-CIF : 652.23	VAL-FOB: 629.86		
F. Declaración : 05/02/2001	Aduana : METROPOLITAN	Pais Orig.: ARGENTINA	Pais Adq.: ARGENT	P/U CIF : 13.59		
Nº. Informe : 995229	Puerto : BUENOS AIRES	Bulto : 104 BOLSA/PAGU	Cla. Com.: FOB	Peso : 328.91	Kg.	
F. Informe : 21/12/2000	Corresp. a: 48.000	KN FLOXAGEN POLVO 1 KG./POLV	COD 6855 VETANCO-F			
<b>Total CIF Importador</b>			<b>1,331.63</b>	<b>Total FOB Importador</b>	<b>1,274.39</b>	
<b>Importador : 80,447,400 - 5 GUILLERMO HARDING Y CIA LTDA</b>						
Nº. Declaración : 176221 - 0	Via Trans. : AEREO	Bco. Com. : SIN DESCRIPC	VAL-CIF : 2,750.00	VAL-FOB: 2,187.30		
F. Declaración : 29/05/2001	Aduana : METROPOLITAN	Pais Orig.: CHINA	Pais Adq.: ESPANA	P/U CIF : 55.00		
Nº. Informe : 0	Puerto : OTROS PUERT	Bulto : 2 CAJA/CARL	Cla. Com.: CIF	Peso : 56.00	Kg.	
F. Informe : 01/01/2000	Corresp. a: 50.000	KN ACICLOVIR	POLVO PROFARMA KERN-F			

## ANEXO II. Información obtenida en la Cámara de Comercio de Santiago.



GOBIERNO DE CHILE  
 MINISTERIO DE AGRICULTURA

**AUTORIZA DISPOSICIÓN Y USO  
 DE PRODUCTO QUE INDICA**

HOY SE RESOLVIÓ LO QUE SIGUE.

SANTIAGO,

Nº \_\_\_\_\_ / VISTOS: La solicitud 369/2002 presentada por LABORATORIOS RECALCINE S.A. de fecha 05.07.2002 con domicilio en AVDA. VICUÑA MACKENNA Nº 1094, SÚÑOA, artículo 3º y la Ley 18.164 y los Artículos 42 y 43 del Decreto Nº 139 de 1995 del Ministerio de Agricultura, publicado en el Diario Oficial Nº 15.275 del 25.09.95, y

**RESUELVO:**

AUTORIZASE la disposición y uso del siguiente producto:

<b>NOMBRE PRODUCTO</b>	<b>REGISTRO Nº</b>
12.196 FRASCOS X 100 ML. FENILBUTAZONA (FENILBUTAKEL)	<b>0003</b>

Internado por LABORATORIOS RECALCINE S.A. Certificado de Destinación Aduanera Nº 3033 de fecha 05.06.2002 otorgado por la barrera AEROPUERTO C.A.M.B.

Para el producto:	<b>Nº REGISTRO</b>
10.598 FRASCOS X 100 ML. PENICILINA G. PROCAINA/PENICILINA G BENZATINA (PENI-KEL 15 + 15 I.A.)	<b>0101-B</b>

La presente resolución queda sujeta a la aprobación de control de serie de la presente partida, en conformidad a lo establecido en el Art. 40 y 41 del D.S. Nº 139 de 1995 del Ministerio de Agricultura

ANÓTESE, COMUNIQUESE Y ARCHIVÉSE

**PEDRO ELORZA SALAS**  
**MEDICO VETERINARIO**  
 JEFE SAG OFICINA METROPOLITANA

/mmg.  
 DISTRIBUCION  
 Internado.  
 Departamento Protección Pecuaria,  
 Oficina Metropolitana  
 08.07.2002

**ANEXO III. Documento revisado en el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG).**



**GOBIERNO DE CHILE**  
Ministerio de Salud Pública

**SOLICITUD AUTORIZACIÓN DE USO Y/O DISPOSICIÓN**

Ai Señor  
Director Instituto de Salud Pública de Chile

Ciudad y Fecha: .....

Nombre del Solicitante o razón social de la Empresa: .....

RUT: .....

Domicilio, Teléfono, Fax: .....

Nombre del Director ó Asesor Técnico: .....

Ubicación (bodega de destino): .....

C-Destrucción Aduanera N°/año ..... S. de Salud .....

Factura N°/Fecha .....

Protocolo Análisis .....

N° Establecimiento Elaborador / Importador Prod. Higiene: .....

Solicita se sirva informar favorablemente el uso y/o disposición de la mercancía que se indica.  
Damos fe que la información es fidedigna correspondiendo a la vigente y autorizada por el Instituto de Salud Pública.

\_\_\_\_\_  
Firma del Solicitante

\_\_\_\_\_  
Firma del Director o  
Asesor Técnico

---

**PARA USO EXCLUSIVO DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

Visto: La solicitud anterior, el artículo 3º de la Ley N° 18.164 y la Resolución N° 464, del 10 de Mayo de 1999, del Director del Instituto de Salud Pública de Chile dicto lo siguiente:

**Resolución de Autorización N° :**

1.- Ha lugar a lo solicitado e informase favorablemente el uso y/o disposición de la mercancía declarada en el reverso de esta solicitud, debiendo cumplirse lo señalado en el Art. 112 del D.S. 1876/95 antes de su comercialización.

2.- Dejase establecido que la presente autorización no interfiere ni invalida otra acción de carácter sanitario, establecida en el Código Sanitario y sus Reglamentos que norman la tenencia, uso, consumo, venta, cesión o disposición de la mercancía certificada.

\_\_\_\_\_  
Firma por Delegación del Director  
del Instituto de Salud Pública de Chile

ANEXO IV a. Documento revisado en el Instituto de Salud Pública de Chile. Cara anterior.

SOLICITUD AUTORIZACION DE USO Y/O DISPOSICIÓN							
1.- Materias primas destinadas a la elaboración de productos farmacéuticos, cosméticos o pesticidas de uso sanitario y doméstico: (para principio activo señalar nombre y número de registro)							
Nombre químico	Producto*	Cantidad	Nº Registro*	País Fabricante	País de Procedencia	Nº Lote	
2.- Productos importados que disponen de registro sanitario:							
Farmacéuticos	<input type="checkbox"/>	Cosméticos	<input type="checkbox"/>	Pesticidas	<input type="checkbox"/>	C. Higiene	<input type="checkbox"/>
Nombre	Cantidad	Nº de Registro o Nº de Emp. Higiene	Régimen	Procedencia	Nº Lote Original		
3.- Productos autorizados por Resolución del Instituto de Salud Pública de Chile, artículos 14, 67 y 85 del D.S. 187595 (acompañar la documentación correspondiente y resolución de autorización del ISP)*							
Producto	Nombre Químico	Cantidad	Procedencia	Nº Res. ISP*			
4.- Ingestión de muestras de productos farmacéuticos, cosméticos o pesticidas para solicitar registro para análisis, desarrollo, estándar de referencia y otros, los que quedarán prohibidos de comercializar.							
Registro	<input type="checkbox"/>	Análisis o Desarrollo	<input type="checkbox"/>	Estándar	<input type="checkbox"/>	Otros señalar	<input type="checkbox"/>

ANEXO IV b. Documento revisado en el Instituto de Salud Pública de Chile. Cara posterior.

importación	variedad	marca	cantidad	unidad
antibacteriano	Tabletas 250 mg	Baycip	131.97	KN

**ANEXO V. Ejemplo de la información declarada de los productos terminados.**

Fuente: Cámara de Comercio de Santiago, 2001.

## 12. ABREVIACIONES

DNA	Ácido Desoxirribonucleíco
RNA	Ácido Ribnucleíco
OMS	Organización Mundial de la Salud
WHO	World Health Organization
APUA	Alliance for the Prudent Use of Antibiotics
VRE	Vancomycin-resistant <i>Enterococco faecium</i>
QRDR	Quinolone resistance-determining region
Ser	Serina
Asp	Aspartato
MDR	Multidrug resistance
CDC	Centers for Diseases Control
MRSA	Methicillin-resistance <i>Staphylococcus aureus</i>
DANMAP	Consumption of antimicrobial agents and ocurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and human in Denmark. The Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research programme
FDA	US Food and Drug Administration
ISP	Instituto de Salud Pública de Chile
SAG	Servicio Agrícola y Ganadero
MINSAL	Ministerio de Salud